

## USO E INTERPRETACIÓN ADECUADOS DE LOS TEST DIAGNÓSTICOS FRENTE A SARS-COV-2. EXPERIENCIA Y REFLEXIONES DE UN EQUIPO DE RASTREO

Equipo de Epidemiología del Área de Gestión Sanitaria de Osuna (por orden alfabético):

Cecilia Alcázar-Pérez, Dolores Barcia-Alfonso, Beatriz Ballesteros-Baena, Natalia Carrero-Delgado, Rocío García-Reina, Sara Guisado-Sánchez, Lorena Jiménez-Guerrero, Antonio Nunziata, Miguel Porras-Povedano, Elisabeth Ramos-Cano, José María Sánchez-Díaz, Cristina Sánchez-Rodríguez, Natalia Loreto Sánchez-Velasco,

Dolores María Sedano-Pérez y María Dolores Tejada-García.

UGC Prevención, Promoción y Vigilancia de la Salud. Área de Gestión Sanitaria de Osuna. Osuna (Sevilla). España.

### INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es un virus ARN de la familia *Coronaviridae*, tristemente famoso desde su aparición a finales de 2019, que produce la enfermedad COVID-19, la cual puede presentarse con una amplia gama de síntomas y gravedad. El periodo de incubación desde la exposición oscila entre dos y catorce días, siendo el periodo de transmisibilidad desde dos días antes del inicio de síntomas hasta siete-diez días después, resultando mayor durante la fase sintomática y pudiendo prolongarse en casos graves<sup>(1)</sup>.

La principal vía de transmisión es a través de secreciones respiratorias de un enfermo, bien persona a persona por contacto directo, inhalación de gotas o aerosoles, o contacto indirecto a través de las manos u objetos contaminados, hasta la vía respiratoria o conjuntiva de una persona susceptible.

Las medidas de prevención contemplan<sup>(2)</sup> distancia social, mascarilla, higiene de manos, ventilación de espacios cerrados, y limpieza y desinfección de superficies. En situaciones de generación de aerosoles estas medidas deben complementarse con un aumento de la protección, mediante mascarillas de mayor capacidad filtrante y protección ocular.

En el vocabulario coloquial y en el contexto de la pandemia se ha dado en llamar “test” a cualquier prueba de laboratorio usada para el diagnóstico de la COVID-19, sin distinguir su función, utilidad, complejidad o los requerimientos científicos, técnicos y humanos para su aplicación. Actualmente disponemos de diferentes pruebas<sup>(3)</sup> utilizadas en el diagnóstico de la enfermedad.

Las pruebas de detección de Anticuerpos (Ac) rápidas (inmunocromatografía) o de alto rendimiento (ELISA, CLIA) son pruebas indirectas, en las que se detectan Ac producidos por el organismo en respuesta a la exposición al virus, que pueden detectar Ac totales o Ac específicos (IgM, IgA o IgG) y que no se consideran útiles para el diagnóstico de infección activa.

Las pruebas diagnósticas de infección activa (PDIA) actualmente utilizadas son los Test rápidos de Antígeno (Test Ag) y la RT-PCR. Los Test de Ag detectan proteínas virales en exudado naso/orofaríngeo, estando especialmente indicados para el diagnóstico en los primeros cinco días desde el inicio de los síntomas y para cribados masivos en determinadas situaciones de Salud Pública por su rapidez en la obtención de resultados (menos de quince minutos), aunque

su fiabilidad es menor en asintomáticos. Las pruebas de detección de ARN viral mediante la técnica de RT-PCR han sido las más utilizadas desde el inicio de la pandemia para el diagnóstico de infección activa, presentando una alta sensibilidad y especificidad, aunque su principal desventaja frente a los Test de Ag es el tiempo de procesado, pudiendo demorarse varias horas, aunque en los últimos meses los laboratorios están aumentando su capacidad y rapidez. Por otro lado, la detección de ARN residual, no viable, puede dar lugar a diagnósticos de infección activa en sujetos que han pasado la enfermedad y no tienen capacidad de transmitirla. En los últimos meses se incluye la evaluación de los “*Cycle threshold*” (Ct), o umbral de ciclo al que la PCR detecta los fragmentos virales, y se correlaciona de manera indirecta con la carga viral (a mayor Ct, menor carga viral), si bien la evidencia indica que el cultivo de virus es inviable a Ct superiores a 30-35<sup>(2,4)</sup>.

Las pruebas de detección directa del virus mediante cultivo serían el *gold-standard*, en el que únicamente se produciría el crecimiento de virus viable, confirmando la infección activa. Su problema es la falta de capacidad de los laboratorios para realizar la técnica masivamente y el tiempo en obtener los resultados, haciéndola inviable para su uso en la situación de pandemia.

Estas pruebas de laboratorio pueden utilizarse en diferentes contextos y con distintos objetivos. En el ámbito clínico, las pruebas microbiológicas se usan para apoyar o descartar un diagnóstico (paciente sintomático), acompañadas de la evaluación clínica y pudiendo utilizar otras pruebas radiológicas y/o de laboratorio (bioquímicas y hematológicas). La realización de test en personas asintomáticas puede usarse en campañas de cribado para detectar portadores y/o pacientes

asintomáticos, en contextos epidemiológicos de alta incidencia o especial interés, o en el contexto de estudios de contactos a personas consideradas como contactos estrechos, con el fin de identificar precozmente posibles casos asintomáticos.

Uno de los principales problemas a los que nos enfrentamos a lo largo de los últimos meses radica en la interpretación de resultados de estas pruebas de laboratorio microbiológico, que no depende solo del propio resultado sino del contexto clínico (radiología, analítica y clínica) y epidemiológico (incidencia, exposición, antecedentes de enfermedad, vacunación). Actualmente, la interpretación de las pruebas de laboratorio resulta aún más complicada, ya sean Ac (en personas vacunadas y/o con antecedente de enfermedad) o PCR (valorando el Ct, personas con infección pasada, cuadros de “*long-COVID*”, o incluso vacunados que pueden pasar infecciones leves/asintomáticas con baja carga viral), aumentando la importancia de la contextualización clínica y epidemiológica del resultado<sup>(5,6)</sup>.

Por todo ello, parece imprescindible la coordinación de los niveles clínico/asistenciales (diagnóstico y seguimiento) y de vigilancia epidemiológica (vigilancia y control), con el objetivo de que ante cualquier sospecha o contacto estrecho se establezca un diagnóstico temprano de COVID-19 y se inicien a la mayor brevedad las actuaciones contempladas en la estrategia de vigilancia y control del SARS-CoV-2, y que exponemos a continuación con las siglas en inglés TTIS (*Test-Trace-Isolate-Support*)<sup>(7,8)</sup>.

La mayor utilidad de los test para el diagnóstico, más allá de la confirmación diagnóstica que ayudará a tomar decisiones clínico-terapéuticas, se ubica dentro de la estrategia TTIS, en la que un resultado positivo en una

prueba (TEST) debe ir acompañado de la realización de un estudio de contactos (TRACE), el aislamiento de dichos contactos (ISOLATE), y el estudio y seguimiento de los mismos (SUPPORT), reiniciando el ciclo TTIS cuando un contacto presenta PDIA positiva.

Cuando los Test se usan en estudios de contactos, pero no se acompañan del resto de actuaciones de la estrategia, sin realizar cuarentena y seguimiento<sup>(9)</sup>, corremos el riesgo de que estos contactos puedan convertirse en caso (con o sin síntomas), pudiendo generar una nueva cadena de transmisión, como hemos detectado en nuestra propia experiencia. La proliferación de centros en los que se realizan todo tipo de test, sin una correcta información a los usuarios ni valoración clínico-epidemiológica, puede dificultar el adecuado control de las cadenas de transmisión.

En ciertas ocasiones, al valorar el resultado de una prueba de laboratorio únicamente como positiva o negativo, sin ponerlo en el contexto clínico-epidemiológico del caso, puede darse la circunstancia de descartar casos (con clínica, radiología y analítica compatible) en los que el resultado es negativo, con el consiguiente riesgo de transmisión<sup>(10)</sup>, o bien considerar positivos casos de infección resueltos con resultados persistentemente positivos, con las consecuencias sociolaborales de un aislamiento no procedente, situaciones que también hemos debido gestionar desde el equipo de Epidemiología en múltiples ocasiones ante las dudas generadas en la población por la falta de información completa y adecuada a su caso concreto.

Por último, uno de los principales problemas que hemos detectado es la falsa sensación de seguridad que produce un resultado negativo, desconociendo si se está en periodo de incubación, si ese resultado es un

falso negativo o si ha existido algún problema en el proceso analítico, y que puede dar lugar a la relajación de las medidas de prevención y distanciamiento social, generando así exposiciones de riesgo.

## CONCLUSIONES

La medida más efectiva para el control de enfermedades transmisibles es el aislamiento de casos (periodo de transmisión) y la cuarentena de los contactos (periodo de incubación y transmisión), con el objetivo de interrumpir la cadena de transmisión, independientemente de la presencia de síntomas.

Lo más complicado de las pruebas de laboratorio no es pedir las, sino interpretarlas, saber por qué las pedimos, en qué contexto clínico y epidemiológico, y qué vamos a hacer con el paciente en cada uno de los escenarios (resultados) que puede presentar dicha prueba.

Desde un punto de vista ético, la facilidad de acceso a la realización de pruebas, fuera del ámbito sanitario oficial (privado, particular o no sanitario), lejos de aumentar la accesibilidad genera desigualdad e inequidad, por la ausencia de valoración clínico-epidemiológica y la falta de continuidad de las actuaciones derivadas del resultado.

Por todo ello, la indicación, realización e interpretación de pruebas diagnósticas frente a la COVID-19 es tarea de personal sanitario cualificado, valorando el contexto clínico y epidemiológico, y conociendo las actuaciones a realizar en base al resultado en cada caso. En nuestra experiencia, el uso de las distintas pruebas de laboratorio para la detección del SARS-CoV-2, sin una indicación e interpretación adecuadas, dificulta las labores de rastreo al descontextualizar la información clínica, epidemiológica y de laboratorio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Información científico técnica. (Actualización, 15 de enero 2021). (Consultado el 01/02/2021) Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/ITCoronavirus/home.htm>
2. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19 (Actualizado a 26 de febrero de 2021). (Consultado el 28/02/2021) Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>
3. Molero JM. Pruebas diagnósticas microbiológicas de la infección por el SARS-CoV-2: utilidad en la clínica. Barcelona: semFYC ediciones; 2021:1-17. (Consultado el 28/02/2021) Disponible en: <https://www.semfyce.es/formacion-y-recursos/pruebas-diagnosticas-microbiologicas-de-la-infeccion-por-el-sars-cov-2/>
4. Velavan TP, Meyer CG. COVID-19: a PCR-defined pandemic. *Int J Infect Dis.* 2021;103:278-9. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)32504-2/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)32504-2/fulltext)
5. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraola AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe.* 2021;2:e13-22. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30172-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30172-5/fulltext)
6. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 test sensitivity - A strategy for containment. *N Engl J Med.* 2021;383(22):e120-2. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2025631>
7. Scottish Government. Covid-19 - Test, trace, isolate, support. A public health approach to maintaining low levels of community transmission of COVID-19 in Scotland. Disponible en: <https://www.gov.scot/publications/coronavirus-covid-19-test-trace-isolate-support/>
8. Askitas N, Tatsiramos K, Verheyden B. Estimating worldwide effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 incidence and population mobility patterns using a multiple-event study. *Nature.* 2021;11:1972. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-81442-x>
9. Smith LE, Amlôt R, Lambert H, Oliver I, Robin C, Yardley L, Rubin GJ. Factors associated with adherence to self-isolation and lockdown measures in the UK: a cross-sectional survey. *Public Health.* 2020;187:41-52. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003335062030319X?via%3Dihub>
10. West CP, Montori VM, Sampathkumar P. COVID-19 Testing: the threat of false-negative results. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1127-9. Disponible en: [https://www.mayoclinic-proceedings.org/article/S0025-6196\(20\)30365-7/pdf](https://www.mayoclinic-proceedings.org/article/S0025-6196(20)30365-7/pdf)