

Consejo asesor COVID-19

Minuta reunión interna lunes 30 marzo 2020

1. Resumen de situación:

A la fecha se han informado 2449 casos confirmados, 122 hospitalizados en camas críticas (5%), y 8 fallecimientos (letalidad 0,3%). Se ha producido una relativa estabilización del número de casos nuevos diarios en los últimos 3 días, lo que debe ser observado con cautela. Llama la atención que algunas regiones del país presentan una proporción de pacientes en críticos mayor que el promedio nacional (5%), como Tarapacá, O'Higgins, Araucanía, Magallanes y Valparaíso. Se recomienda dar seguimiento a estas situaciones, porque pudiera estar asociada a una menor detección de casos leves. Asimismo, en el caso del Gran Santiago, si bien los casos se concentran en la zona oriente, con cuarentena total, se observa diseminación de casos en prácticamente todas las comunas urbanas, por lo que parece prudente evaluar la expansión de la cuarentena hacia esas áreas.

2. Objetivo de la reunión

El objetivo de esta reunión fue responder a la solicitud de la Sra. Subsecretaria de Salud Pública en relación a analizar las distintas técnicas de diagnóstico de laboratorio disponibles, de manera de asesorar al Ministerio sobre la utilidad de cada una, considerando distintos contextos. El acceso a las técnicas diagnósticas son un aspecto clave para implementar la estrategia de detección precoz-aislamiento precoz, que es el elemento central del control de la epidemia de Covid-19, en una estrategia integrada que incluye investigar las cadenas de transmisión y las medidas de distanciamiento físico. Dado el avance de la epidemia en Chile, a la estrategia antes enunciada deben agregarse acciones que permitan conocer las personas que han desarrollado inmunidad mediante pruebas de medición de anticuerpos. Estas pruebas adquieren importancia en estados más avanzados de la infección en el tiempo (después de los 5-10 días, período en el cual puede no haber virus detectable por RT-PCR). Estas determinaciones permiten conocer también con mayor precisión el porcentaje de la población que tuvo la infección por el virus y establecer el grado de protección comunitaria y a futuro estudiar la persistencia de la inmunidad. Finalmente, esta estrategia entrega información individual a aquellos que tienen inmunidad y pueden volver a cumplir sus funciones sin riesgo de infectarse.

3. Discusión

RT-PCR:

La detección del ácido nucleico (ARN) del SARS-CoV-2 mediante ensayos de rRT-PCR es el pilar diagnóstico de Covid-19 en Chile hasta la fecha y hay consenso es que continúa siendo el patrón de oro del diagnóstico, por su alta sensibilidad y especificidad. La técnica se basa en la detección de SARS-CoV-2 en secreciones respiratorias mediante métodos moleculares

(amplificación génica por RT-PCR) en sujetos sospechosos según categorías clínicas y criterios epidemiológicos ad hoc.

Sin embargo, el RT-PCR tiene limitaciones importantes, tales como la dependencia de la calidad de la muestra y la temporalidad con la que se obtiene. Las técnicas moleculares requieren múltiples insumos y laboratorios que cuenten con infraestructura y capital humano avanzado, lo que impide lograr una cobertura territorial que garantice la oportunidad de los resultados en todo el país. Esta situación se agrava en el contexto de crisis global en el cual nos encontramos, donde el acceso a los insumos y reactivos necesarios para desarrollar la técnica, todos producidos en el extranjero, no están garantizados y pueden haber quiebres de stock, como el déficit de tómulas de PCR que han informado encargados de laboratorios a miembros del consejo. Por otra parte, el rendimiento de la técnica depende de la carga viral en las secreciones nasofaríngeas, la que tendería a declinar en el curso de la enfermedad (Kelvin Kai-Wong To *et al.*, *Lancet Infect Dis* 2020; Loeffelholz *et al.* *Emerging Microbes & Infections* 2020). De esta manera la capacidad de detectar casos puede disminuir a medida que avanza la enfermedad.

Por lo anterior, es necesario analizar las alternativas para Covid-19, que son similares a las disponibles para otras enfermedades virales, y consisten en la detección rápida de antígenos virales en muestras de vía aérea y en las pruebas serológicas basadas en reacciones antígeno-anticuerpo, que miden la respuesta inmunológica de un hospedero frente a un agente infeccioso. Asimismo, se discutió la necesidad de crear una categoría de casos probables por vínculo epidemiológico con casos confirmados, de manera que disminuya la demanda pruebas de RT-PCR, usando pruebas complementarias para su confirmación. Finalmente, agencias regulatorias en Estados Unidos (FDA) han aprobado el uso de pruebas de detección de ácido ribonucleico viral que entregan resultados considerablemente más rápido que las pruebas moleculares convencionales. Estos sistemas utilizan plataformas actualmente disponibles en muchos laboratorios de referencia en Chile, por lo que se recomienda explorar la factibilidad de adquirirlos.

Pruebas de detección rápida de antígenos virales:

Se basan en la detección de proteínas virales que se producen durante los primeros días de infección mediante diferentes ensayos, con diferentes grados de automaticidad. Las pruebas de detección antigénica tienen la ventaja de ser rápidas y fáciles de usar (en el sitio donde llegan los pacientes, denominado “point of care”) y tienen una especificidad que les permite ser usadas como criterio de confirmación (en otras palabras, una muestra positiva tiene baja probabilidad de ser falso positivo). Además, tomando en cuenta el precedente de otras patologías como influenza, en situaciones de brote las pruebas de detección de antígenos tienen rendimientos adecuados y permiten enfrentar situaciones de alta demanda de atención de salud. Al ser una técnica de menor costo y más sencilla permiten lograr una mayor cobertura territorial.

Sin embargo, comparten en general las mismas limitaciones de las pruebas moleculares, ya que dependen de una muestra óptima, obtenida en el momento adecuado. Debido a que aún se desconoce la dinámica de presencia de estas proteínas (antígenos) en la nasofaringe, un resultado negativo (en cualquier estadio de la infección) no debe ser usado como criterio para descartar un caso, y por lo tanto otros criterios deben ser tenidos en cuenta (OPS, 2020)¹.

¹ Organización Panamericana de la Salud. Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19 30 de marzo de 2020

Actualmente existen dos alternativas de pruebas rápidas para este tipo de pruebas: la primera es la inmunocromatografía, que produce una banda de color, visible al operador y que no requiere el uso de equipos de lectura. La segunda es la inmunofluorescencia, que debe ser leída por un instrumento, de mayor sensibilidad y mayor costo. El instrumento que utiliza es pequeño y podría ser instalado en todos los niveles de la red asistencial. Es importante destacar que dos estudios chilenos en curso (Porte L. et al, manuscrito en preparación) han demostrado una gran concordancia de las pruebas rápidas antigénicas (inmunoensayos con fluorescencia) con relación a los resultados obtenidos con la RT-PCR. Los resultados de estos estudios se pusieron en conocimiento de este Consejo asesor. Los tests basados en inmunocromatografía tienen en general una menor sensibilidad, por lo que no deben ser implementados sin una previa evaluación.

Ensayos basados en la detección de anticuerpos

Los ensayos basados en la detección de anticuerpos IgM/IgG o pruebas serológicas, tienen rendimientos pobres en etapas tempranas de infecciones respiratorias agudas ya que como regla no hay producción relevante de anticuerpos antes de 5-7 días desde el inicio de los síntomas (Li Guo, et al. Clin Infect Dis 2020). También se ha mencionado que puede haber reactividad cruzada con otros coronavirus que están presentes en la comunidad, lo que podría eventualmente dificultar su interpretación. Sin embargo, este tipo de pruebas cumplen un rol fundamental para comprender la carga de una enfermedad a nivel poblacional y el rol y la magnitud de las infecciones asintomáticas. Es una técnica sencilla, de bajo costo, basada en el análisis de una muestra de sangre por punción digital fácil de obtener y de excelente calidad, que permitiría ser fácilmente implementada en el primer nivel de atención y acercar el diagnóstico a la población.

Existen datos que sugieren que la serología es un buen complemento de los exámenes directos (tanto moleculares como antigénicos) en al menos 3 situaciones diferentes: i) ante casos sospechosos de Covid-19 con exámenes directos negativos, que persisten sintomáticos luego de 5-7 días y no tienen causas alternativas que expliquen su curso clínico; ii) para confirmar o descartar enfermedad en sujetos diagnosticados por criterios clínicos y epidemiológicos, atendiendo también a un período requerido post infección; y iii) para reintegrar a sus funciones con seguridad a aquellos sujetos asintomáticos con serología positiva (IgG), quienes se podrían considerar inmunes, al menos por la temporada. A este respecto se analizó una propuesta para realizar una prueba piloto sobre el uso de las pruebas rápidas basadas en la detección de anticuerpos en el contexto de APS en Santiago.

Teniendo en consideración los antecedentes revisados y que se sintetizan en los párrafos precedentes en consejo ha llegado a los siguientes acuerdos:

4. Acuerdos

- Enfatizar en la relevancia del uso de técnicas diagnósticas durante la epidemia de COVID-19, facilitando la detección precoz y el consecuente aislamiento precoz de los casos, elemento central del control de la epidemia de Covid-19.

- Mantener la prueba de detección del ácido nucleico RT-PCR como la técnica de preferencia para el diagnóstico temprano de la infección por SARS-CoV-2. Asegurar al máximo posible su disponibilidad, previendo las situaciones de carestía de insumos a nivel mundial.
- Organizar un sistema centralizado de distribución de insumos y reactivos a los laboratorios para mantener la capacidad de detección.
- Tomar las medidas necesarias para diversificar y ampliar la cobertura de pruebas diagnósticas en el país, tanto de las pruebas de RT-PCR y mediante la incorporación de pruebas (rápidas) basadas en antígenos de SARS-CoV-2, validadas en Chile, del tipo inmunoensayos con fluorescencia.
- Realizar una prueba piloto para la utilización de las pruebas rápidas basadas en la detección de anticuerpos en la atención primaria de la salud para analizar la factibilidad de y formas de aplicación de un algoritmo que permitiría reducir la demanda del examen confirmatorio y manejar a los casos en forma más oportuna y cercana.
- Incorporar dentro de las definiciones de casos para la vigilancia la categoría de “caso probable”, definiendo como tal a las personas que presentan un cuadro clínico compatible y que son contactos conocidos de casos confirmados por laboratorios. También se consideran casos probables los presentes en un conglomerado donde al menos uno de los casos fue confirmado por laboratorio. Esta condición de caso probable puede ser transitoria, posteriormente las personas pueden pasar al listado de casos confirmados por laboratorio, si existe la disponibilidad de pruebas. Es importante resaltar que los casos probables deben ser manejados como casos confirmados, indicar su aislamiento estricto e investigar los contactos directos e indicarles la cuarentena.
- Diferenciar en el sistema de notificación y en el reporte las distintas opciones de confirmación de laboratorio, incluyendo los casos probables, para mantener la serie histórica de resultados basados en PCR y facilitar la interpretación de la línea de tendencia.
- Se mantienen las recomendaciones realizadas con fecha 21 de marzo referentes a: 1) medidas de frontera; 2) Detección y aislamiento de casos; 3) Respuesta de la red asistencial; 4) Vigilancia epidemiológica; 5) Comunicación social y 6) Distanciamiento físico y contención comunitaria.
- Mantener la disponibilidad de información oportuna epidemiológica, clínica, así como el monitoreo de la actividad de laboratorios, la disponibilidad de insumos y el uso de camas críticas
- Discutir en una próxima reunión la utilidad de las pruebas rápidas basadas en la detección de antígenos en contactos, especialmente en personal de salud en cuarentena, para facilitar su reintegración a las labores.

Asisten:

- Ximena Aguilera, Universidad del Desarrollo
- Rafael Araos, Ministerio de Salud
- Catterina Ferreccio, Pontificia Universidad Católica
- Fernando Otaiza, Ministerio de Salud
- Gonzalo Valdivia, Pontificia Universidad Católica
- María Teresa Valenzuela, Universidad de los Andes
- Pablo Vial, Universidad del Desarrollo
- Miguel O’Ryan, Universidad de Chile