

**Consenso sobre el uso de
pruebas diagnósticas para
SARS-CoV-2.**

VERSION 2

Mayo 2021.



**Ministerio de Salud
Argentina**

AUTORIDADES

PRESIDENTE DE LA NACIÓN

DR. ALBERTO ÁNGEL FERNÁNDEZ

MINISTRA DE SALUD DE LA NACIÓN

DRA. CARLA VIZZOTTI

JEFA DE GABINETE

LIC. SONIA GABRIELA TARRAGONA

SECRETARIA DE ACCESO A LA SALUD

DRA. SANDRA MARCELA TIRADO

SUBSECRETARIA DE MEDICAMENTOS E INFORMACIÓN ESTRATÉGICA

BIOQ. GASTÓN MORÁN

DIRECTORA NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA E INFORMACIÓN ESTRATÉGICA

DRA. ANALÍA REARTE

Participaron en la redacción y/o revisión de este documento:

DIRECCION DE EPIDEMIOLOGIA.
MINISTERIO DE SALUD DE NACION

Dra. Analía Rearte¹
Mg. Carlos Giovacchini²
Dra. Carla Voto³

SERVICIO DE VIROSIS RESPIRATORIAS,
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
INFECCIOSAS (INEI)- ADMINISTRACION
NACIONAL DE LABORATORIOS E
INSTITUTOS DE SALUD "DR. CARLOS G.
MALBRAN" (ANLIS)

Dra. Elsa Baumeister⁴

MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA
DE BUENOS AIRES

Dra. Marina Pifano⁵
Dra. Laura Fischerman⁶
Dra. Teresa Varela⁷

MINISTERIO DE SALUD DE LA CIUDAD
AUTONOMA DE BUENOS AIRES

Dra. María Belén Bouzas⁸.
Dr. Daniel Ferrante⁹.

MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA
DE CORDOBA

Dra. Gabriela Barbas¹⁰.

MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA
DE SANTA FE

Dra. Carolina Cudós¹¹
Bioq. Sergio Lejona¹²
Bioq. Carlos Pastor¹³

SOCIEDAD ARGENTINA DE VIROLOGIA
(SAV)

Dra. Lucia Vicenta Cavallaro¹⁴
Dra. Andrea Mangano¹⁵

FUNDACION INSTITUTO LELOIR-IIBBA
CONICET

Dra. Andrea Gamarnik¹⁶

Edición general:

Dra. Carla Voto

¹ Directora Nacional de Epidemiología e Información Estratégica, Ministerio de Salud de la Nación.

² Dirección de Epidemiología. Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica.

³ Vigilancia de infecciones respiratorias agudas, Área de Vigilancia de la Salud, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación.

⁴ Jefa de servicio de Virosis respiratorias de ANLIS-MALBRAN

⁵ Red de Laboratorios Diagnósticos de la Provincia de Buenos Aires

⁶ Red de Laboratorios Diagnósticos de la Provincia de Buenos Aires

⁷ Dirección de vigilancia epidemiológica y control de enfermedades. Ministerio de Salud de Provincia de Buenos Aires.

⁸ Jefa de División Análisis Clínicos del Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.

⁹ Subsecretario de Planificación Sanitaria y Gestión en Red.

Ministerio de Salud de Ciudad de Buenos Aires.

¹⁰ Secretaria de Prevención y Promoción de la Salud del Gobierno de Córdoba

¹¹ Directora provincial de epidemiología, provincia de Santa Fe

¹² Jefe de Servicio de Biología Molecular, laboratorio CEMAR. Dirección de Bioquímica. Secretaria de Salud Pública- Municipalidad de Rosario

¹³ Laboratorio Central de Santa Fe.

¹⁴ Presidenta de la Sociedad Argentina de Virología

¹⁵ Investigadora Independiente CONICET. Miembro de la Comisión Directiva SAV. Jefa de la Unidad de Virología y Epidemiología Molecular (UVEM) del Hospital Juan P. Garrahan.

¹⁶ Jefa del Laboratorio de Virología Molecular de la Fundación Instituto Leoir, Investigadora Superior de CONICET, miembro de la Academia Estadounidense de Microbiología.

CONSENSO SOBRE EL USO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA SARS COV-2

VERSIÓN 2 – ACTUALIZADO AL 03/05/2021

Índice de contenido

Consideraciones generales	2
Pruebas de laboratorio para SARS-CoV-2	4
Tipo de muestra recomendada para la realización de pruebas diagnósticas de infección activa por SARS - CoV-2.	4
Tipos de muestras recomendadas en pediatría	6
Metodologías disponibles para el diagnóstico de COVID-19	7
Técnicas moleculares para la detección de SARS-CoV-2	7
Pruebas de detección de antígenos de SARS-CoV-2	8
Aplicaciones clínicas de las Pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2	10
Detección de SARS CoV-2 en personas sintomáticas	10
Detección de SARS-CoV-2 en personas asintomáticas	12
Estrategias de Diagnóstico de SARS-CoV-2	15
Testeo de personas con síntomas compatibles con COVID-19	16
Testeo de personas paucisintomáticas.	17
Testeo de personas asintomáticas	19
Notificación al SNVS 2.0	21
Integración de la secuenciación genómica de SARS-CoV-2	22
Posibles aplicaciones de pruebas serológicas para SARS-CoV-2	23
Respuesta inmune frente a SARS CoV-2	24
Utilidades de las pruebas serológicas para SARS-CoV-2	25
Interpretación de pruebas serológicas de SARS-CoV-2 tras la vacunación	27
Resumen de pruebas serologicas para SARS-CoV-2	28

CONSIDERACIONES GENERALES

La detección precoz y aislamiento de todos los casos compatibles con COVID-19 -seguido del rastreo y cuarentena de sus contactos estrechos- es uno de los puntos fundamentales para reducir la transmisión de la infección, y disminuir la propagación de la enfermedad. Para tal fin, es importante garantizar la capacidad diagnóstica, manejo de casos desde el nivel comunitario y en hospitalización, y el rastreo de contactos reforzando los equipos de salud y asegurando la disponibilidad de recursos necesarios para el testeo. (1-3)

Desde la primera secuenciación genética de SARS-CoV-2 las compañías diagnósticas han desarrollado test de amplificación de ácidos nucleicos - en su mayoría RT-PCR- para la detección del virus en varios tipos de muestras clínicas, con frecuencia hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo. La fabricación de estos test ha sido de suma importancia para el plan de respuesta a la pandemia y la toma de decisiones en salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) continúa recomendando actualmente el diagnóstico de COVID-19 mediante pruebas moleculares que detectan el ARN del virus SARS-CoV-2. (4) Sin embargo, la mayoría de las pruebas deben procesarse en un laboratorio por personal especializado, requieren múltiples insumos y el tiempo hasta los resultados es variable (1 a 3 días). En consecuencia, las limitaciones de logística e infraestructura pueden condicionar la ampliación de la capacidad de testeo frente al incremento de la demanda diagnóstica de COVID-19. (5)

Dada la alta carga global de COVID-19, la necesidad de desarrollar pruebas en el punto de atención ha ido aumentando. Estas son pruebas de diagnóstico rápido que se pueden realizar en los centros de atención ambulatorios y en los servicios de emergencia en hospitales, no requiriendo un procesamiento de laboratorio reduciendo la necesidad logística de las muestras y los tiempos de obtención del resultado. La conveniencia y rapidez de las pruebas rápidas de diagnóstico es útil para la identificación precoz y aislamiento de casos y rastreo y cuarentena de contactos así como también para reducir los costos y la demanda del sistema de salud. Estas son algunas de las razones que hacen de las pruebas rápidas una importante herramienta para expandir la capacidad de diagnóstico en el momento actual de la pandemia. (2, 6-7)

Para la selección de un test diagnóstico es importante considerar el rendimiento de la prueba, la oportunidad en la obtención de los resultados, escalabilidad y la simplicidad de su uso. Para la interpretación de los resultados, debe considerarse además, el contexto clínico y la prevalencia de SARS-CoV-2 en la población analizada. (2)

La OMS recomienda como una estrategia central para contener la pandemia las acciones de testeo, trazabilidad y aislamiento (TTA). El desarrollo de dicha estrategia implica ampliar la cobertura de los test diagnósticos principalmente a nivel comunitario, detección temprana y

aislamiento de los casos sospechosos desde su identificación y la investigación oportuna de contactos estrechos estableciendo una cuarentena efectiva en forma precoz. Minimizar el tiempo entre la realización de la prueba diagnóstica y la obtención de resultados ayudará a maximizar el impacto de la estrategia de testeo y optimizar el rastreo y la gestión de contactos para limitar la transmisión. (8)

La estrategia de detección de infección activa por SARS-CoV-2 debe estar orientada principalmente a la rápida identificación de los casos con capacidad de transmisión, siendo prioritario su uso en la planificación de la misma. (9)

Actualmente, dada la disponibilidad de diferentes metodologías diagnósticas que permiten ampliar rápidamente la capacidad de testeo, es fundamental establecer algoritmos y circuitos definidos tanto para personas sintomáticas como asintomáticas. En este sentido, implementar estrategias combinadas entre pruebas de detección de antígeno y pruebas moleculares permitirán no sólo identificar precozmente los casos positivos sino ampliar el rastreo y aislamiento de sus contactos estrechos.

Es importante destacar que, toda estrategia debe ser adecuada a la capacidad de cada jurisdicción, garantizando siempre el abordaje integral de testeo, rastreo, aislamiento y seguimiento.

Es fundamental evaluar cada uno de los puntos críticos del circuito diagnóstico:

- Capacidad de respuesta del laboratorio
- Recursos disponibles (rrhh, insumos, logística)
- Capacitación continua
- Accesibilidad
- Articulación con el sistema de salud

Este documento es una actualización del ***Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2*** publicado en Septiembre 2020. Contiene las principales consideraciones relacionadas a la toma de muestra, pruebas utilizadas para la detección de la infección por SARS CoV-2 así como también las estrategias propuestas para el uso de estas pruebas en diferentes escenarios epidemiológicos.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA SARS-COV-2

El diagnóstico de laboratorio de SARS-CoV-2 para la confirmación de la infección aguda se realiza mediante dos tipos de pruebas virales:

- Detección directa del genoma viral por técnicas de biología molecular (RT-PCR, LAMP, etc.) basadas en la amplificación específica de regiones del genoma de SARS CoV-2 que incluye los genes E, N, RdRP y S.
- Detección de antígenos virales mediante técnica de inmunocromatografía de difusión (lateral flow).

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos producidos por el organismo humano en respuesta a la infección por el SARS CoV-2. Su utilización no está recomendada para el diagnóstico de infección activa ni en personas con síntomas ni en asintomáticos. (4)

TIPO DE MUESTRA RECOMENDADA PARA LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE INFECCIÓN ACTIVA POR SARS COV-2.

En la actualidad existe evidencia que SARS-CoV-2 puede ser detectado en la mayoría de fluidos corporales, si bien no en todos es posible su aislamiento y siendo variable también el tiempo de excreción del virus en los mismos.

El virus SARS-CoV-2 replica en faringe y en tracto respiratorio superior de manera que es por ello que dentro de las muestras recomendadas para el diagnóstico de SARS CoV-2 tanto para técnicas moleculares (RT-PCR, LAMP) como para las pruebas rápidas de detección de antígenos, se consideran aquellas del tracto respiratorio y principalmente del superior. Las muestras empleadas y recomendadas para el diagnóstico son las del tracto respiratorio y saliva. (10)

Tracto respiratorio superior

Si bien la muestra más extensamente recomendada es el hisopado nasofaríngeo (HNF), existen otros tipos de muestra que han resultado igualmente útiles y que se detallan a continuación. Es importante diferenciar el hisopado nasal (HN) del hisopado de cornete medio (HCM) si bien en la bibliografía suele utilizarse indistintamente bajo el nombre genérico de nasal.

- **Hisopado nasofaríngeo (HNF)** (mediante el uso de un hisopo de dacrón, poliéster, rayón o nylon, flexible de cabeza pequeña): Esta muestra se toma colocando el hisopo en el piso de la fosa nasal hasta que el hisopo alcance la parte posterior de la nasofaringe. Se lo hace rotar unas cinco veces y se retira el mismo. Para optimizar el redito de la muestra, el hisopado podrá realizarse en

ambas fosas nasales utilizando el mismo hisopo. Si se combinara el HNF con el orofaríngeo recordar de utilizar un hisopo diferente para la toma de la cavidad bucal.

- **Hisopado de fosas nasales anteriores (HN)** (Hisopo de dacrón, poliéster, rayón o nylon, rígido): Esta muestra puede ser tomada por el propio paciente o por personal de salud y el hisopo es colocado en forma vertical en cada una de las narinas dejándolo permanecer por 10 segundos y rotándolo en las mismas antes de pasar de una a otra narina.
- **Hisopado de cornete nasal medio (HCM)** (mediante el uso de un hisopo de dacrón, poliéster, rayón o nylon, flexible de cabeza pequeña): Esta muestra es obtenida colocando el hisopo en forma horizontal hasta encontrar resistencia, rotar unas cinco veces, dejarlo unos 10 segundos y pasar a la otra narina. (11)

ES IMPORTANTE QUE LA RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS CUENTE CON LA SUPERVISIÓN Y ASESORÍA DE PERSONAL SANITARIO.

Saliva

Publicaciones recientes entre ellas revisiones sistemáticas y metanálisis han mostrado que las muestras de saliva versus los hisopados nasofaríngeos tienen resultados comparables para la detección del ARN del SARS CoV-2. (12, 13) Más aún en población asintomática la sensibilidad con muestras de saliva fue superior a la del hisopado (92% vs 86%) y con especificidades superiores al 99% siendo de vital importancia para su consideración en tamizajes masivos. (14) La muestra de saliva es fácil de coleccionar, su colecta no resulta molesta para el paciente y se sugiere transporte refrigerado. Debe considerarse el correcto instructivo para la recolección de la muestra de saliva y el momento de la toma de muestra respecto del inicio de los síntomas (Dentro de los 5 días de inicio de los síntomas y preferentemente su obtención debe realizarse durante la mañana alejada de la ingesta de la comida o la limpieza bucal). Para la toma de muestra el paciente deberá generar la mayor cantidad de saliva en su boca y depositar la saliva en un tubo cónico de 50 cc ó frasco de 120 cc estéril (de urocultivo). Un volumen de muestra de 2 mililitros será suficiente.

La obtención de la muestra de saliva para la realización de RT-PCR podría considerarse también en pacientes sintomáticos en los que no se pudiera extraer una muestra del tracto respiratorio o frente a un resultado no conclusivo. Su utilización en la evaluación de pacientes asintomáticos con riesgo epidemiológico por contacto estrecho ha sido de muchísima utilidad en ciertas jurisdicciones que lo han implementado.

Este tipo de muestra requiere de extracción de ácidos nucleicos previo a su estudio por PCR en tiempo real o por amplificación isotérmica LAMP. Si bien, aunque pocos, existen reportes de protocolos que combinan tratamiento de temperatura y detergentes sobre la muestra de saliva

para saltar la extracción de ácidos nucleicos en este tipo de muestra. Es importante, para aquellos equipos comerciales que no han sido validados para saliva, realizar una validación interna o confirmar que la muestra de saliva es apta para ser procesada por el ensayo en cuestión.

En la actualidad no se dispone de experiencia sobre el uso de la muestra de saliva con la prueba rápida de detección de antígenos.

TIPOS DE MUESTRAS RECOMENDADAS EN PEDIATRÍA

Si bien la muestra de elección es el hisopado nasofaríngeo, para disminuir las molestias por procedimiento para el paciente, se recomiendan las muestras menos invasivas como el hisopado nasal o la muestra de saliva. (15, 16)

- **Hisopado nasal**
- **Muestra de saliva:** Para niños mayores de 10 años, la toma de la muestra puede ser realizada por el propio paciente. En niños menores de 10 años o con dificultades para la toma, se recomienda la utilización de una pipeta Pasteur para la recolección de la muestra que la realizará el personal de salud. Es importante recolectar el volumen adecuado para la realización de los test moleculares.
- **Hisopado nasofaríngeo o nasal más orofaríngeo**
- **Hisopado orofaríngeo** sólo en pacientes que por su condición clínica no pueda realizarse otro tipo de toma de muestra.

Tracto respiratorio Inferior

Este tipo de muestra es conveniente evaluarla en pacientes con enfermedad respiratoria grave cuando el diagnóstico virológico convencional no ha sido concluyente, siendo preferibles el lavado broncoalveolar, broncoaspirado, y/o aspirado endotraqueal.

En pacientes que presentan tos productiva podría considerarse muestra de esputo, sin embargo no se recomienda la inducción de esputo para la obtención de muestras por la posibilidad de generación de aerosoles durante el procedimiento. (4)

METODOLOGÍAS DISPONIBLES PARA EL DIAGNÓSTICO DE COVID-19

TÉCNICAS MOLECULARES PARA LA DETECCIÓN DE SARS-COV-2

El uso de técnicas moleculares basadas en la detección de genoma viral de SARS-CoV-2 en muestras respiratorias en la actualidad, RT-PCR, continúa siendo el *gold-standard* para detectar una infección activa por SARS-CoV-2 tanto en sujetos sintomáticos como asintomáticos. (7, 17, 18) Son pruebas con alta sensibilidad y especificidad que indican una infección actual o una infección reciente pero, debido a la detección prolongada de ARN viral, no siempre son evidencia directa de la presencia de virus capaces de replicarse o transmitirse a otros. (4)

Los métodos moleculares requieren de personal entrenado y de infraestructura de bioseguridad nivel II o infraestructura equivalente con cabinas de bioseguridad o cabinas de contención primaria para el procesamiento seguro de las muestras previa a la inactivación. El proceso de realización de la PCR es laborioso: requiere pasos previos de inactivación de la muestra y de extracción de ARN, así como instrumentación estacionaria para la amplificación y detección de ácidos nucleicos, por lo que el tiempo total de ejecución puede llevar varias horas y el tiempo de respuesta es de 12 a 24 horas en condiciones óptimas. (19) Las capacidades de laboratorio limitadas, incluido el personal capacitado, y los altos volúmenes de muestras, también pueden contribuir a retrasar el procesamiento de las muestras. En consecuencia, la obtención del resultado habitualmente no inferior a 12-24 horas puede obstaculizar la identificación rápida de los casos infectados y reducir el impacto del rastreo de contactos.

El desarrollo de nuevos métodos de biología molecular basados en la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) permiten que las cadenas de ADN recién copiadas formen estructuras en bucle que pueden amplificarse mucho más rápidamente que en la RT-PCR, requiriendo solo una hora de amplificación. Estos nuevos métodos han logrado aceptables niveles de sensibilidad y especificidad en comparación con la prueba *gold-standard* (11,20). Otro aspecto comparativo a tener en cuenta es que las LAMP requieren instrumental más sencillo para su ejecución y pueden realizarse en laboratorios de menor complejidad y esto permite realizar un mayor número de determinaciones al mismo tiempo. La toma de muestra requiere de personal entrenado y el procesamiento inicial de la misma exige disponer de una cabina de flujo de bioseguridad nivel II o infraestructura equivalente con cabinas de bioseguridad o cabinas de contención primaria para el procesamiento seguro de las muestras previa a la inactivación.

Las diferencias de sensibilidad y especificidad en relación con la RT-PCR en tiempo real, la presencia o ausencia de control interno, el nivel de detección y algunos aspectos adicionales requieren de ajustes para lograr una máxima correlación con la técnica *gold-standard*, sin embargo, ofrecen una alternativa razonable para su utilización en áreas de alta prevalencia, para

descentralización en jurisdicciones con laboratorios de RT PCR centralizado en grandes ciudades, para ampliación de la capacidad diagnóstica pudiendo incluir laboratorios que no cuentan con la complejidad necesaria para realizar RT PCR y con fines de tamizaje. La posibilidad de tener el diagnóstico en menos tiempo permite la toma de decisiones en determinadas situaciones que requieren medidas urgentes.

Se encuentran también disponibles ensayos de amplificación isotérmica en tiempo real que incluso se encuentran estandarizadas para muestras de hisopado nasofaríngeo sin el requerimiento de extracción previa de ácidos nucleicos. Estos ensayos en la práctica diaria han mostrado ser levemente más sensibles analíticamente que las LAMP (hasta Ct:35), presentan control interno, permiten obtener resultados dentro de las 3 horas pero requieren a diferencia de las LAMP de un termociclador en tiempo real. (21)

Se han desarrollado también pruebas moleculares rápidas para los puntos de atención (POC) que pueden proporcionar una forma rápida y práctica de identificar personas con infección activa por SARS-CoV-2 y de esta forma reducir la sobrecarga de los sistemas de salud. La prueba ID NOW utiliza la técnica de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos permitiendo la detección cualitativa de ácido nucleico del ARN viral de SARS-CoV-2, dirigido contra el gen RdRp, con resultados disponibles en aproximadamente 15 minutos. Si bien esta plataforma tiene menor sensibilidad que las técnicas moleculares convencionales, su especificidad es comparable, suele requerir pocos pasos por parte del operador y puede ser realizada por personal entrenado ajeno al laboratorio. (6,22)

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE ANTÍGENOS DE SARS-CoV-2

Las pruebas de detección de antígenos del SARS-CoV-2, permiten su detección durante los primeros cinco días a partir del comienzo de los síntomas. Globalmente estas pruebas tienen menor sensibilidad que las pruebas de detección del genoma viral y presentan alta especificidad.

Las pruebas determinan la presencia de antígenos preferentemente de la nucleocápside (por su abundancia) aunque también de los dominios S1 y S2 de la proteína S.

El mayor desarrollo de esta tecnología y su utilización sobre plataformas del tipo “test rápido” tiene hoy una importante utilidad para lo cual es importante contar con algoritmos de diagnóstico para la correcta interpretación de los resultados.

La ventaja de estas pruebas es que en general requieren de un tiempo inferior a los 30 minutos para dar un resultado y pueden ser utilizadas directamente en puntos de atención (primer nivel de atención), con poco o sin ningún equipamiento adicional. Esto los convierte en una herramienta que permite ampliar el acceso al diagnóstico no solo a poblaciones con barreras en el diagnóstico

con técnicas moleculares sino en poblaciones con circulación comunitaria alta en las cuales el sistema de salud resulta altamente demandado, contribuyendo de esta manera a la interrupción comunitaria de la transmisión mediante el aislamiento de casos diagnosticados y el rastreo de sus contactos estrechos en forma más amplia y oportuna. (23-25)

Para la selección del test se recomienda que el mismo presente una sensibilidad $\geq 80\%$ y una especificidad $>97\%$ y que al momento de implementarlo dicho desempeño sea verificado.¹ (24)

Recomendaciones para el buen uso de metodologías rápidas

Toda metodología debe realizarse siguiendo las instrucciones respectivas, realizando una capacitación técnica en lo que se refiere al algoritmo, realización de la prueba y toma de muestra respectiva. En lo que respecta a la bioseguridad y el empleo de las pruebas rápidas en puntos de atención, dada la realización de las mismas fuera de una cabina de contención, es necesario realizar una ponderación de riesgos en las prácticas específicas a realizar y disponer de las medidas que sean necesarias para mitigar cualquier riesgo posible. Debe asegurarse el correcto empleo de los equipos de protección de personal y el adecuado descarte de todo el material luego de su utilización. Esto es de suma importancia cuando el mismo es realizado fuera de instituciones hospitalarias ya sea en unidades febriles o dispositivos territoriales.

- *Es importante aclarar que los test de antígeno en terreno podrán ser realizados por personal entrenado y capacitado para tal fin siempre y cuando se cuente con la supervisión de la técnica por personal bioquímico.*

¹ El Centro Colaborador para pruebas diagnósticas, FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) para la OMS comprueba el desempeño de test moleculares e inmunológicos para uso en diagnóstico de SARS-CoV-2, en su página web se pueden consultar los desempeños de diferentes kits, <https://www.finddx.org/covid-19/>.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA SARS-CoV-2

A. DETECCIÓN DE SARS CoV-2 EN PERSONAS SINTOMÁTICAS

Con el objetivo de reducir la propagación del SARS-CoV-2 y controlar la transmisión comunitaria, se debe priorizar la identificación y testeo de todas las personas con síntomas compatibles con COVID-19 en post de identificar rápidamente los casos esporádicos y los conglomerados para la implementación oportuna de intervenciones. Tanto las pruebas moleculares como los test de antígenos pueden utilizarse para detectar una infección activa por SARS-CoV-2. La realización de una u otra prueba o una combinación de las mismas en forma secuencial dependerá de los recursos disponibles, tiempo transcurrido desde la aparición de síntomas y ámbito en el cual se indique el testeo.

La precisión diagnóstica de la RT-PCR para la detección de la infección activa por SARS-CoV-2 se ha reportado con una sensibilidad combinada del 87.8% (IC95 81.5%- 92.2%) y una especificidad estimada del 87-100%. (7)

Si bien son pruebas muy específicas que pueden detectar niveles bajos de ARN viral, su sensibilidad en el contexto clínico depende del tipo y la calidad de la muestra obtenida, duración de la enfermedad al momento de la prueba y características específicas del test. Las tasas de falsos negativos notificados han oscilado entre el 2% y el 29%. Una revisión sistemática encontró que la tasa de falsos negativos varió entre los estudios del 1,8% al 58% (mediana del 11%); sin embargo, hubo una heterogeneidad sustancial y en gran parte inexplicable entre los estudios. (26) En consecuencia, el resultado de la prueba debe interpretarse en combinación con el cuadro clínico y el contexto epidemiológico. Un resultado negativo en un paciente con síntomas compatibles con COVID-19 no descarta por completo la infección (27).

La adecuada toma de muestra (en general hisopado nasofaríngeo, o muestras del tracto respiratorio inferior en pacientes en asistencia respiratoria mecánica) resulta fundamental para minimizar la posibilidad de falsos negativos (18).

Aunque hay evidencia de que SARS-CoV-2 puede detectarse en muestras respiratorias durante el período pre-sintomático de la infección y en personas asintomáticas, el pico en la carga viral y la transmisibilidad ocurriría cerca del momento del inicio de los síntomas (28–32). La toma de muestra para diagnóstico debe realizarse preferentemente en los primeros días desde el inicio de los síntomas y frente a un resultado negativo con una elevada sospecha diagnóstica deberá solicitarse una nueva muestra y repetirse la determinación. Más aún es importante considerar la toma de otro tipo de muestras como saliva o muestras del tracto respiratorio inferior. En pediatría

el diagnóstico serológico es importante para pacientes con síndromes inflamatorios multisistémicos, pues es un diagnóstico tardío.

Respecto a las pruebas moleculares rápidas basadas en la amplificación isotérmica en pacientes sintomáticos, se ha estimado una sensibilidad del 81% (IC95 75-86%), levemente inferior a la RT-PCR y una especificidad de 99% (IC95 96-100%). Por consiguiente, en aquellos escenarios en los que la sospecha clínica epidemiológica sea elevada y se obtenga un resultado negativo, se deberá repetir la prueba diagnóstica para SARS-CoV-2, preferiblemente y según los recursos disponibles, por RT-PCR en tiempo real. (11) La adecuada toma de muestra (en general de un único hisopado nasofaríngeo <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/laboratorio>) resulta fundamental para minimizar la posibilidad de falsos negativos. (18)

Las pruebas rápidas basadas en antígenos tienen como objetivo detectar la presencia del virus y, en consecuencia, también están orientadas al diagnóstico de la infección aguda por SARS-CoV-2. Dependiendo de la prueba utilizada, la sensibilidad puede variar pero la especificidad es aceptable (en general consistentemente >98%) hasta comparable con los ensayos moleculares. Más allá de esta alta especificidad la posibilidad de falsos positivos puede ocurrir y esto último es mayor cuanto menor sea la prevalencia (<5% durante los últimos 14 días). (25)

En las pruebas de validación han mostrado una sensibilidad promedio del 83,3% (IC95% 66,4 - 92,6) en la detección de casos, cuando fueron utilizadas dentro de los 11 días del inicio de los síntomas. (33) Otros estudios de validación han reportado resultados de sensibilidad en orden del 84 al 97%, dependiendo fundamentalmente de la presencia de síntomas y del momento de la toma de muestras a partir del inicio de los mismos. (24) Estas pruebas tienen en general una excelente sensibilidad en pacientes con alta carga viral ($Ct = 25$ o $>10^6$ copias/mL) usualmente presente en el periodo pre-sintomático (1-3 días previos al inicio de síntomas) y en las etapas tempranas de la fase sintomática (5-7 días) (24). En publicaciones recientes la sensibilidad en muestras con $CT < 25$, ha sido reportada en valores superiores al 94%. (34)

Probablemente la infecciosidad se asocie con cargas virales elevadas que arrojen valores de $Ct < 25-30$ que es lo observado cuando se las compara con las pruebas moleculares. Los resultados positivos de las pruebas de antígenos se encuentran generalmente en muestras con alta carga viral permitiendo la identificación de los casos potencialmente infecciosos. Se han hallado resultados falsos negativos de los test de antígeno en muestras con baja carga viral, lo que coincide con un número bajo de virus viables y probablemente una infecciosidad baja. (24, 32, 35) Asimismo, debe tenerse en cuenta los que valores predictivos positivos (VPP) y negativo (VPN) de las pruebas moleculares y test de antígenos dependen no solo del rendimiento de la prueba sino además de la probabilidad pre-test. La probabilidad pre-test considera tanto la prevalencia de la enfermedad en la población objetivo así como también el contexto clínico individual. (25)

Cuando la probabilidad pre-test es alta (por ej. pacientes sintomáticos en áreas donde se sabe que circula el SARS-CoV-2), las pruebas diagnósticas tendrán un VPP alto. En tal situación, un resultado positivo por pruebas moleculares o prueba rápida de antígenos (incluso con una especificidad menor que en las pruebas de RT-PCR y, por lo tanto, una mayor probabilidad de falso positivo) es confirmatorio.

Por otro lado, debido a la sensibilidad variable del test de antígenos, un resultado negativo de la prueba en una persona con signos y síntomas compatibles con COVID-19, no necesariamente descarta una posible infección, y podrá requerirse la solicitud de pruebas complementarias según persistencia de la sospecha clínico epidemiológica para orientar las medidas en salud pública. (23) Por el contrario, en entornos con baja prevalencia o cuando hay baja sospecha de infección por SARS-CoV-2, los test de antígeno están asociados con un alto valor predictivo negativo, por lo tanto descartan de forma fiable la infección. (36, 37)

B. DETECCIÓN DE SARS-CoV-2 EN PERSONAS ASINTOMÁTICAS

Evidencias actuales sugieren que una proporción sustancial de la transmisión secundaria de SARS-CoV-2 puede ocurrir antes del inicio de la enfermedad en individuos asintomáticos y principalmente por aquellos pre-sintomáticos (personas asintomáticas al momento de obtener un resultado positivo del test diagnóstico para SARS-CoV-2 pero que desarrollan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 7 días posteriores a la toma de muestra). (38-41)

Estrategias de testeo ampliadas y estudios poblacionales que incluyeron individuos independientemente de los síntomas han sugerido que entre el 5-80% de los individuos infectados permanecen asintomáticos en la evolución. (9) Los pacientes asintomáticos o presintomáticos pueden tener cargas virales y excreción viral similares en comparación con aquellos que son sintomáticos. (24)

Según las capacidades y recursos disponibles, la expansión del testeo para lograr la identificación de la mayoría de los casos infecciosos de COVID-19 en un momento dado (incluidos los casos pre-sintomáticos, asintomáticos y pauci-sintomáticos), permitiría su rápido aislamiento y la interrupción de las cadenas de transmisión, siendo una estrategia complementaria efectiva para el control de la infección.

En este escenario se distinguen dos grupos:

1) Personas asintomáticas que son contacto estrecho de caso confirmado de COVID-19:

El rastreo de contactos acompañado de la realización de pruebas diagnósticas es una estrategia efectiva para el control de COVID-19. Permite la identificación temprana de casos secundarios pre-

sintomáticos y asintomáticos entre los contactos estrechos y el inicio del rastreo de contactos adicionales. Ya sea en un grupo institucional o en un brote comunitario más amplio, el aislamiento ayudará a reducir la transmisión.

El rendimiento de las pruebas moleculares de diagnóstico en individuos asintomáticos no se ha establecido con claridad. Asumiendo una sensibilidad general de la prueba entre el 75% y el 95%, podrían esperarse resultados falsos negativos. Dado el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 por personas asintomáticas y pre-sintomáticas infectadas y considerando que se ha demostrado que los casos asintomáticos tienen cargas virales similares a las de los sintomáticos, los test de antígeno de SARS-CoV-2 serían de utilidad en este escenario. Su principal ventaja respecto de la PCR radica en la rapidez para la obtención de resultados además de su costo. (11)

Una revisión sistemática que evaluó 12 estudios con 1581 muestras de casos confirmados de COVID-19 halló una sensibilidad promedio del test de antígeno para detectar infecciones en sujetos asintomáticos al momento de la realización del test del 58,1% (IC95: 40,2% a 74,1%) con una especificidad del 98,9% (IC95: 93,6% a 99,8%), ambos más bajos que en personas sintomáticas. Sin embargo, los estudios incluyeron cohortes heterogéneas, solo la mitad de los estudios incluyeron solamente pacientes asintomáticos mientras que los restantes incluyeron subgrupos de asintomáticos dentro cohortes de sujetos sintomáticos. (42)

En caso de personas asintomáticas contactos estrechos de casos confirmados de COVID-19, la probabilidad pre-test se incrementa en entornos de alta prevalencia o si es una persona con contacto domiciliario o continuo con caso confirmado de COVID-19. En este escenario, un resultado positivo por test de antígeno, podría considerarse confirmatorio. (25)

- Es importante aclarar que la presencia de una prueba negativa por cualquiera de los métodos en contactos estrechos asintomáticos de un caso confirmado en ningún caso puede implicar el no cumplimiento estricto de la cuarentena y monitoreo de síntomas. (11)

2) Personas asintomáticas y pre-sintomáticas sin exposición reciente conocida a SARS COV

2

La estrategia de testeo en personas asintomáticas, debe constituir parte de una estrategia general de control de COVID-19, en donde se tenga en cuenta, la capacidad operativa y de respuesta de la jurisdicción/departamento/localidad, y siempre que se garantice el acceso oportuno al diagnóstico de todos aquellos sintomáticos. En este marco, se recomienda focalizar las estrategias en poblaciones priorizadas.

- Tamizaje periódico de grupos seleccionados de personas en instituciones cerradas (hospitales, geriátricos, cárceles, lugares de trabajo, instituciones educativas): como estrategia para la reducción de la transmisión a través de la rápida identificación de casos, aislamiento y rastreo de contactos.

Para el tamizaje seriado de grupos seleccionados en instituciones cerradas se han descrito las pruebas moleculares por técnica de *pooling* o test rápido de antígeno seriado. (9)

La realización de pruebas diagnósticas a personas asintomáticas sin exposición conocida a SARS-CoV-2 indica una probabilidad pre-test baja. En consecuencia, debido a la posibilidad de resultados falsos positivos en este escenario, un resultado positivo de la prueba de antígeno debiera ser seguida por una RT-PCR confirmatoria, particularmente en escenarios de baja prevalencia. (25)

Pool testing:

La estrategia de agrupación de muestras basada en pruebas moleculares para la detección de SARS-CoV-2 es eficaz para optimizar los recursos de laboratorio, reduciendo la cantidad de tiempo necesario para el procesamiento de un gran número de muestras y el costo total de las pruebas. (43) Cada laboratorio debe estandarizarla cuidadosamente y la eficiencia de la estrategia es mayor para prevalencias inferiores al 10%.

El principio general de la técnica se basa en mezclar un número preseleccionado de muestras juntas en un mismo lote, cuyo número máximo no debe superar el de seis siendo óptimo entre 4 y 5. (44) Posteriormente se analiza la muestra combinada a través de la aplicación de un protocolo diagnóstico. (45)

Respecto de la precisión diagnóstica de los métodos moleculares en la estrategia de *pooling*, la misma es comparable para muestras de saliva con una sensibilidad global de 83.2% (IC95 74.7%-91.4%) y una especificidad del 99.2% (IC95 98.2%-99.8%) y para muestras de hisopado nasofaríngeo con una sensibilidad de 84.8% (IC 95 76.8%-92.4%) y una especificidad of 98.9% (IC 95 97.4%-99.8%). Esto permite recomendar la muestra de saliva con fines de tamizaje masivo. (12)

La conveniencia de aplicar la técnica de *pooling* dependerá de la prevalencia de la infección en la comunidad, y el número óptimo de muestras que pueden agruparse y el diseño de la estrategia de agrupación, debe ajustarse a la situación epidemiológica. (4) Para evitar la reducción de la sensibilidad de la técnica molecular, el tamaño adecuado de la agrupación debe cuantificarse para cada kit diagnóstico. (46)

Se debe tener en cuenta que las muestras son diluidas por lo que pueden presentar una menor cantidad de material genético que sea detectable con mayor probabilidad de obtención de resultados falsos negativos. (47)

Si la prevalencia es baja, la metodología resulta conveniente, ya que, en este caso, será más probable que muestras grupales den negativo y, por ende, la probabilidad de testear individualmente será menor. Contrariamente si la prevalencia es alta ya deja de ser conveniente ya que la probabilidad de abrir los pooles y testear individualmente las muestras será mayor. (43)

En escenarios de alta demanda, con el fin de sostener las estrategias de ampliación diagnóstica es una alternativa muy importante avalada por FDA. (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-first-emergency-authorization-sample-pooling-diagnostic>).

El tamizaje por técnica de *pooling* de personas asintomáticas sin exposición conocida a SARS-CoV-2 en instituciones cerradas se ha propuesto como opción para la toma de decisiones individuales. Los laboratorios podrían optar por esta técnica al analizar un gran número de muestras de sujetos asintomáticos dado la mayor efectividad de esta estrategia en escenarios de baja probabilidad pre-test. (9,48, 49)

ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO DE SARS-CoV-2

Consideraciones generales

- ***Para la selección de un test diagnóstico es importante diferenciar el propósito del test si es para diagnóstico o tamizaje, su performance analítica en el contexto del nivel de transmisión comunitaria y particularmente la necesidad de resultados rápidos.***
- ***Los resultados positivos y negativos de las pruebas dependen de la probabilidad previa a la realización del test que considera tanto la prevalencia en la comunidad como el contexto clínico.***
- ***Se debe tener en cuenta que los test no son 100% sensibles, en consecuencia, es importante siempre valorar el contexto clínico y epidemiológico para la toma de decisiones individuales. Si la sospecha clínica continua, evaluar re-testeo y considerar otros diagnósticos diferenciales.***
- ***El testeo de contactos estrechos asintomáticos tiene por objetivo la detección precoz de nuevos casos y no acorta el período de cuarentena correspondiente a pesar de un resultado negativo.***
- ***Los contactos estrechos que en la evolución comienzan con síntomas se pueden confirmar por criterios clínico-epidemiológico, sin testeo y deben cumplir el aislamiento correspondiente desde el inicio de síntomas.***

A continuación se describen las estrategias de realización de las diferentes pruebas diagnósticas en función de la presencia de síntomas, escenarios de aplicación y disponibilidad de recursos para el testeo.

TESTEO DE PERSONAS CON SÍNTOMAS COMPATIBLES CON COVID-19

A toda persona que sea considerada caso sospechoso de COVID-19 se le realizará una prueba diagnóstica de infección aguda por SARS-CoV-2 preferentemente **en las primeras 24 horas de inicio de los síntomas**. (La definición de caso sospechoso de COVID-19 es dinámica y puede variar según la situación epidemiológica. Disponible en: Definición de caso | Argentina.gob.ar).

- *Vigilancia universal de COVID-19 en atención primaria (Personas sin criterio de hospitalización, en Centros de atención primaria, servicios de urgencia de hospitales, puntos específicos para el diagnóstico de COVID-19).*

En personas sintomáticas que cumplan con la definición de Caso Sospechoso de COVID-19 que acudan a los centros de atención primaria y tengan ≤ 7 días desde inicio de síntomas se podrá realizar prueba rápida de detección de antígenos de SARS-CoV-2 o RT-PCR o LAMP.

En aquellas personas con > 7 días de evolución de síntomas se realizarán técnicas moleculares como RT-PCR o LAMP según los recursos de laboratorio disponibles.

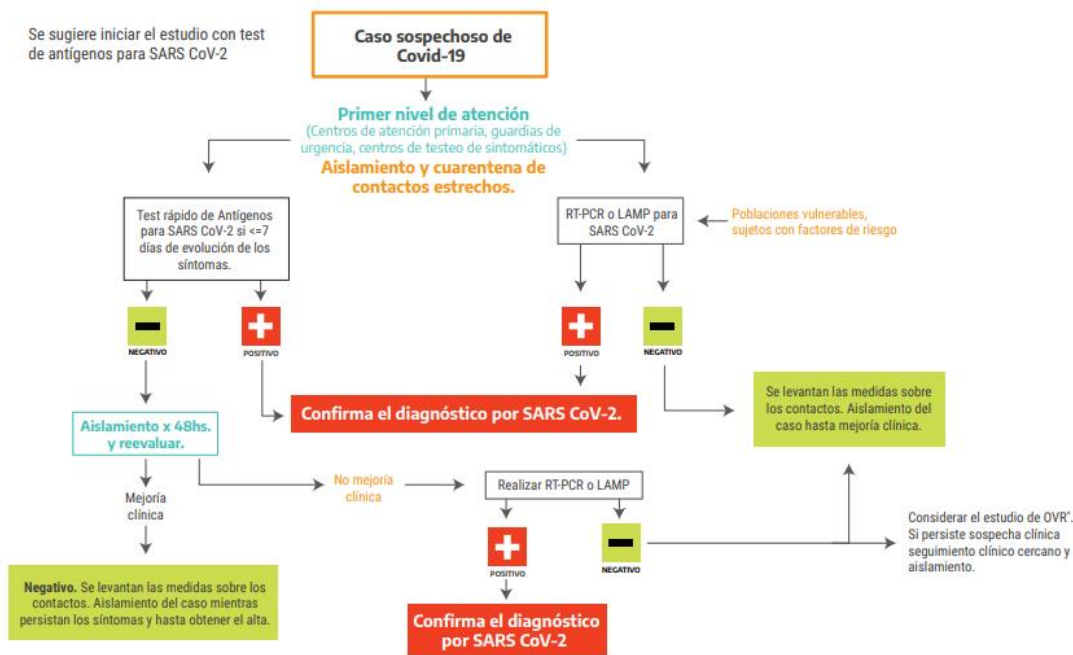
En poblaciones vulnerables o con factores de riesgo, y áreas con baja prevalencia de COVID-19, se recomienda realizar RT-PCR para diagnóstico.

En el contexto epidemiológico actual, un resultado **POSITIVO** por cualquiera de dichas técnicas será considerado como caso confirmado de COVID-19 y se indicarán medidas de control, aislamiento y rastreo de contactos estrechos.

Si la prueba inicial es un Test rápido de antígenos y el resultado es **NEGATIVO**, se deberá aislar el caso y evaluar la evolución del cuadro clínico en las próximas 48 hs. Si dentro de las 48 hs. el cuadro clínico evoluciona con mejoría de los síntomas se considerará como negativo para COVID-19 no requiriendo nuevos estudios de diagnóstico. Si, por el contrario, dentro de las 48 hs no hay mejoría clínica con persistencia de síntomas se deberá realizar prueba molecular por RT-PCR o LAMP.

Si la prueba inicial fue por RT-PCR o LAMP y el resultado es **NEGATIVO** se considerará descartado para COVID-19. No obstante se deberá mantener el aislamiento mientras persistan los síntomas y evaluar la evolución del cuadro clínico. Si no hay mejoría clínica y persisten o empeoran los síntomas y se descartan otros diagnósticos alternativos, se repetirá la prueba molecular por RT-PCR o LAMP.

Algoritmo 1: Diagnóstico en personas con síntomas compatibles con caso sospechoso de COVID-19.



*OVR: Otros virus respiratorios.

TESTEO DE PERSONAS PAUCISINTOMÁTICAS.

Si bien se debe garantizar el acceso al diagnóstico de los casos sospechosos de COVID-19 en primera instancia, como parte fundamental de la estrategia de respuesta a la pandemia, cada Jurisdicción podrá emprender -en base a los recursos disponibles- el testeo de personas con síntomas pero que no cumplan con la definición vigente de caso.

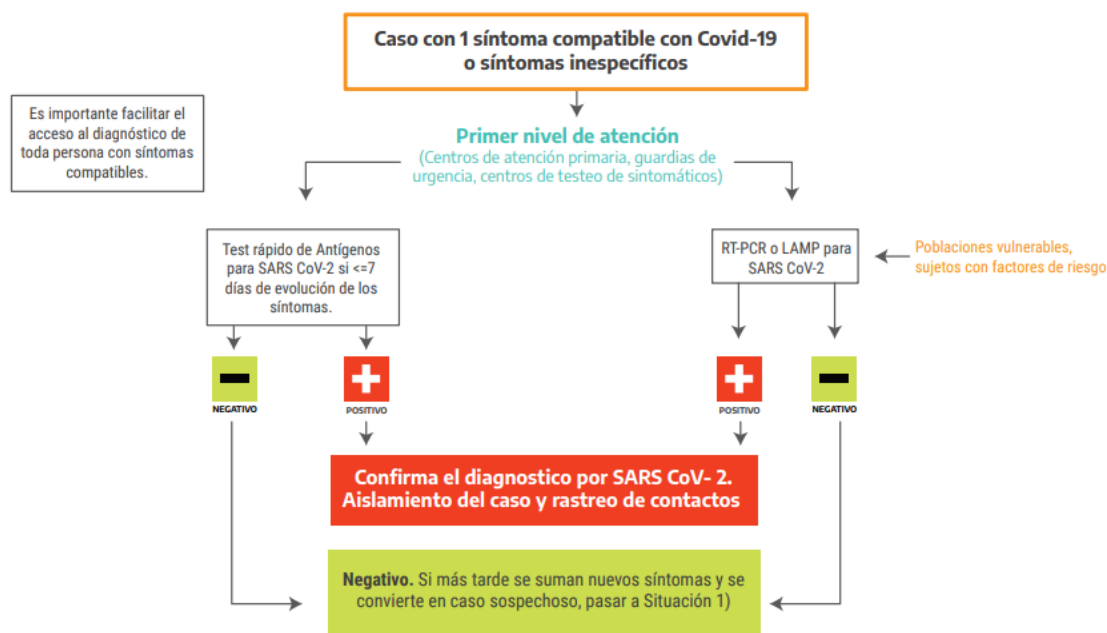
Aquellas personas que presenten **un solo síntoma de COVID-19 o síntomas inespecíficos** (malestar general, astenia, debilidad, etc.), no tengan contacto conocido con casos sospechosos o confirmados de COVID-19 y que tengan menos de 8 días de evolución del cuadro clínico (hasta 7 días desde el inicio de los síntomas), podrán acceder tanto a la realización de un test rápido de antígeno para SARS-CoV-2 en puntos específicos de testeo y centros de atención primaria o a la realización de pruebas moleculares por RT-PCR o LAMP según los recursos disponibles.

En poblaciones vulnerables o con factores de riesgo, y áreas con baja prevalencia de COVID-19, se recomienda realizar RT-PCR para diagnóstico.

Un resultado **POSITIVO** por Test de antígeno para SARS CoV-2 o pruebas moleculares será considerado como caso confirmado de COVID-19 y se indicarán medidas de control, aislamiento y rastreo y cuarentena de contactos estrechos.

Si el resultado es **NEGATIVO** se lo considerará negativo, el caso deberá continuar en aislamiento mientras persistan los síntomas. Si aparecen nuevos síntomas que lo constituyan como un caso sospechoso se deberán seguir las indicaciones del Algoritmo 1).

Algoritmo 2: Diagnóstico en personas Pauci- sintomáticas que no cumplen la definición de caso sospechoso de COVID-19.



¹ Se sugiere iniciar el estudio diagnóstico con Test rápido de antígenos para SARS CoV-2.

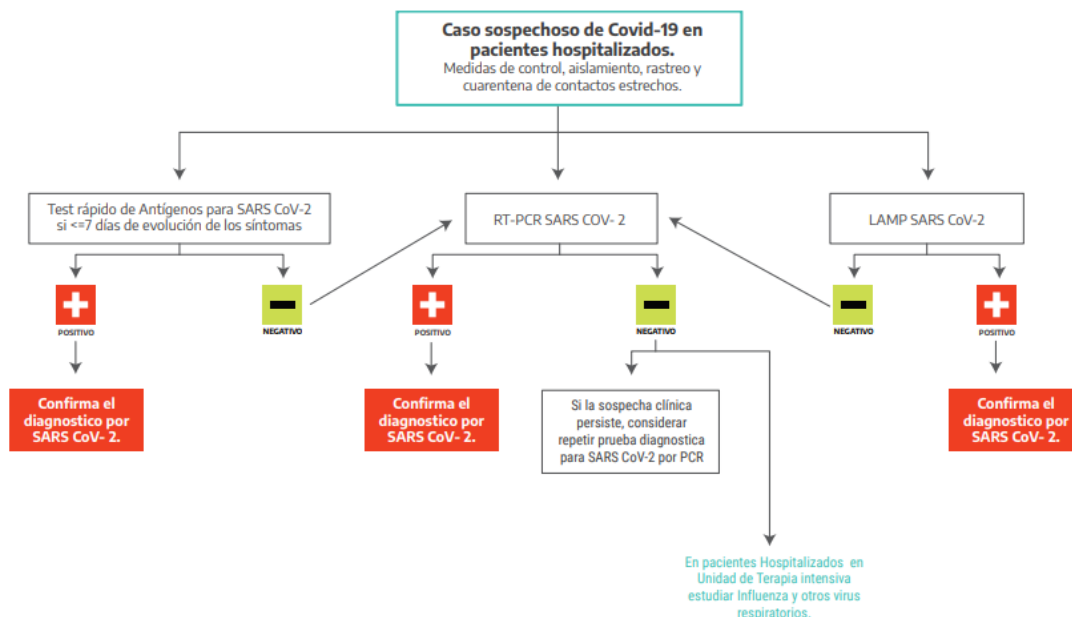
Vigilancia universal de COVID-19 en pacientes hospitalizados (Personas con criterio clínico de internación o personas hospitalizadas por otra causa que inician síntomas).

En personas que requieran internación en sala general y que presenten síntomas compatibles, se realizará test de antígenos, RT PCR o LAMP para SARS CoV-2.

Si la prueba inicial es Test de antígenos o LAMP y se obtuviera un resultado **NEGATIVO** se deberá realizar el estudio por RT-PCR.

Si el resultado de la RT-PCR fuera negativo, evaluar diagnósticos diferenciales y si la sospecha clínica epidemiológica persiste, se repetirá RT- PCR en hisopado nasofaríngeo en 24-48 hs. En pacientes en cuidados intensivos, negativos para SARS-CoV-2, deberá realizarse el estudio para Influenza.

Algoritmo 3: Diagnóstico COVID-19 en personas con síntomas compatibles con COVID-19 y criterio de Hospitalización.



TESTEO DE PERSONAS ASINTOMÁTICAS

- Testeo en personas asintomáticas contacto estrecho de casos confirmados de COVID-19

El objetivo principal para contactos estrechos de casos confirmados de COVID-19, es el cumplimiento completo y adecuado de los días indicados de cuarentena.

La definición de contacto estrecho se encuentra disponible en: Identificación y seguimiento de contactos | Argentina.gob.ar.

Cada jurisdicción podrá implementar el testeo de contactos estrechos asintomáticos, como estrategia de expansión del testeo para la identificación de casos y rastreo de contactos, según la situación epidemiológica y la disponibilidad de recursos. En caso que se opte por realizar testeo de contactos asintomáticos, se podrá considerar la utilización de test de RT-PCR entre los días 7 a 10 días luego del último contacto con el caso confirmado. En esta estrategia, se podrá priorizar la realización de la prueba a determinados colectivos como personas que conviven o atienden a personas con factores de riesgo, instituciones cerradas, etc.

Según la disponibilidad de recursos, operatividad y en entornos en los que se espera una alta probabilidad de resultados positivos, por ejemplo contactos estrechos convivientes o en escenarios de brote, y en los que la inmediatez del resultado colabore con el rápido manejo de contactos, podrá considerarse el uso del test de antígeno para SARS-CoV-2.

Con un resultado **POSITIVO** por cualquiera de las pruebas empleadas, el contacto será considerado caso y se continuarán las medidas de aislamiento.

Es importante destacar, que la presencia de una prueba **NEGATIVA** (ya sea por prueba molecular o test de antígeno) en contactos estrechos asintomáticos de un caso confirmado en ningún caso puede implicar el no cumplimiento estricto de los días indicados de aislamiento preventivo y monitoreo de síntomas.

- *Testeo en personas asintomáticas y pre-sintomáticas sin riesgo conocido de exposición a SARS-CoV-2*

Los estudios de personas asintomáticas o pre-sintomáticas sin riesgo de exposición conocida a SARS-CoV-2 deberán estar dirigidos a ciertas poblaciones diana particulares y en áreas geográficas con una alta transmisión.

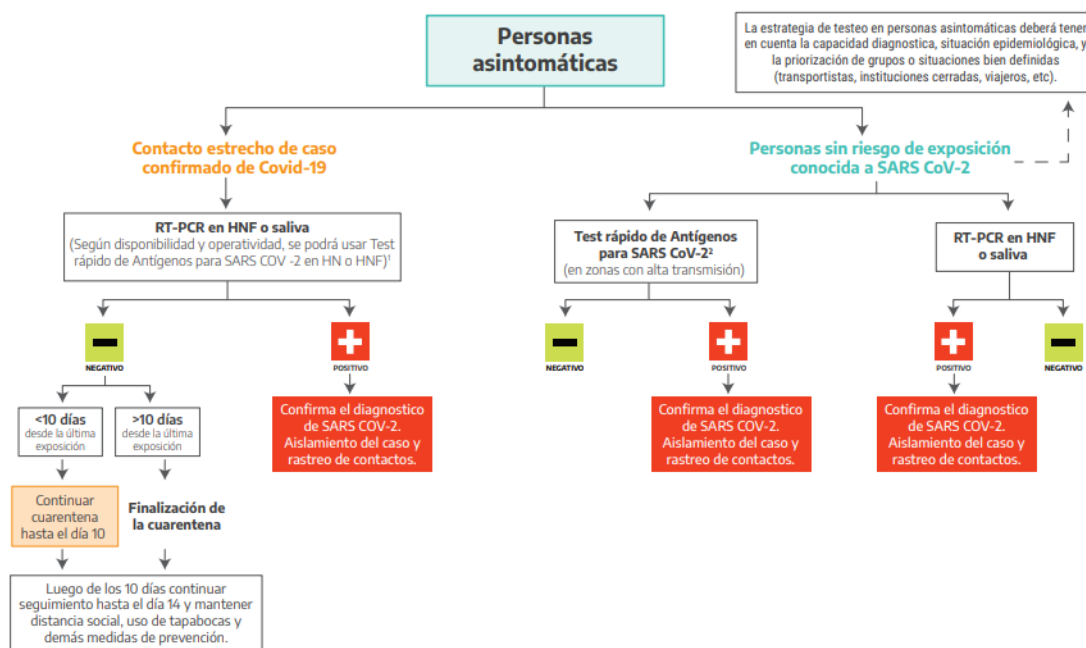
Cada Jurisdicción podrá establecer una estrategia de testeo de cohortes de personas asintomáticas y pre-sintomáticas sin exposición reciente conocida a SARS-CoV 2, según los recursos disponibles y frecuencia estimada en entornos cerrados como lugares de trabajo, escuelas, aeropuertos, unidades penitenciarias, hogares de cuidado, internaciones de larga estadía, etc.

Para el tamizaje de ciertos grupos poblacionales y cribados periódicos en personas trabajadoras en centros de cuidado de la salud, se podrá plantear la realización de RT-PCR en hisopado nasofaríngeo con la posibilidad de hacerlo mediante técnica de *pooling* para optimización de recursos y siempre que se encuentre validada por el usuario.

Si se cuenta con suficiente disponibilidad de pruebas diagnósticas rápidas como el test de antígeno se podrá considerar su uso para tamizaje.

Si se decidiera el tamizaje de ciertos grupos seleccionados con test de antígenos, sería necesario confirmar los casos positivos mediante RT-PCR si la prevalencia de la enfermedad en la población de estudio es baja.

Algoritmo 4: Diagnóstico de COVID-19 en personas asintomáticas



¹En entornos donde se deba garantizar un adecuado VPN como los centros hospitalarios, de preferencia realizar RT-PCR.
²El test de Ag + se considera confirmado en zonas con alta transmisión. En zonas con baja transmisión o desconocida debería confirmarse el diagnóstico positivo con una técnica molecular.

NOTIFICACION AL SNVS 2.0

Todo caso sospechoso de COVID-19 constituye un evento de notificación obligatoria al Sistema Nacional de Vigilancia SNVS^{2.0}, en el marco de la Ley Nº 15.465, y debe ser notificado al mismo dentro del grupo de las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) en el evento “Caso sospechoso de Covid-19, Influenza y OVR” con modalidad universal nominal inmediata.

Adicionalmente, los estudios en personas asintomáticas se registran en el SNVS a través de los siguientes eventos:

- *Contacto de Caso de COVID-19:* en estudios de contactos estrechos asintomáticos.
- *Estudios de SARS CoV-2 en puntos de entrada:* para personas estudiadas en su condición de viajero proveniente de una zona de riesgo.
- *Estudios de SARS CoV-2 en situaciones especiales:* en otras estrategias de testeos a personas asintomáticas (instituciones cerradas, transportistas, etc).

Se recomienda el registro sistemático de ellos en el SNVS para poder dar cuenta de las diferentes estrategias de testeo y poder calcular adecuadamente su magnitud y extensión, resultando una importante herramienta para evaluar el impacto de la intervención.

INTEGRACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN GENÓMICA DE SARS-CoV-2

Con el propósito de identificar y monitorear las variantes genómicas y mutaciones de interés de SARS-CoV-2 circulantes y emergentes en el país, su frecuencia proporcional e implicancias en salud pública, se elaboró un documento de Integración de vigilancia genómica de SARS-CoV-2 a la vigilancia epidemiológica de COVID-19. En el mismo, se detalla la estrategia de muestreo y consideraciones principales respecto a la selección de casos para secuenciar.

Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-04/SNVS_integracion-de-la-vigilancia-genomica_de_SARS-CoV-2.pdf

POSIBLES APLICACIONES DE PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA SARS-CoV-2

Las pruebas serológicas permiten detectar anticuerpos específicos desarrollados después de una infección y constituyen métodos de diagnóstico indirectos.

Sin embargo, en la actualidad, las pruebas serológicas no se recomiendan para el diagnóstico de infección activa por SARS-CoV-2 dado que los anticuerpos se generan alrededor de una semana de haberse iniciado la infección (4, 51). Por lo tanto, un diagnóstico confiable de la infección por COVID-19 basado en la respuesta de anticuerpos de los pacientes podría ser posible en la fase de recuperación, cuando ya habrán pasado las oportunidades de intervención clínica o de interrupción de la transmisión de la enfermedad. Por ello son los métodos directos los que se utilizan para el diagnóstico de la infección aguda, útiles para orientar la gestión clínica de casos y rastreo de contactos.

Adicionalmente, no se recomiendan las pruebas serológicas de rutina para evaluar la inmunidad frente a COVID-19 luego de la vacunación o para evaluar la indicación de vacunación en una persona no inmunizada. (51)

La infección por el virus SARS-CoV-2 induce una respuesta de anticuerpos específicos de tipo IgM, IgG e IgA que están dirigidos a distintos antígenos virales, fundamentalmente contra las proteínas estructurales nucleocapside (N) y spike (S). La proteína S es responsable de interaccionar con la proteína que actúa como receptor viral, ACE2 (enzima convertidora de Angiotensina 2), que permite la entrada del virus a la célula blanco. Esta interacción está dada por una región específica de S conocida como el dominio de unión al receptor (RBD). Los anticuerpos dirigidos al dominio RBD pueden bloquear la interacción del virus con el receptor ACE2 y en consecuencia evitar la entrada del virus a la célula, proceso conocido como neutralización viral. Por lo tanto, entre los anticuerpos generados durante la infección por SARS-CoV-2 existen anticuerpos específicos que impiden el primer paso de la infección viral. Estos son denominados anticuerpos neutralizantes.

Los anticuerpos neutralizantes son los pilares de las terapias inmunes pasivas, como es el uso de anticuerpos monoclonales o el uso de plasma de individuos convalecientes.

Las pruebas serológicas disponibles actualmente se basan en la detección de anticuerpos dirigidos contra distintas regiones de la proteína Spike, el dominio RBD o contra la proteína N (nucleocapside). Es importante conocer el antígeno blanco que tiene el reactivo serológico en uso puesto que ello va a determinar sus posibles aplicaciones. Diversos estudios han demostrado que aquellas pruebas serológicas que detectan anticuerpos anti Spike o RBD tienen una buena correlación con la detección de anticuerpos neutralizantes, mientras que eso no ocurre con las

pruebas basadas en la detección de anticuerpos anti N. Esto es importante dado que los títulos de anticuerpos neutralizantes podrían ser de utilidad como marcadores subrogantes de protección. (52, 53)

RESPUESTA INMUNE FRENTE A SARS COV-2

La mayoría de los individuos que cursan con una infección por SARS-CoV-2 desarrollan anticuerpos específicos contra este virus (IgM, IgG e IgA). Estudios realizados en nuestro país han mostrado que el 50% de los individuos infectados presentan anticuerpos a la semana de la infección y ese porcentaje supera el 90% después de la tercera semana. (54)

En la mayoría de las infecciones virales, la presencia de anticuerpos del tipo IgM antecede a la detección de anticuerpos de tipo IgG. Sin embargo, en infecciones con SARS-CoV-2 se ha observado que la detección de IgM es simultánea a la de IgG en el 70% de los casos. (54) En relación a la duración de los anticuerpos en circulación, los anticuerpos del tipo IgM adquieren sus máximos niveles entre las semanas dos y cinco, mostrando una disminución a partir de la cuarta semana de la infección, mientras que los anticuerpos del tipo IgG persisten durante periodos más largos. (55) El tiempo de persistencia de estos anticuerpos sigue siendo objeto de investigación. Estudios realizados en barrios vulnerables de la Ciudad de Buenos Aires, han mostrado una duración de los anticuerpos de al menos seis meses en un 92% de los casos estudiados. (56) Por otro lado, una revisión que evaluó la duración de la respuesta inmune después de la infección por SARS-CoV-2 identificó cinco estudios que hallaron respuestas de ≥ 6 meses post- infección, incluidos dos estudios de ≥ 8 meses posterior a la infección. En general, los estudios informaron una disminución de las respuestas de anticuerpos en el período de convalecencia tardío (3-6 meses después de la infección). (57)

En relación a los niveles de anticuerpos detectados en los individuos infectados por SARS-CoV-2, existen numerosos estudios que muestran que los pacientes con sintomatología más severa tienen niveles mayores de anticuerpos en comparación con aquellos con sintomatología leve o asintomáticos. (54, 55, 58)

El correlato serológico de protección inmunológica aún se está evaluando. Algunos estudios sugieren que el desarrollo de anticuerpos después de la infección probablemente confiere un cierto grado de inmunidad protectora frente una infección posterior, aunque la duración de esta protección aún debe ser determinada. (59) Asimismo, se desconoce si las variantes virales emergentes pueden afectar el desarrollo de inmunidad frente a una infección posterior. (60)

Anticuerpos neutralizantes

Como se detalló anteriormente, los anticuerpos neutralizantes son anticuerpos específicos contra el virus que bloquean el ciclo de replicación viral. Por ende, la detección de estos anticuerpos ha sido utilizada como posible marcador de protección en estudios sero-epidemiológicos (51) y permitiría caracterizar la respuesta inmune. Si bien la cuantificación de estos anticuerpos no es una prueba serológica de rutina, aquellas pruebas serológicas que se basan en la detección de las proteínas virales Spike o RBD, han mostrado tener alta correlación entre título de anticuerpos anti Spike o RBD y los niveles de anticuerpos neutralizantes. (54)

Es importante destacar que las pruebas serológicas deben ser correctamente utilizadas e interpretadas en función de la situación epidemiológica local, la performance de la metodología y la comunidad que se está estudiando. En este sentido, el diseño de algoritmos adecuados, combinando los tres pilares básicos para la interpretación de los hallazgos (clínica, laboratorio y epidemiología) es fundamental para contar con herramientas que permitan mitigar la expansión del virus en el territorio.

UTILIDADES DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA SARS-cov-2

Para estudios de seroprevalencia:

El testeo longitudinal de anticuerpos específicos anti SARS-CoV-2 en suero de una población determinada permite estimar la prevalencia e incidencia de exposición de la población al virus, incluso de aquellos individuos que hayan cursado la infección en forma asintomática. (31, 55, 61) La medición de anticuerpos en estudios de seroprevalencia es importante para evaluar la evolución de la pandemia.

Diagnóstico tardío o retrospectivo:

Las pruebas serológicas son de gran utilidad como complemento de los métodos directos para el diagnóstico retrospectivo de infecciones asintomáticas o infecciones que no fueron detectadas en la ventana de tiempo necesaria por los métodos directos permitiendo identificar la asociación con SARS CoV-2 de complicaciones tardías de infecciones que no hayan sido detectadas previamente y que presenten resultados negativos por métodos directos. Su utilización masiva para el diagnóstico tardío de infecciones asintomáticas o no diagnosticadas previamente en personas sanas no está justificada.

Existe evidencia creciente sobre la asociación entre fenómenos inmunológicos y el antecedente de infección por SARS-CoV-2, en particular cuadros de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID 19 en niños y niñas (62-64).

Dado que estos cuadros pueden presentarse con PCR negativa, el uso de pruebas serológicas debe considerarse como una herramienta adicional para el diagnóstico retrospectivo de COVID-19 en pacientes en los que se sospechen complicaciones tardías; o en quienes hayan tenido síntomas compatibles con COVID-19 pero se presenten tardíamente con PCR no detectable. (52) En estos casos los estudios serológicos son los únicos que pueden revelar que los cuadros clínicos estarían asociados a infecciones pasadas.

Identificación de posibles candidatos a donación de plasma de convaleciente:

Partiendo de la premisa de que la inmunoterapia pasiva puede tener un rol en el tratamiento de personas con COVID-19, continúan desarrollándose en el país múltiples estudios clínicos que evalúan la eficacia y seguridad del uso de plasma de convalecientes en este escenario (64). Si bien la duración de los títulos de anticuerpos y la implicancia en la protección inmunológica se continúa investigando, las pruebas serológicas podrían considerarse para la determinación cuantitativa o semi-cuantitativa de anticuerpos en plasma de convalecientes para identificar personas candidatas a donación de plasma. Es importante destacar el uso de protocolos estándar, como es el estándar internacional de la OMS, para que una prueba serológica sea cuantitativa (66)

Escenarios no recomendados para la aplicación de pruebas serológicas

Uso en comunidades cerradas o semicerradas

En la actualidad, el uso de pruebas serológicas no está recomendado para guiar la organización en cohortes ni como requisito previo a la admisión o derivación en comunidades cerradas o semicerradas en forma rutinaria. En el escenario de brotes en comunidades cerradas o semicerradas en los que la prevalencia esperada en la población sea elevada, debe tenerse en cuenta que es esperable que el valor predictivo positivo de testeo serológico sea mayor que en otros escenarios de baja prevalencia (55).

Pasaportes de inmunidad

Algunos países plantearon la posibilidad del tamizaje serológico a escala poblacional para orientar el reinicio de actividades económicas priorizando el retorno de las personas con serología reactiva, partiendo del supuesto de que no pueden contraer ni transmitir la enfermedad.

Adicionalmente a la posibilidad de falsos positivos (especialmente en escenarios de baja prevalencia), es importante destacar que no existe a la fecha información suficiente para asumir que los individuos con serología reactiva presentan inmunidad duradera contra SARS-CoV-2, y por lo tanto, las pruebas serológicas NO deben ser empleadas para guiar el retorno a las actividades laborales o el uso de equipo de protección personal por el momento. (55, 67)

INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS SEROLÓGICAS DE SARS-CoV-2 TRAS LA VACUNACIÓN

Los ensayos serológicos permiten detectar los anticuerpos (IgM, IgG o IgA) generados como parte de la respuesta inmune del individuo contra el virus productor de la COVID-19.

La detección de anticuerpos indica que hubo un contacto previo con el virus o con alguno de sus componentes, pero no permite definir el momento en que ocurrió el contacto. (67, 68).

Existen diferentes test serológicos que pueden detectar / cuantificar anticuerpos contra la Nucleoproteína (N) y la Espícula (S) virales de clase IgG anti N SARS CoV-2, IgG anti S SARS-CoV-2 e IgM anti S SARS CoV-2.

Los anticuerpos generados por vacunación son indistinguibles de los anticuerpos generados frente a una infección natural.

Hay diferentes plataformas en las que se basa la producción de vacunas para minimizar el impacto de la COVID-19 en la población. La mayoría de las vacunas genera anticuerpos contra la proteína viral Spike, siendo el caso de las vacunas en base a vectores adenovirales (como son las vacunas Sputnik V y AstraZeneca), la vacunas en base a ARN (como son las vacunas de Pfizer y Moderna) o las vacunas en las que se administra la proteína misma en las que se emplea la proteína Spike o el dominio RBD (como es la vacuna ARVAC que se encuentra en desarrollo en nuestro país). Otras como Sinopharm, al estar compuesta por virus enteros inactivados genera anticuerpos contra las proteínas estructurales del SARS-CoV-2 entre ellas la S y la N.

En la actualidad, la vacunación para COVID-19 se realiza en grupos definidos por categorías de riesgo pero no se mide previamente la presencia de anticuerpos específicos anti SARS-CoV-2 que pudieran corresponder a contactos previos con el virus, es lo que se denomina “vacunación en sucio”, incluso se vacunan individuos que padecieron la infección de manera documentada.

En caso de querer evaluar la respuesta inmune frente a la vacunación es necesario emplear métodos serológicos que detecten a los anticuerpos contra las proteínas frente a las cuales se desarrollan anticuerpos. Como se detalló previamente, la mayoría de las vacunas genera anticuerpos contra la proteína viral Spike. Si bien un resultado positivo de anticuerpos anti-Spike indica que la persona tiene anticuerpos específicos, no permite discernir entre una infección pasada y la respuesta inmune a la vacunación. Por otro lado la presencia de anticuerpos anti-N solo dan cuenta de una infección pasada y no de la respuesta inmune a la vacunación. La excepción es el caso de las vacunas a virus enteros inactivados (como es el caso de la vacuna Sinopharm) cuya respuesta puede ser detectada por ensayos serológicos que miden la respuesta tanto contra la proteína N como contra la proteína Spike.

De la misma manera que se considera no necesario medir la respuesta de anticuerpos cuando nos vacunamos para prevenir otras enfermedades infecciosas como Sarampión, Rubéola, Tétanos,

Gripe, Polio, Hepatitis, etc, tampoco se recomienda realizarlo de rutina luego de la vacunación para COVID-19.

RESUMEN PRUEBAS SEROLOGICAS PARA SARS-COV-2

Teniendo en cuenta la cinética de aparición de anticuerpos, en donde existe una ventana entre que ocurre la infección por SARS-CoV-2 y se comienzan a detectar los anticuerpos específicos contra este virus, las pruebas serológicas no deberían ser utilizadas para establecer una infección activa por SARS-CoV-2 (51). Por ende, las pruebas serológicas no pueden reemplazar a los métodos de detección directa del virus. Por otro lado es importante resaltar que no todos los reactivos serológicos pueden ser utilizados para los mismos fines puesto que están diseñados para la detección de anticuerpos contra distintos blancos. Aquellas pruebas serológicas que detectan anticuerpos anti N no son capaces de detectar anticuerpos inducidos por la mayoría de las vacunas actualmente disponibles. Con este fin es necesario emplear pruebas serológicas basadas en la detección de anticuerpos contra la proteína Spike. Sin embargo, las pruebas serológicas de rutina no están recomendadas en la actualidad para evaluar la inmunidad frente a COVID-19 luego de la vacunación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Bohn MK, Mancini N, Ping Loh T, et al. IFCC Interim Guidelines on Molecular Testing of SARS-CoV-2 Infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(12): 1993–2000.
- 2- Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19).CDC. Updated Mar. 17, 2021
- 3- An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA. ECDC. 1 April 2020.
- 4- Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2. OPS. Septiembre 2020.
- 5- Afzal A. Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges. *J Adv Res.* 2020 Nov;26:149-159. doi: 10.1016/j.jare.2020.08.002. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32837738; PMCID: PMC7406419.
- 6- Yoon SH, Yang S, Cho H, Eun S, Koo CM, Kim MK. Point-of-care testing for the detection of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Jan;25(1):503-517. doi: 10.26355/eurrev_202101_24422. PMID: 33506942.
- 7- Jarrom D, Elston L, Washington J, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 01 October 2020. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111511.
- 8- Testing for COVID-19: A way to lift confinement restrictions. OECD. May 2020.
- 9- COVID-19 testing strategies and objectives. ECDC. September 2020.
- 10- Stanoeva Kamelia R., van der Eijk Annemiek A., Meijer Adam, Kortbeek Laetitia M., Koopmans Marion P.G., Reusken Chantal B.E.M.. Towards a sensitive and accurate interpretation of molecular testing for SARS-CoV-2: a rapid review of 264 studies. *Euro Surveill.* 2021;26(10):pii=2001134. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.10.2001134>.
- 11- Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Hayden MK, Englund JA, Lee MJ, Loeb M, Patel R, El Alayli A, Altayar O, Patel P, Falck-Ytter Y, Lavergne V, Morgan RL, Murad MH, Sultan S, Bhimraj A, Mustafa RA. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. *Clin Infect Dis.* 2021 Jan 22:ciab048. doi: 10.1093/cid/ciab048. Epub ahead of print. PMID: 33480973; PMCID: PMC7929045. 20
- 12- Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller, I, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2021;181(3):353-360. doi:10.1001/jamainternmed.2020.8876
- 13- Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, et al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;383:1283-6
- 14- Yokota I, Shane P, Okada K, et al. Mass screening of asymptomatic persons for SARS-CoV-2 using saliva. *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 1-24.
- 15- Yee R, Truong TT, Pannaraj PS, Eubanks N, Gai E, Jumarang J, Turner L, Peralta A, Lee Y, Dien Bard J. Saliva Is a Promising Alternative Specimen for the Detection of SARS-CoV-2 in Children and

Adults. *J Clin Microbiol.* 2021 Jan 21;59(2):e02686-20. doi: 10.1128/JCM.02686-20. PMID: 33239380.

16- Al Suwaidi H, Senok A, Varghese R, et al. Saliva for molecular detection of SARS-CoV-2 in school-age children. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 19:S1198-743X(21)00084-7. doi: 10.1016/j.cmi.2021.02.009. Epub ahead of print. PMID: 33618013; PMCID: PMC7894096.

17- Ministerio de Salud de la Nación. Nuevo coronavirus COVID-19 | Laboratorio. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/laboratorio>

18- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected - Interim guidance [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272156/retrieve>

19- Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021 Jan 15;172:112752. doi: 10.1016/j.bios.2020.112752. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33126180; PMCID: PMC7584564.

20- Manali Datta , Desh Deepak Singh & Afsar R. Naqvi (2021): Molecular Diagnostic Tools for the Detection of SARS-CoV-2, *International Reviews of Immunology*, DOI: 10.1080/08830185.2020.1871477.

21- Fellner MD, Bonaventura R, Basiletti J, Avaro M, 3, Benedetti E, Campos A, Dattero ME, Russo M, Vladmirsky S, Molina V5, Irazu L, Rodriguez MA, Pontoriero A, Cisterna DM, Baumeister EG. Evaluation of RT-qPCR and Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assays for the Detection of SARS-CoV-2 in Argentina. *Genes* 2021, 12, 659. <https://doi.org/10.3390/genes12050659>

22- Harrington A, Cox B, Snowdon J, et al . Comparison of Abbott ID Now and Abbott m2000 Methods for the Detection of SARS-CoV-2 from Nasopharyngeal and Nasal Swabs from Symptomatic Patients. *Journal of Clinical Microbiology* Jul 2020, 58 (8) e00798-20; DOI: 10.1128/JCM.00798-20.

23- Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19. ECDC. November 2020.

24- Detección de antígenos para el diagnóstico de la infección por el SARS-CoV-2 mediante inmunoanálisis rápidos. Orientaciones provisionales. OMS. Septiembre 2020.

25- Interim Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2. CDC. December 2020.

26- Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, Zambrano-Achig P, Del Campo R, Ciapponi A, Sued O, Martinez-García L, Rutjes AW, Low N, Bossuyt PM, Perez-Molina JA, Zamora J. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020 Dec 10;15(12):e0242958

27- Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 Diagnostics in Context. *Sci Transl Med* 2020; 12:eabc1931.

28- Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *New England Journal of Medicine.* 2020 Apr 24;0(0):null.

- 29- He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020 Apr 15;1–4.
- 30- Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, Hu JL, Xu W, Zhang Y, Lv FJ, Su K, Zhang F, Gong J, Wu B, Liu XM, Li JJ, Qiu JF, Chen J, Huang AL. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1200-1204. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32555424.
- 31- Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. 2020 Jun 30;1–1. 61
- 32- Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis* [Internet]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa638/5842165>
- 33- Instituto Nacional de Salud, Colombia. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba “STANDARD TM Q COVID-19 Ag Test Biosensor”. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/pruebas%20de%20antgenos/1.%20Informe%20de%20validaci%C3%B3n%20STANDARDTM%20Q%20COVID-19%20Ag%20Test%20Biosensor.pdf>
- 34- Pérez-García F, Romanyk J, Gómez-Herruz P, Arroyo T, Pérez-Tanoira R, Linares M, Pérez Ranz I, Labrador Ballesteros A, Moya Gutiérrez H, Ruiz-Álvarez MJ, Cuadros-González J. Diagnostic performance of CerTest and Panbio antigen rapid diagnostic tests to diagnose SARS-CoV-2 infection. *J Clin Virol*. 2021 Apr;137:104781. doi: 10.1016/j.jcv.2021.104781. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33639492; PMCID: PMC7897407.
- 35- Position Statement from the National Centre for Infectious Diseases and the Chapter of Infectious Disease Physicians, Academy of Medicine, Singapore – 23 May 2020. National Centre for Infectious Diseases.
- 36- Implementación de la prueba rápida de detección de antígenos para COVID-19 – Estudio piloto. PAHO. Octubre 2020.
- 37- Candel FJ, Barreiro P, San Román J, et al. Recommendations for use of antigenic tests in the diagnosis of acute SARS-CoV-2 infection in the second pandemic wave: attitude in different clinical settings. *Rev Esp Quimioter* 2020;33(6): 466-484.
- 38- Wu P, Liu F, Chang Z, et al. Assessing asymptomatic, pre-symptomatic and symptomatic transmission risk of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 27:ciab271. doi: 10.1093/cid/ciab271.
- 39- Qiu X, Nergiz AI, Maraolo AE. The role of asymptomatic and pre-symptomatic infection in SARSCoV- 2 transmission a living systematic review. *Clinical Microbiology and Infection* 27 (2021) 511e519.
- 40- Thompson HA, Mousa A, Dighe A, et al. SARS-CoV-2 setting-specific transmission rates: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases : an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021 Feb. DOI: 10.1093/cid/ciab100.
- 41- Brook CE, Northrup GR, Ehrenberg AJ, Doudna JA, Boots M. Optimizing COVID-19 control with asymptomatic surveillance testing in a university environment. *medRxiv* [Preprint]. 2021 Jan 7:2020.11.12.20230870. doi: 10.1101/2020.11.12.20230870. PMID: 33442708; PMCID: PMC7805470.

- 42- Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, Domen J, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Taylor-Phillips S, Hooft L, Leeftang MMG, McInnes MDF, Spijker R, Van den Bruel A. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD013705. DOI: 10.1002/14651858.CD013705.pub2.
- 43- Pooled Sample Testing and Screening Testing for COVID-19. FDA. August 2020.
- 44- Khodare A, Padhi A, Gupta E, Agarwal R, Dubey S, Sarin SK. Optimal size of sample pooling for RNA pool testing: An avant-garde for scaling up severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 testing. *Indian J Med Microbiol.* 2020 Jan-Mar;38(1):18-23. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_20_260. PMID: 32719204; PMCID: PMC7706413.
- 45- Lagopati N, Tsioli P, Mourkioti I, Polyzou A, Pappaspyropoulos A, Zafiropoulos A, Evangelou K, Sourvinos G, Gorgoulis VG. Sample pooling strategies for SARS-CoV-2 detection. *J Virol Methods.* 2021 Mar;289:114044. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114044. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33316285; PMCID: PMC7834440.
- 46- Shental N, Levy S, Wuvshet V, Skorniakov S, Shalem B, Ottolenghi A, Greenshpan Y, Steinberg R, Edri A, Gillis R, Goldhirsh M, Moscovici K, Sachren S, Friedman LM, Neshet L, Shemer-Avni Y, Porgador A, Hertz T. Efficient high-throughput SARS-CoV-2 testing to detect asymptomatic carriers. *Sci Adv.* 2020 Sep 11;6(37):eabc5961. doi: 10.1126/sciadv.abc5961. PMID: 32917716; PMCID: PMC7485993
- 47- Aragón Caqueo D, Fernández-Salinas J, Laroze D. Optimization of group size in pool testing strategy for SARS-CoV-2: A simple mathematical model. *J Med Virol.* 2020;1–7.
- 48- Denny TN, Andrews L, Bonsignori M, et al. Implementation of a pooled surveillance testing program for asymptomatic SARS-CoV-2 infections on a college campus – Duke University, Durham, North Carolina, August 2 – October 1, 2020. *MMWR* 2020;69(45):1743-1747. doi: 10.15585/mmwr.mm6946e1.
- 49- Population-wide testing of SARS-CoV-2: country experiences and potential approaches in the EU/EEA and the United Kingdom. ECDC August 2020.
- 50- BMJ Best Practice: Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Last updated: 08 Apr, 2021.
- 51- Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings. CDC. Updated Mar. 17, 2021
- 52- Killerby ME, Ata Ur Rasheed M, Tamin A, Harcourt JL, et al. Shedding of culturable virus, seroconversion, and 6-month follow-up antibody responses in the first 14 confirmed cases of COVID-19 in the United States. *J Infect Dis.* 2021 Mar 7:jiab125. doi: 10.1093/infdis/jiab125. Epub ahead of print. PMID: 33693830; PMCID: PMC7989348.;
- 53- van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. *medRxiv.* 2020:2020.06.08.20125310. 2020)
- 54- Ojeda DS, Gonzalez Lopez Ledesma MM, Pallarés HM, Costa Navarro GS, Sanchez L, Perazzi B, et al. Emergency response for evaluating SARS-CoV-2 immune status, seroprevalence and

convalescent plasma in Argentina. Diamond MS, editor. PLOS Pathog. 2021;17: e1009161. doi:10.1371/journal.ppat.1009161

55- Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, Rigby S, Williams SV, Birmingham WH, Kellam P, Maher J, Shields AM, Amirthalingam G, Peacock SJ, Ismail SA. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. PLoS One. 2020 Dec 31;15(12):e0244126. doi: 10.1371/journal.pone.0244126. PMID: 33382764; PMCID: PMC7775097

56- Pagotto V, Luna L, Salto J, Wagner Manslau M, Figar S, Mistchenko AS, Carciofi G Boyero, Weinberger N, COVIDAR Group, Gómez Saldaño AM, Alpire Alponente C, Auza Alarcón P, Copa Tarqui A, Cortez S, Gallardo P, Pinaya J G, Hernandez Navarro A, Maccio A, Mosqueda P, Neme N, Quispe B, Ramírez Bernal E, Soria T, Fernández Arce A, Gamarnik A, González Bernaldo de Quirós F. Long-Term Duration of Antibody Response to SARS CoV-2 in One of the Largest Slums of Buenos Aires. medRxiv 2021.03.05.21253010; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.05.21253010>.

57- Duration of immunity (protection from reinfection) following SARS CoV- 2 infection. Health Information and Quality Authority. 8 March 2021.

58 Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, Beckerdite EW, Kastner SA, Shy BR, Goldgof GM, Levine AG, Bapat SP, Stramer SL, Esensten JH, Hightower AW, Bern C, Wu AHB. Magnitude and Kinetics of Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Responses and Their Relationship to Disease Severity. Clin Infect Dis. 2021 Jan 27;72(2):301-308. doi: 10.1093/cid/ciaa979. PMID: 33501951; PMCID: PMC7454426.

59 Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibodies to SARS-CoV-2 are associated with protection against reinfection. medRxiv; 2020. DOI: 10.1101/2020.11.18.20234369.)

60 Reinfection with SARS-CoV-2: implementation of a surveillance case definition within the EU/EEA. ECDC. April 2021.

61 Large-scale Geographic Seroprevalence Surveys. CDC October 2020.

62- Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2- Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. Pediatrics. 2020 May 21; 20.

63- Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. Lancet. 2020 06;395(10239):1741–3. 21.

64- Ministerio de Salud de la Nación. Nuevo Coronavirus COVID-19 | Definición de caso [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 19]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>

65- Ministerio de Salud de la Nación. Donación de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/donacion-de-plasma>

66- Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, Mattiuzzo G, Dull P, Makar K, et al. WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. Lancet. 2021;0. doi:10.1016/S0140-6736(21)00527-4

67- World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19: scientific brief [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 8]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1274536/retrieve>

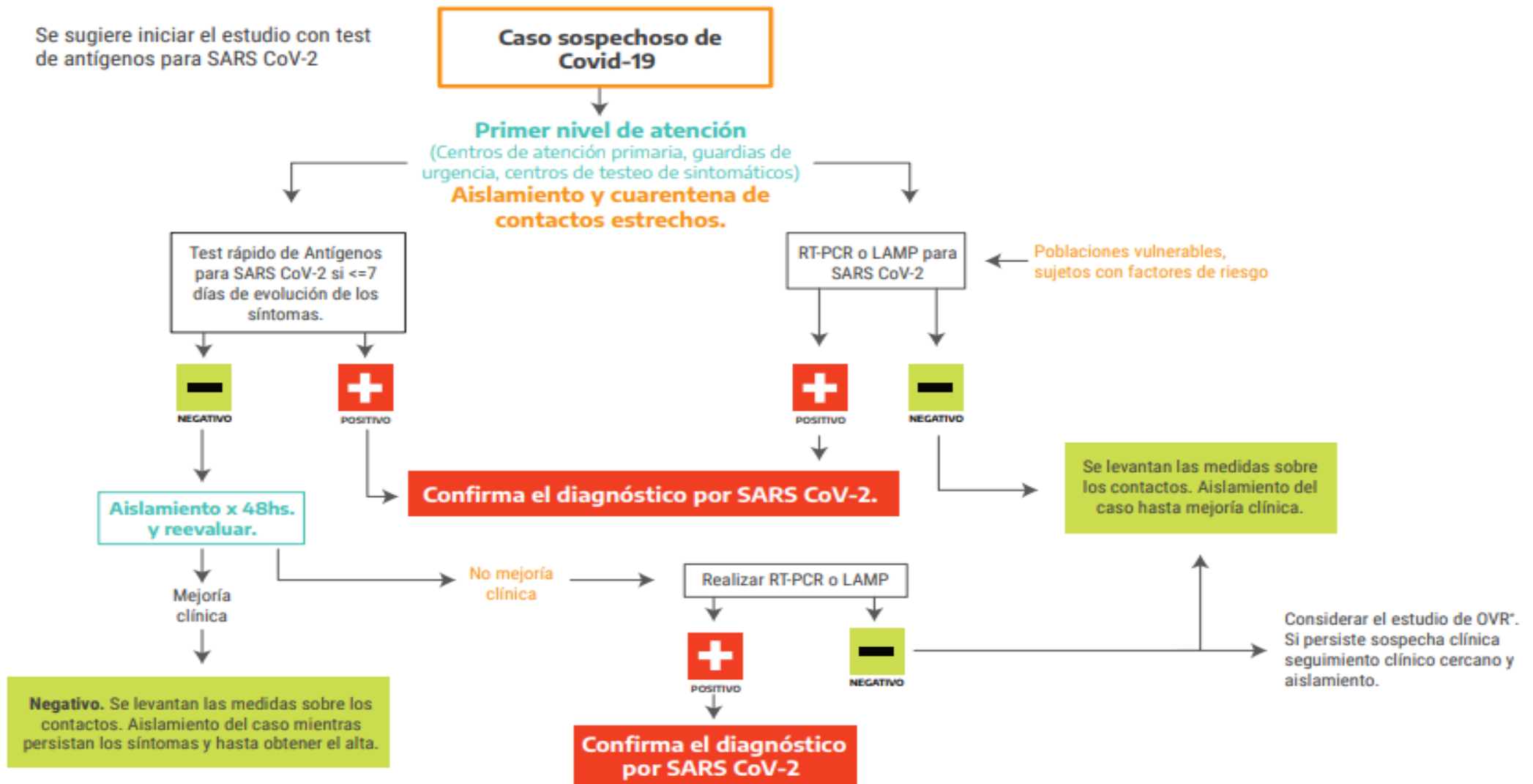
68- Public health surveillance for COVID-19. Interim guidance. December 2020.

Anexos

ALGORIMO 1

Diagnóstico en personas con síntomas compatibles con caso sospechoso de COVID-19

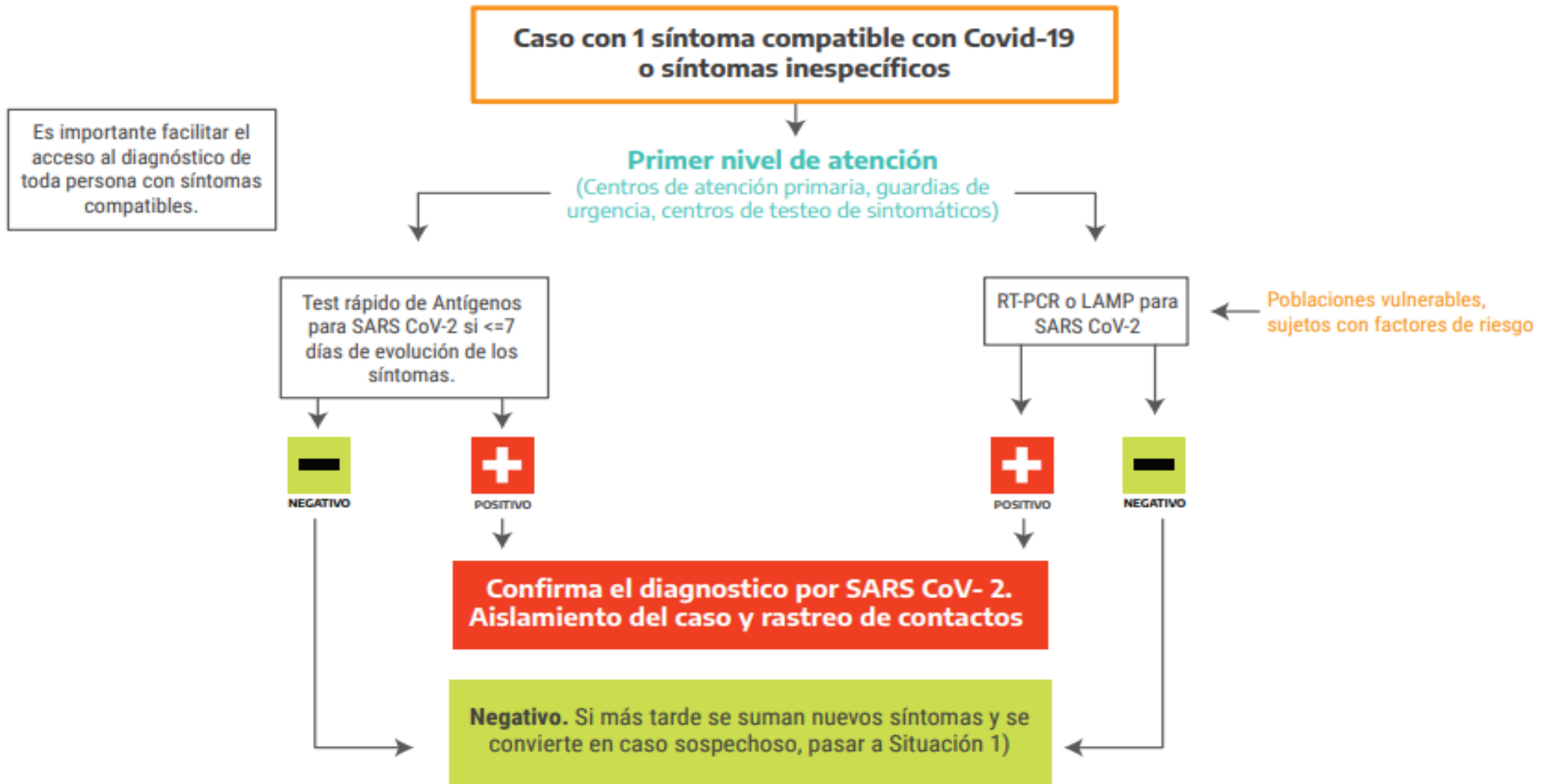
Se sugiere iniciar el estudio con test de antígenos para SARS CoV-2



*OVR: Otros virus respiratorios.

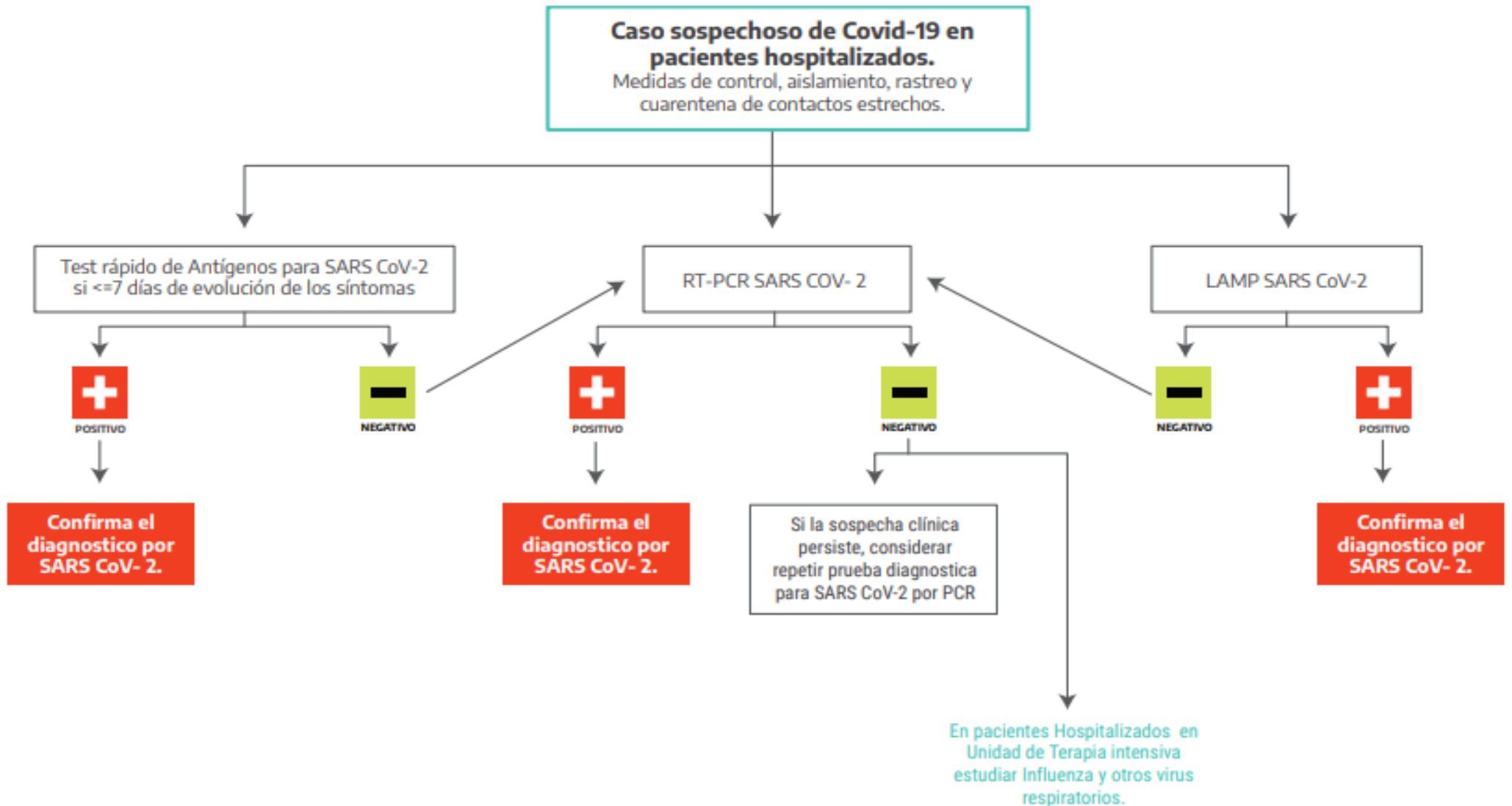
ALGORIMO 2

Diagnóstico en personas pauci-sintomáticas que no cumplen la definición de caso sospechoso de Covid-19



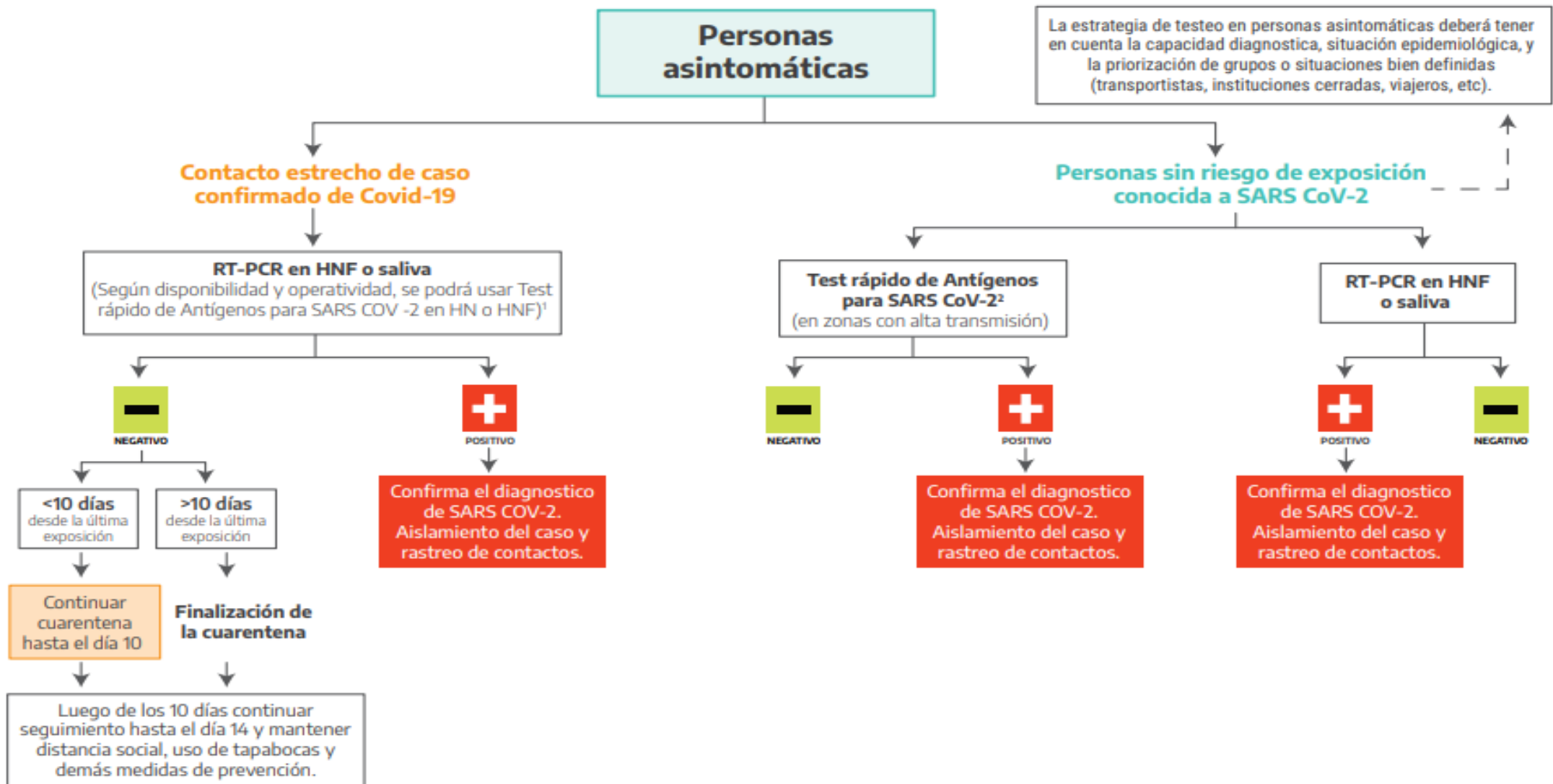
ALGORIMO 3

Diagnóstico en personas con síntomas compatibles con Covid-19 y criterio de hospitalización



ALGORIMO 4

Diagnóstico de Covid-19 en personas asintomáticas



¹ En entornos donde se deba garantizar un adecuado VPN como los centros hospitalarios, de preferencia realizar RT-PCR.

² El test de Ag + se considera confirmado en zonas con alta transmisión. En zonas con baja transmisión o desconocida debería confirmarse el diagnóstico positivo con una técnica molecular.

argentina.gob.ar/salud