



Hemos evolucionado mucho en cuanto a diagnóstico y detección

Se tiene muy clara en estos momentos cuál es la sintomatología del Covid-19. Los profesionales sanitarios no tienen dudas en este ámbito. La situación pulmonar tiene un patrón radiológico muy característico. Durante la pandemia, se ha ido mejorando la capacidad de hacer pruebas diagnósticas. La prueba de referencia es la PCR, pero en Atención Primaria se está utilizando también la detección de antígenos porque se obtiene sus resultados con mayor agilidad.



La Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de Covid-19, elaborada por el Ministerio de Sanidad, determina que la detección precoz de todos los casos compatibles con esta enfermedad es uno de los puntos clave para controlar la transmisión. La población en general se ha acostumbrado a hablar de lo que son las Pruebas Diagnósticas de Infección Activa (PDIA) por SARS-CoV-2.

El citado documento aclara que, en el momento actual, se dispone de dos pruebas de detección de infección activa, una prueba rápida de detección de antígenos (Antigen Rapid diagnostic test, Ag-RDT) y una detección de ARN viral mediante una RT-PCR o una técnica molecular equivalente. La realización de una u otra, o una secuencia de ellas, dependerá del ámbito de realización, la disponibilidad y de los días de evolución de los síntomas. No se recomienda la realización de ningún tipo de pruebas serológicas para el diagnóstico de infección activa ni en personas con síntomas ni en asintomáticos. Tanto para RT-PCR como para pruebas rápidas de detección de antígenos, las muestras recomendadas para el diagnóstico de infección activa de SARS-CoV-2 son del tracto respiratorio inferior (de elección en casos con infección

grave y/o evolucionada) o tracto respiratorio superior, según indicaciones del fabricante de la PDIA. De forma excepcional, a los pacientes sintomáticos que no se les pueda extraer una muestra del tracto respiratorio, se podrá realizar la PDIA en muestra de saliva, teniendo en cuenta las limitaciones de sensibilidad y la posibilidad de que no existan estudios de validación para una determinada técnica en ese tipo de muestras, así como su utilización fuera de las instrucciones de uso del fabricante.

Profundizamos sobre el momento en el que nos encontramos en la detección y diagnóstico del Covid-19. **Tomàs Pumarola**, jefe de Microbiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, resume que se continúa haciendo en base a tres pruebas. Subraya que la de referencia es la PCR, "la que demuestra la infección aguda". En Atención Primaria, se está utilizando igualmente la detección de antígenos. "Ahí se pierde un poco de sensibilidad, pero parece ser que esa pérdida de sensibilidad es poca en los primeros días de infección. Tanto en la etapa presintomática, en las 48 horas antes de iniciarse el cuadro clínico, como en los tres o cuatro primeros días funciona bien el antígeno. Más allá del quinto día, no", valora. Para detectar alguna infección pasada o para saber si una persona puede reincorporarse al trabajo o no, se puede hacer la serología de anticuerpos.

Àlex Soriano, jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona, completa que las técnicas de PCR, son muy fiables y que cada día se están realizando miles en nuestro país. "Por lo tanto, tenemos estructuras que funcionan y que son capaces de abordar la detección. El problema de estas técnicas es que no son todo lo rápidas que nos gustaría", puntualiza. Las técnicas de antígeno, a partir de la misma muestra que se pone en un dispositivo como si fuera un test de embarazo, en apenas unos minutos, nos dice si hay antígeno del virus. "Estas técnicas son muy rápidas y muy interesantes. Pero, es verdad que sólo detectan aquellos pacientes que están en los primeros días de la enfermedad y tienen una cantidad de virus muy elevada. En este sentido, el diagnóstico microbiológico ha evolucionado un poquito con estos test de antígenos. Seguimos utilizando masivamente las PCR, sobre todo en los hospitales", dice. Desde el punto de vista clínico, comenta que los pacientes presentan una enfermedad que es muy parecida a lo que ya se conoce. No hay grandes cambios en cuanto a la presentación clínica del paciente. Neumonía, con dificultad respiratoria, fiebre. En los pacientes más graves que ingresan en el hospital y en los menos graves, hay un cuadro parecido a la gripe.

Pumarola describe que en estos meses se ha aprendido a interpretar lo que se ve y el motivo. "Esto es muy importante. En el inicio, no sabíamos si esta persona se mantenía transmisora a 40 días. Hoy sabemos que, con presencia de anticuerpos, no deja de transmitir. Éstos son tres marcadores que cronológicamente son conocidos desde siempre, pero que hay que entenderlos, que hay que interpretar su significado en cada situación en particular, en cada tipo de organismo en particular. Lo que hemos hecho es aprender qué significado tenían los diferentes

Pumarola subraya que la prueba de referencia es la PCR, "la que demuestra la infección aguda"

resultados y la combinación de resultados. Luego, en lo que hemos mejorado es en la capacidad, porque hemos pasado de hacer las técnicas caseras, de hacer reactivos comercializados manuales a hacerlos automatizados”, reflexiona. Por tanto, esto es lo que permite mejorar la calidad y el número de muestras que se pueden procesar.

Para saber si se es contagioso o no

La mejor vía para discriminar si alguien es contagioso es la PCR. La serología ofrece una información al revés. Indica si una persona ya lo ha pasado y que deja de ser transmisor. La transmisión la demuestra la PCR positiva y el antígeno positivo. Ésas son las dos técnicas. Lo que pasa es que el antígeno positivo tiene muy buen rendimiento desde 48 horas antes de iniciar el cuadro clínico hasta cinco días después de comenzar. Fuera de este margen, no es un buen indicador. La PCR, en esa dirección, es mejor. También desde 48 horas antes, hasta muchos más días después. Sin embargo, tiene la

contrapartida de que, una vez se desarrollan los anticuerpos, hacia los 15 días, esa persona deja de ser transmisora, aunque puede mantener PCR positivas. Hoy en día, ante un antígeno positivo, seguro que la persona es transmisora. Si el antígeno es negativo, no se puede afirmar. No se puede descartar que esa persona sea contagiosa. Ahí está el problema. Con la PCR, si es negativa, se posee casi seguridad completa de que esa persona no es transmisora, a no ser que tenga una clínica muy evidente. Si la PCR es positiva, seguro que lo es, mientras

Soriano destaca que, prácticamente, “cualquier persona que tenga clínica de virus respiratorios hoy tiene un Covid-19”

Definición y clasificación de los casos

Caso sospechoso: Según indica la *Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de Covid-19*, cualquier persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de aparición súbita de cualquier gravedad que cursa, entre otros, con fiebre, tos o sensación de falta de aire. Otros síntomas como la odinofagia, anosmia, ageusia, dolor muscular, diarrea, dolor torácico o cefalea, entre otros, pueden ser considerados también síntomas de sospecha de infección por SARS-CoV-2 según criterio clínico. De acuerdo con la información existente en el momento actual, las personas con sintomatología compatible con Covid-19 que ya han tenido una infección confirmada por PDIA de SARS-CoV-2 en los 90 días anteriores no serán consideradas casos sospechosos de nuevo, salvo que clínicamente haya una alta sospecha. Sin embargo, los trabajadores de centros sanitarios y sociosanitarios, dada la vulnerabilidad de su entorno laboral, serán considerados sospechosos siempre que presenten sintomatología compatible. De igual modo, también serán considerados casos sospechosos las personas con condiciones clínicas que impliquen una inmunosupresión severa, siempre tras una valoración clínica. Los casos confirmados al principio de la pandemia únicamente mediante técnicas serológicas de diagnóstico rápido deberán ser considerados como casos sospechosos de nuevo si cumplen los criterios clínicos de caso sospechoso y si se confirmara el diagnóstico, se notificarían como casos nuevos.

Las siguientes definiciones se refieren a los casos con un primer episodio de infección documentada de SARS-CoV-2:

Caso probable:

- Persona con infección respiratoria aguda grave con cuadro clínico y radiológico compatible con Covid-19 y resultados de PDIA negativos, o casos sospechosos con PDIA no concluyente.
- Casos con alta sospecha clínico-epidemiológica con PDIA repetidamente negativa (al menos una PCR) y serología positiva para SARS-CoV-2 realizada por técnicas serológicas de alto rendimiento.

Caso confirmado con infección activa:

- Persona que cumple criterio clínico de caso sospechoso y con PDIA positiva.
- Persona asintomática con PDIA positiva y con IgG negativa en el momento actual o no realizada.

Caso descartado:

- Caso sospechoso con PDIA negativa y serología por técnicas serológicas de alto rendimiento negativa (si esta prueba se ha realizado) en el que no hay una alta sospecha clínico-epidemiológica.

Un resultado positivo de IgG por serología de alto rendimiento realizado en una persona asintomática se considerará una infección resuelta.

no haya anticuerpos. Una vez que haya anticuerpos, esa PCR deja de ser positiva, esa persona deja de ser transmisora.

La PCR es una técnica cuyos resultados, al menos inmediatamente, no podrían agilizarse. Son más rápidos los test de antígenos. Soriano insiste en que estos últimos tienen una capacidad de detección algo menor. *“Las técnicas de PCR de momento son las que son y seguro que evolucionan, que mejorarán o que se podrán acelerar, pero de momento, o al menos inminentemente, no”,* argumenta. Lo que tiene claro es que, *“desde que empezó la pandemia hemos mejorado”: “Hemos evolucionado mucho en cuanto a diagnóstico y detección. Antes sólo detectábamos el 10% y ahora más del 60% de los casos”.*

Una cosa es que las técnicas que se emplean hoy sean las mismas que se utilizaban antes en cuanto a PCR, pero lo que se está logrando es hacer PCR a muchísima más gente. Durante los meses de marzo, abril y mayo, sólo le efectuaban una PCR prácticamente al que ingresaba en el hospital. Hoy, también los centros de Salud ambulatorio. En el presente, se hacen infinitamente mayor número de tests, no sólo a las personas que van a los hospitales. De hecho, siempre se ha sugerido que sería una buena estrategia el efectuar el máximo número posible para tratar de identificar la mayor cantidad de casos y evitar que esos casos transmitan la enfermedad a otras personas. Detectamos más porque se le hace a más gente, no porque las técnicas sean muy distintas de las que se disponían, por ejemplo, en el mes de junio.

¿En breve daremos un salto hacia adelante en alguna técnica más o en mejor interpretación? Pumarola no lo cree. Considera que *“la interpretación la conocemos perfectamente bien”.* No hay demasiado problema en esto. Los marcadores continúan siendo los mismos: detección de ácido nucleico, detección de antígenos, detección de anticuerpos. Son los tres. Está de acuerdo en que *“en lo único que podemos ir mejorando es en la capacidad del sistema”.* Por un lado, tener reactivos en grandes cantidades, para hacer la técnica de una forma sencilla y rápida. Eso sería algo eficaz. Por otro lado, se requieren técnicas que permitan fácilmente la descentralización del diagnóstico fuera del laboratorio. *“Ya lo hemos hecho con el antígeno en la Primaria, pero con una pequeña pérdida de sensibilidad”,* observa. Lo ideal sería que esa descentralización que se ha llevado a cabo en la Primaria se pueda hacer *“con una mayor sensibilidad”.*

La población se ha familiarizado con las pruebas; con el PCR, con el test antígenos y con la serología. Soriano reitera que, cuando se tiene fiebre y se empieza con tos, las técnicas que valen para diagnosticar de forma aguda la enfermedad fun-

damentalmente son la PCR, que es lo que detecta ARN, el virus en la faringe o en la nariz, o el test de antígeno, que detecta una parte del virus. Son las dos técnicas que sirven de forma aguda. Luego, el test de anticuerpos, que en algún momento se utilizó, *“pero ya se vio que no tenía utilidad para el diagnóstico de la enfermedad aguda, porque los anticuerpos aparecen por regla general a partir de una semana, diez días o incluso un poquito más”.* Antes, no hay anticuerpos y por lo tanto no vale para hacer el diagnóstico. Sí sirve para comprobar que se tuvo hace un tiempo. Puede ver si tienes anticuerpos, lo que quiere decir que se pasó la enfermedad. Tienen esa utilidad; *“pero, para el diagnóstico de la enfermedad, no son”.*

Cepas

Cuestionamos a los expertos si el hecho de que el virus mute, la cepa británica o la cepa brasileña, entre otras, puede hacernos variar en lo que es la detección. Pumarola y Soriano cuentan que estas variantes no dan problemas en la detección. Que el virus mute puede afectar al diagnóstico. Esto es conocido de muchos otros microorganismos. Con estas variantes, hay algún reactivo concreto, de alguna casa comercial en concreto, que dan un positivo diferente. Eso va muy bien, porque lo usan como cribado inicial. ¿Corremos el riesgo de que pueda mutar el virus hacia algo que sea más difícil de identificar? Soriano contesta que, teóricamente, se podría dar esa circunstancia, *“pero lo cierto es que las técnicas que empleamos detectan diferentes genes y que podríamos decir con claridad que es hartito improbable”.*

Sobre el diagnóstico, Soriano asevera que se han dado cuenta de que, prácticamente, *“cualquier persona que tenga clínica de virus respiratorios hoy tiene un Covid-19 y, por ende, hay que manejarlo de esta manera”.* Se tiene capacidad diagnóstica y merece la pena hacer el diagnóstico mediante PCR o con un test de antígeno, e incluso si ese test de antígenos es negativo, pero hay una alta sospecha quizá convenga corroborarlo con una PCR. Piensa que la clínica no tiene mucha pérdida y que lo importante es identificar a los pacientes que tienen riesgo de evolucionar mal.

La mayoría de los pacientes tiene una enfermedad leve. La mayoría quiere decir que el 80%, o más de las personas que la padecen, lo pasa de forma moderada o leve y no requiere ingreso hospitalario. El problema es identificar qué persona que empieza hoy los síntomas al cabo de tres, cuatro o cinco días va a requerir ingreso. *“Cuanto antes actuemos, mejor. Sobre todo, ahora que disponemos de algunos medicamentos más que son eficaces. Entonces, en ese sentido, lo que sí hemos aprendido es que las personas, sobre todo mayores, de más de 70 años, y las personas que tienen otras enfermedades asociadas, del corazón, del pulmón, de riñón, que tienen patologías asociadas, comorbilidad, esos pacientes tienen más riesgo de acabar siendo una enfermedad grave”,* detalla. En este contexto, con esos pacientes, hay que vigilarlos más de cerca. Hay que monitorizarlos. Si persiste fiebre alta al cabo de cuatro o cinco días, convendría volverlos a revisar clínicamente. Y, ante la duda, derivarlo a un centro hospitalario. +

Pumarol: “En lo único que podemos ir mejorando es en la capacidad del sistema”