



POSICIONAMENTO DAS PROBAS RÁPIDAS DE ANTÍXENOS E RECOMENDACIÓNS NO SEU USO PARA A DETECCIÓN DO VIRUS SARS-CoV-2

Dirección Xeral de Saúde Pública





Este documento foi aprobado pola Comisión Clínica para a Xestión da crise sanitaria do COVID-19 da Xunta de Galicia e os Xefes dos Servizos de Microbioloxía do Servizo Galego de Saúde.

Santiago de Compostela 22 de outubro 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 sensibles 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.



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^{4,5}.

No que respecta as probas de antíxenos, a maioría baséanse na técnica de inmunocromatografía de difusión (*lateral-flow*) marcada con ouro coloidal. Son probas que proporcionan un diagnóstico rápido (15-20 min) mediante un procedemento sinxelo e a toma de mostra realízase en exudado nasofarínxeo.

Recentemente desenvolvéronse novos kits de detección de antíxeno que presentan uns bos resultados de sensibilidade (>90%) e especificidade (>95%) respecto á PCR, en estudos realizados en pacientes sintomáticos con menos de 7 días de evolución. Neste sentido, o Centro Nacional de Microbioloxía do Instituto de Saúde Carlos III realizou estudos de validación dunha destas técnicas dando uns resultados de sensibilidade do 98,2% e especificidade maior de 99% en pacientes sintomáticos con 5 ou menos días de evolución, e unha sensibilidade de 93,1% en pacientes con 7 días ou menos de evolución⁶. É dicir, ata o de agora, os estudos suxiren que os test de antíxenos presentan unha alta sensibilidade en pacientes sintomáticos (nos 5-7 primeiros días desde o inicio da sintomatoloxía, nos que presumiblemente existe unha alta carga viral), dispoñéndose de escasa información relacionada co rendemento diagnóstico en individuos asintomáticos.

Cómpre engadir que os test de antíxenos presentan a limitación do descenso da sensibilidade se se atrasa a realización da proba desde a toma de mostra (debe realizarse nun máximo de 2 horas tras a toma da mostra) e, do mesmo xeito que a PCR, poden producirse falsos negativos por unha toma de mostra inadecuada.

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 polo 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 polo tanto indispensable a realización de probas diagnósticas que permitan a detección precoz de novos casos de infección polo virus SARS-CoV-2.

2. Obxectivo

Posicionar as probas rápidas de antíxenos na estratexia de detección da infección polo virus SARS-CoV-2 e establecer as recomendacións para a súa correcta utilización.

3. Estratexia diagnóstica para a detección do virus SARS-CoV-2

Actualmente, dispónse de dúas probas de detección de casos de infección activa polo virus SARS-CoV-2, a PCR e a proba rápida de antíxenos. A súa utilización dependerá do ámbito asistencial, a dispoñibilidade das mesmas e dos días de evolución dos síntomas.

Débase ter en conta que en ambas probas recoméndase a toma de mostras nasofarínxeas/orofarínxeas e que estas deben ser tratadas como potencialmente infecciosas (categoría B; requírese transporte en tripla embalaxe).

Por outra banda, é imprescindible contar cos sistemas de información adecuados de microbioloxía clínica para a solicitude das probas, así como o



registro do resultado.

En base aos estudos dispoñibles e ata que se publique nova evidencia científica, utilizaranse os test de antíxenos en persoas con sintomatoloxía compatible coa COVID-19.

Por outra banda, e segundo se recolle na última actualización da Estratexia de Detección Precoz, Vixilancia e Control de COVID-19 do 25 de setembro do Ministerio de Sanidade, non se realizará de novo a proba se a PCR ou IgG foi positiva nos tres meses anteriores.

a) Pacientes sintomáticos

A todo caso sospeitoso de COVID-19 realizaráselle unha proba diagnóstica de infección activa polo virus SARS-CoV-2 nas primeiras 24 horas.

A utilización en pacientes sintomáticos de PCR ou test de antíxenos seguirá os seguintes criterios:

- En pacientes **sen criterios de hospitalización**:
 - Se a evolución dos síntomas é ≤ 5 días, realizar proba rápida de detección de antíxeno de SARS-CoV-2.
 - Se o resultado é positivo, confírmase o diagnóstico.
 - Se é negativo e:
 - ✓ non hai unha alta sospeita clínica considérase descartada a infección activa.
 - ✓ existe alta sospeita clínica de COVID-19 realizarase unha PCR nas seguintes 24 horas. Se a PCR é negativa e transcorreron alomenos 7 días desde o inicio dos síntomas, realizarase unha proba serolóxica tipo ELISA ou outras técnicas de



inmunoensaio de alto rendimento.

- Se a evolución dos síntomas é >5 días, realizarase unha PCR de exudado nasofarínxeo. De ser negativa e existir alta sospeita clínica de COVID-19, repetirase a PCR nas seguintes 48 horas. Se a segunda PCR é negativa e transcorreron alomenos 7 días desde o inicio dos síntomas, realizarase unha proba serolóxica tipo ELISA ou outras técnicas de inmunoensaio de alto rendimento.
- En pacientes **con criterios de hospitalización**, traballadores sanitarios e persoas hospitalizadas por outras causas que inician síntomas compatibles coa COVID-19, poderase realizar unha proba rápida de antíxenos ou unha PCR de exudado nasofarínxeo. A selección dunha ou outra proba dependerá da súa dispoñibilidade, así como da opción que resulte máis operativa en función do servizo hospitalario do que se trate e/ou os circuitos establecidos.
 - Se a proba inicial foi unha PCR e esta é negativa pero a sospeita clínica é alta, repetirase a PCR de exudado nasofarínxeo, podéndose ademais descartar outras infeccións víricas como gripe, virus respiratorio sincitial, etc.
 - Se a proba inicial foi un test de antíxenos e o resultado é negativo pero a sospeita clínica é alta e/ou pasaron máis de 5 días desde o inicio dos síntomas, realizarase unha PCR de exudado nasofarínxeo .
- En pacientes con criterios de ingreso en unidades de críticos ou grandes inmunodeprimidos, realizarase unha PCR en tracto respiratorio inferior (lavado broncoalveolar, brocoaspirado, aspirado endotraqueal, etc.), se é accesible.



- En residentes e traballadores de centros sociosanitarios será de elección a PCR. Con todo, se non é posible obter o resultado en menos de 24 horas poderase realizar unha proba rápida de detección de antíxenos en exudado nasofarínxeo. Se o resultado do test de antíxenos é negativo pero a sospeita clínica é alta e/ou pasaron máis de 5 días desde o inicio dos síntomas, realizarase unha PCR.

b) Pacientes asintomáticos

O Ministerio de Sanidade na última actualización da Estratexia de Detección Precoz, Vixilancia e Control de COVID-19 do 25 de setembro, recomenda a utilización das probas rápidas de antíxenos nos contactos estreitos asintomáticos (coa excepción dos centros sociosanitarios onde estaría indicada a PCR de exudado nasofarínxeo). Con todo, tal e como se comentou anteriormente, non hai suficiente evidencia sobre a especificidade e sensibilidade destes test en persoas asintomáticas. Por este motivo, recoméndase a realización de PCR nos contactos estreitos asintomáticos ata que se dispoña de novas evidencias.

c) Estudos de cribado

Os estudos de cribado realízanse en persoas asintomáticas e con obxectivos definidos na realización dunha intervención de saúde pública segundo os resultados de devanditos cribados:

- No caso dunha alta transmisión na área xeográfica ou na poboación diana do cribado, poderase realizar unha procura activa de casos a través de PCR en mostras nasofarínxeas.
- En estratexias indicadas polas autoridades de saúde pública dirixidas a determinados grupos ou poboacións en contornas de baixa prevalencia, recoméndase a utilización de probas serolóxicas rápidas (test de dobre



banda) ou PCR mediante análise en lotes (*pooling*) en mostra nasofarínxea ou saliva.

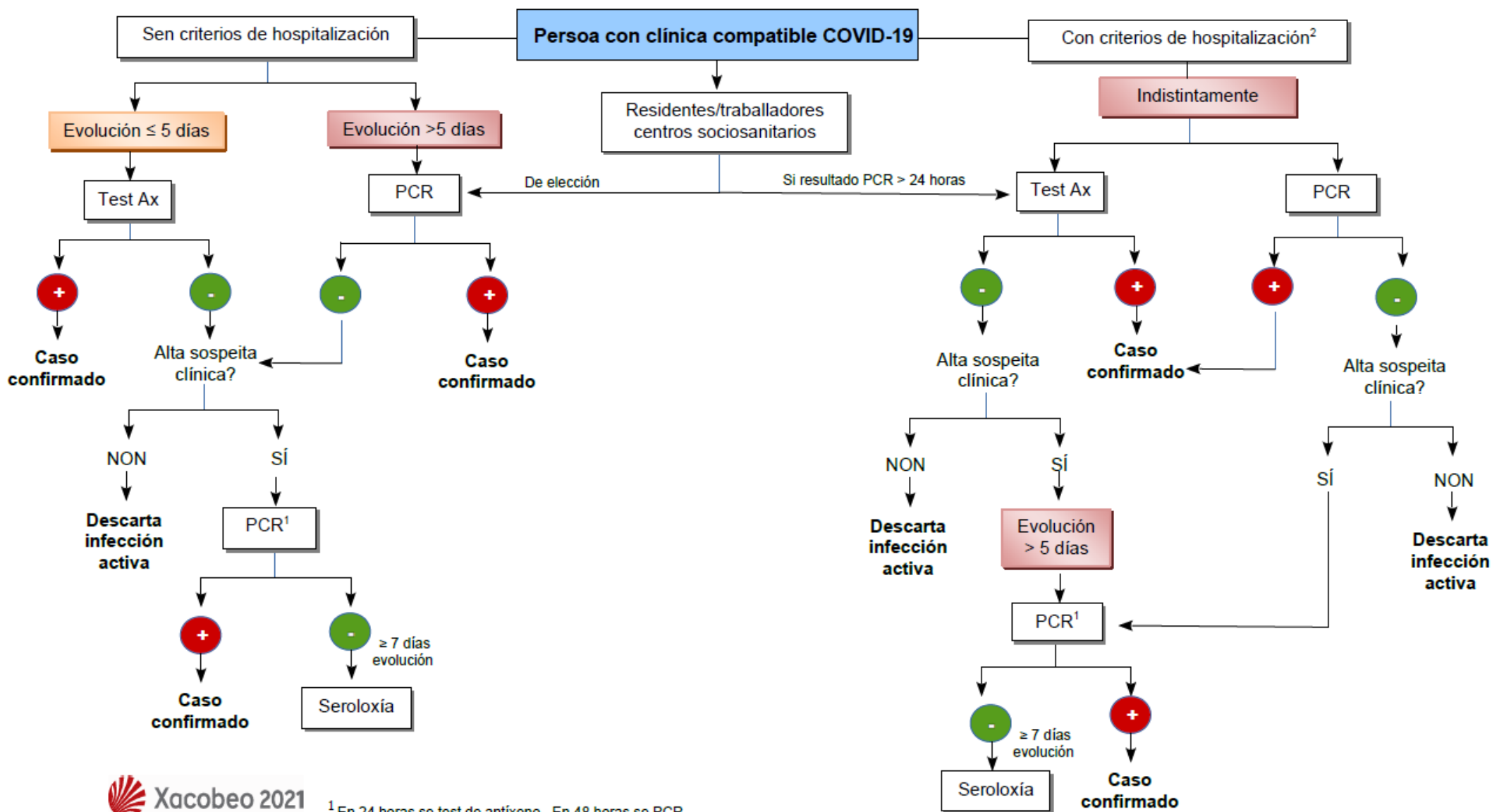
- Nos centros sociosanitarios recoméndase, nas persoas residentes, a realización de cribados sistemáticos a través de PCR en exudado nasofarínxeo. No caso dos traballadores destes centros poderase utilizar a PCR en saliva (auto-toma). En ambos os casos contemplarase a posibilidade da análise en lotes (*pooling*).
- No caso de novos ingresos en centros sociosanitarios, sanitarios ou de forma previa a determinadas actuacións asistenciais, recoméndase realizar PCR en exudado nasofarínxeo.



4. Bibliografía

1. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (12): 1177-1179.
2. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):411-412.
3. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 May;20(5):565-574.
4. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020; 581: 465–469.
5. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Jun;39(6):1059-1061.
6. Instituto de Salud Carlos III. Informe preliminar sobre estudio de fiabilidad del test rápido de detección de antígeno Panbio COVID-19 Ag de Abbott para el diagnóstico de SARS-CoV-2. Madrid, 14 de setembro de 2020.

Anexo I. Algoritmo diagnóstico en persoas con síntomas



¹ En 24 horas se test de antixeno. En 48 horas se PCR.

² Trabajadores sanitarios e pacientes hospitalizados por outras causas e que inician síntomas compatibles coa COVID-19.