



RECOMENDACIÓNS PARA A INTERPRETACIÓN DAS PROBAS DIAGNÓSTICAS DE INFECCIÓN POLO VIRUS SARS-CoV-2

Subdirección xeral de Atención Hospitalaria

Dirección xeral de Asistencia Sanitaria

Este documento estará en permanente revisión e actualización
(revisado o 18 de setembro de 2020)





1. Introducción

A COVID- 19 é unha infección respiratoria emerxente causada polo SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), un coronavirus que se detectou por primeira vez en decembro de 2019 na cidade de Wuhan, China. Este abrocho inicial en Wuhan propagouse rapidamente, afectando a outras áreas de China e posteriormente a outros países, o que levou á Organización Mundial da Saúde (OMS) a declarar a pandemia mundial o día 11 de marzo.

A rápida extensión do contaxio por SARS-CoV-2 mostrou a importancia de dispoñer de probas diagnósticas fiables e específicas que permitan identificar ás persoas infectadas por este virus, así como a aquelas que xeraron anticorpos fronte ao mesmo.

A identificación do xenoma viral por técnicas de reacción en cadea da polimerasa (RT-PCR) é unha técnica sensible e específica que permite detectar ao virus nas primeiras fases da enfermidade, de aí que sexa considerada de elección en distintos escenarios clínicos. Ademais, a valoración do umbral de ciclo (C_t) permite obter información de gran importancia para a toma de decisións no tocante ao control da infección.

Así, mediante esta técnica observouse que a maioría das persoas infectadas presentan unha alta carga viral (entre 10^4 y 10^8 copias de xenoma/ml por mostra nasofarínxea ou de saliva) durante os primeiros días de inicio dos síntomas e probablemente durante a fase presindrómica. Nos pacientes que teñen un curso leve de infección, o pico da carga viral en mostras nasais e orofarínxeas ocorre durante os primeiros 5-6 días tras o inicio dos síntomas e practicamente desaparece ao día 10. Se ben nalgúns pacientes detéctase virus máis alá do día 10, a carga viral é da orde de 100-1.000 veces menor, o cal suxeriría que a capacidade de transmisión é progresivamente decrecente ao longo do curso da infección¹⁻⁴.





Nun estudo que analiza de maneira retrospectiva a relación entre a carga viral, (medida mediante RT-PCR en mostras respiratorias e con medición do Ct para o xen E do SARS-CoV-2), o tempo dende o inicio dos síntomas ata a realización do test (STT) e a infectividade do virus na liña celular Vero, demostran que non hai crecemento do virus viable ou infectivo nas mostras cunha PCR cun $Ct > 24$ ou cun $STT > 8$ días. A pesar das limitacións do estudo, poderíase concluir que a infectividade dun paciente cun $Ct > 24$ ou cunha duración dos síntomas > 8 días, pode ser baixa debido a escasa viabilidade do virus⁵.

De acordo coa evidencia dispoñible na actualidade, pódese concluir que en persoas con sintomatoloxía leve, a probabilidade de transmisión da infección sería moi baixa máis alá da primeira semana do inicio dos síntomas, incluso cando o virus aínda é detectable mediante PCR e especialmente cando a PCR mostra Ct elevados^{4,6}.

Un estudo que confirmaría esta hipótese é o realizado en Taiwan sobre unha mostra de 2.761 contactos estreitos de 100 casos confirmado de COVID-19. No contactos cunha exposición ao caso nos 5 primeiros días do inicio de síntomas (1.818) observouse unha taxa de ataque secundaria do 1% (IC95% 0,6%-1,6%) mentras que no contactos con exposición ao caso índice 5 días despois do inicio dos síntomas, non se produciu ningún caso secundario (IC95% 0-0,4%)⁷.

Pola súa banda, as probas serolóxicas para a determinación de anticorpos anti-SARS-CoV-2 (IgG/IgM) teñen como obxectivo identificar ás persoas que desenvolveron unha resposta inmune fronte ao virus e ademais, ofrecen a posibilidade de detectar a enfermidade activa de varios días de evolución. Tras 5-7 días da infección por SARS-CoV-2 xéranse anticorpos de tipo IgM (detectándose mellor polos test aos 8-14 días) e pasados entre 15 e 21 días aparecen os anticorpos de tipo IgG.

Dentro das liñas de actuación de vixilancia, prevención e control da infección polo SARS-Cov-2, faise por tanto indispensable a realización de probas diagnósticas





que permitan a detección precoz de novos casos de infección polo virus SARS-CoV-2.

Por outro lado, e aínda que no momento actual non se aconsella a realización de PCR a persoas asintomáticas, existen determinadas situacións como as estratexias de cribado prantexadas dentro do sistema sanitario (en poboacións vulnerables, estudos de casos orfos ou previa a realización de determinadas actuacións asistenciais) ou a necesidade de indicar a alta epidemiolóxica en persoas con PCR repetidamente positivas ou repositivizadas, que fan necesario establecer unha serie de recomendacións para a interpretación dos resultados das probas microbiolóxicas de detección do virus SARS-CoV-2 .

2. Obxectivo

- Normalizar o procedemento de solicitude e selección da proba microbiolóxica para a despistaxe de infección polo virus SARS-CoV-2.
- Establecer recomendacións para o establecemento da alta epidemiolóxica dos casos asintomáticos con PCR repetidamente positivas ou repositivizados.

3. Sistemas de información de microbioloxía

Co fin de facilitar a interpretación das probas microbiolóxicas para a toma de decisións en canto ao manexo clínico e epidemiolóxico dos casos con infección polo SARS-CoV-2, levaranse a cabo as seguintes modificacións nos sistemas de información de microbioloxía:

- No formulario de petición de probas serolóxicas tipo ELISA ou outras técnicas de inmunoensaio de alto rendimento especificarase o motivo da solicitude: **diagnóstico ou seguimento**. Neste último caso, realizarase





unicamente a determinación de IgG (preferiblemente anticorpos neutralizantes).

- Nos informes microbiolóxicos de validación da PCR poderanse indicar os seguintes resultados:
 - **Positivo.**
 - **Negativo.**
 - **Indeterminado:** existencia de inhibicións na PCR. Neste caso sería necesario solicitar unha PCR cunha nova mostra de tracto respiratorio.
 - **En estudo:**
 - Pacientes asintomáticos cunha PCR positiva tras a negativización dunha PCR anterior ou con series de PCR positivas nos que se require avaliar o valor do C_t , cuantificar os anticorpos neutralizantes e outros achados que poidan ser de interese para a emisión dun informe concluínte.
 - Estudos de cribado realizados mediante test serolóxicos IgG/IgM que requiren confirmación diagnóstica mediante ELISA ou outras técnicas de inmunoensaio de alto rendimento.
 - **RNA residual. Baixa probabilidade de contaxio:** neste caso valorarase a existencia de sintomatoloxía suxestiva de COVID-19, o valor do C_t e a cuantificación de anticorpos neutralizantes.





4. Diagnóstico microbiolóxico de infección polo SARS-CoV-2

Ante a aparición de sintomatoloxía compatible con infección polo SARS-CoV-2 levaranse a cabo as seguintes actuacións:

- Todos os casos sospeitosos que non precisen ingreso hospitalario, manteranse en **illamento domiciliario obrigatorio en espera do resultado da PCR** (recomendacións illamento domiciliario, recomendacións para o coidador).
- Os casos sospeitosos que precisen valoración no servizo de Urgencias Hospitalarias ou ingreso hospitalario serán illados seguindo os protocolos establecidos no centro hospitalario.
- A todos os casos sospeitosos realizaráselles unha PCR nas primeiras 24 horas:
 - Se a PCR é positiva, será un caso confirmado.
 - Se a PCR é negativa e **non hai unha alta sospeita clínica** de COVID-19, o caso dase por descartado e finaliza o illamento.
 - Se a PCR é negativa e **continúa cunha alta sospeita clínica** de COVID-19 (persistencia da sintomatoloxía) realizarase antes das 48 horas unha segunda PCR cunha nova mostra de tracto respiratorio:
 - Segunda PCR positiva: considerarase caso confirmado. Continuará coas medidas de illamento domiciliario.
 - Se o resultado continúa sendo negativo poderase complementar cun test de IgG/IgM mediante unha proba serolóxica tipo ELISA ou outras técnicas de inmunoensaio de alto rendimento. Neste caso a interpretación dos resultados sería a seguinte:





- x PCR- IgG+ e IgM-: caso con infección resolta. Levantarase o illamento.
 - x PCR- IgG- e IgM+: o paciente podería estar nos primeiros días da infección, considerárase caso confirmado, e polo tanto continuará coas medidas de illamento domiciliario.
 - x PCR- IgG+ e IgM+: ao existir unha alta sospeita clínica, continuará coas medidas de illamento domiciliario.
 - x PCR- IgG- e IgM-: caso negativo para SARS-CoV-2. Levantarase o illamento.
- Os resultados das PCR, ELISA ou outras técnicas de inmunoensaio de alto rendimento deberán estar dispoñibles o antes posible, establecéndose un prazo máximo de 24 horas.
 - Tanto a solicitude das probas como as recomendacións das medidas de illamento preventivo serán realizadas seguindo os procedementos establecidos en cada área sanitaria.

5. Manexo de casos asintomáticos con series de PCR positivas

Seguindo as recomendacións da Sociedade Galega de Microbioloxía (SOGAMIC), o manexo dos casos con series de PCR positivas deberase realizar en base a criterios clínicos e microbiolóxicos que mostren unha tendencia decrecente na carga viral:

- Criterios clínicos:
 1. Ausencia de sintomatoloxía compatible con infección polo SARS-CoV-2.
Nos casos sintomáticos confirmados, deberán transcorrer un mínimo de





tres días dende a resolución da febre e do cadro clínico, cun mínimo de 10 días dende o inicio dos síntomas.

- Criterios microbiolóxicos:
 2. Existencia de ao menos 3 PCR previas realizadas cun intervalo dunha semana entre elas que mostren unha evolución decrecente dos niveis de ARN do virus (C_t en incremento) e cun valor do último C_t maior de 30. Os xenes analizados dependerán do sistema diagnóstico empregado e non deberán considerar o xen E do SARS-CoV-2.
 3. Confirmación do laboratorio de microbioloxía da produción ou existencia de niveis significativos de anticorpos IgG (preferiblemente anticorpos neutralizantes).

Nestes casos, e de cumprirse os tres supostos anteriores, o resultado da PCR será “RNA residual. Baixa probabilidade de contaxio”, polo tanto poderase considerar que hai baixo risco de transmisión da infección, e tomarase unha decisión colexiada entre os servizos de Microbioloxía, Medicina Preventiva/Saúde Laboral e o servizo clínico responsable do caso en relación ás medidas de illamento/corentena.

Seguirase o mesmo procedemento para os casos cunha PCR positiva tras a negativización dunha anterior: determinación de anticorpos neutralizantes, cuantificación do C_t da PCR que repositivizou e valoración clínica da existencia de sintomatoloxía suxestiva de COVID-19. Así mesmo, os servizos implicados decidirán as medidas a levar a cabo de maneira individualizada.

