

Francisco Javier Candel¹
Pablo Barreiro²
Jesús San Román³
Juan Carlos Abanades⁴
Raquel Barba⁵
José Barberán⁶
Carlos Bibiano⁷
Jesús Canora⁸
Rafael Cantón⁹
Cristina Calvo¹⁰
Mar Carretero¹¹
Fernando Cava¹²
Rafael Delgado¹³
Julio García-Rodríguez¹⁴
Juan González del Castillo¹⁵
Cristina González de
Villaumbrosia¹⁶
Montserrat Hernández¹⁷
Juan Emilio Losa¹⁸
Francisco Javier Martínez-
Peromingo¹⁹
José María Molero²⁰
Patricia Muñoz²¹
Elena Onecha²²
Mamiko Onoda²³
Juan Rodríguez²⁴
Marta Sánchez-Celaya²⁵
José Antonio Serra²⁶
Antonio Zapatero²⁷

Recomendaciones sobre el uso de pruebas antigénicas en el diagnóstico de la infección aguda por SARS-CoV-2 en la segunda onda pandémica: actitud en distintos contextos clínicos

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Hospital Universitario San Carlos. (SEQ, SEMES)

²Servicio de Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Paz.

³Departamento de Medicina. Universidad Rey Juan Carlos.

⁴Centro de Salud Universitario Monóvar. (SEMFYC)

⁵Dirección-Gerencia. Hospital Universitario Rey Juan Carlos (SEMI)

⁶Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Montepríncipe (SEQ, SEMI)

⁷Servicio de Urgencias. Hospital Infanta Leonor. (SEMES)

⁸Viceconsejería de Salud Pública y COVID19. (SEMI)

⁹Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS (SMMC)

¹⁰Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Paz (SEIP)

¹¹Laboratorio Regional de Salud Pública

¹²Laboratorio Central BR Salud. Microbiología Clínica.

¹³Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario 12 de octubre (SMMC)

¹⁴Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario La Paz (SMMC)

¹⁵Servicio de Urgencias. Hospital Universitario San Carlos. (SEMES, SEQ)

¹⁶Servicio de Geriátrica. Hospital Universitario Rey Juan Carlos (SEGG)

¹⁷Gerencia Atención Primaria. SERMAS (SEMFYC)

¹⁸Servicio de Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas. Fundación Hospital Alcorcón (SEMI)

¹⁹Dirección General de Coordinación Sociosanitaria. Viceconsejería de Salud Pública y COVID19 (SEGG)

²⁰Centro de Salud de San Andrés (SEMFYC)

²¹Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Hospital Universitario Gregorio Marañón (SMMC)

²²Centro de Salud Monterozas (SEMFYC)

²³Centro de Salud Valde las Fuentes (AEPap)

²⁴Centro de Salud Alpedrete

²⁵Gerencia Atención Primaria. SERMAS (SEMFYC)

²⁶Servicio de Geriátrica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. (SEGG).

²⁷Viceconsejería de Salud Pública y COVID19. (SEMI)

Article history

Received: 13 October 2020; Accepted: 14 October 2020; Published: 19 October 2020

RESUMEN

La alta transmisibilidad del SARS-CoV-2 antes y poco después de la aparición de los síntomas sugiere que sólo diagnosticar y aislar a pacientes sintomáticos puede no ser suficiente para interrumpir la propagación de la infección; por ello son también necesarias medidas de salud pública como el distanciamiento social. Adicionalmente será importante detectar a los nuevos infectados que permanecen asintomáticos, que pueden ascender al 50% o más de los casos. Las técnicas mo-

leculares son el patrón de referencia para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, el uso masivo de estas técnicas ha generado algunos problemas. Por un lado, la escasez de los recursos (analizadores, fungibles y reactivos), y por otro el retraso en la notificación de resultados. Estos dos hechos se traducen en un retraso en la aplicación de las medidas de aislamiento entre casos y contactos, lo que favorece la expansión de la infección. Las pruebas de detección de antígenos son también métodos de diagnóstico directo, con la ventaja de obtener el resultado en pocos minutos y en el mismo lugar de atención. Además, la sencillez y el bajo coste de estas pruebas permiten repetirlas en días sucesivos en determinados contextos clínicos. La sensibilidad de las pruebas de antígenos es generalmente menor que la de las que detectan ácidos nucleicos, si bien su especificidad es comparable. Se ha comprobado que las pruebas antigénicas tienen más validez en los días alrededor del inicio de síntomas, cuando la carga viral en nasofaringe es mayor. Disponer de un análisis de detección viral rápido y en tiempo real como la prueba de antígenos se ha demostrado más útil para controlar la expansión de la infección que pruebas más sensibles, pero de mayor coste y tiempo de respuesta, como son las pruebas moleculares. Las principales instituciones

Correspondencia:

Dr. Francisco Javier Candel.
Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
Hospital Clínico San Carlos. Institutos IdISSC e IML.
Profesor Asociado. Facultad de Medicina. UCM. Madrid.
E-mail: franciscojavier.candel@salud.madrid.org

Sociedades científicas

Sociedad Madrileña de Microbiología Clínica (SMMC), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)

sanitarias como la OMS, los CDC y el propio Ministerio de Sanidad del Gobierno de España plantean el uso de las pruebas antigénicas en una amplia variedad de estrategias para responder a la pandemia. El presente documento pretende servir de apoyo a los médicos implicados en la atención de pacientes con sospecha de infección por SC2, en el contexto de una incidencia creciente en España desde septiembre de 2020 que representa ya la segunda onda pandémica de COVID-19.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, diagnóstico, pruebas antigénicas, PCR, Atención primaria, Pediatría, Centros sociosanitarios, Servicios de Urgencias, Microbiología.

INTRODUCCIÓN

De la mano del incremento en la transmisibilidad ha aumentado la solicitud de pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 (SC2), para el estudio de casos y contactos. La necesidad de dimensionar la cinética en los contactos además ha llevado al empleo de aplicaciones telefónicas, lo que incrementa aún más la demanda diagnóstica en todas las áreas sanitarias. Los centros sociosanitarios requieren de estrategias de cribado que permitan a trabajadores y residentes convivir sin riesgos. Los hospitales bloquean o retrasan su actividad por no disponer de técnicas diagnósticas que permitan realizar con seguridad muy diversos procedimientos médicos. Los laboratorios de microbiología soportan desde hace meses gran presión de trabajo, y están consumiendo con rapidez unos recursos que se necesitarán en breve con el recrudecimiento por la segunda onda epidémica a la que asistimos. La situación se complica aún más con la inminente aparición de otros virus respiratorios estacionales (influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincitial, metapneumovirus, adenovirus, rinovirus...) que solapan su sintomatología con las formas leves de SC2. La conclusión es que aun incrementando de manera continua la capacidad y robotización de los laboratorios de microbiología de la Comunidad de Madrid, resulta imposible atender la demanda diagnóstica tan solo con las técnicas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o amplificación mediada por la transcripción (TMA), que sin duda constituyen hasta ahora las pruebas de referencia. Los protocolos de actuación recomendados por el Ministerio de Sanidad en España plantean para todos los casos y todos los contactos el aislamiento domiciliario, con tratamiento sintomático para los primeros [1]. Sin embargo, el alto nivel de demanda, y limitaciones económicas y logísticas hacen difícil cumplir siempre en tiempo y forma las citadas recomendaciones. Las pruebas antigénicas rápidas (PAR) se han incorporado recientemente para intentar suplir las limitaciones prácticas de la PCR, aunque todavía se carece de suficiente nivel de evidencia sobre las primeras. El objetivo del presente documento es dimensionar el problema epidemiológico y diagnóstico actual, describir las ventajas y los inconvenientes de las técnicas diagnósticas para optimizarlas según contextos clínicos, y establecer recomendaciones de uso común y práctico que nos permitan gestionar los procesos clínicos con seguridad y eficiencia.

METODOLOGÍA

Durante el mes de septiembre de 2020, el grupo coordinador (FJC, PB y JSR) seleccionó expertos de distintas sociedades científicas en representación de diversos ámbitos sanitarios que soportan mayor demanda asistencial por COVID-19 (Atención Primaria, Pediatría, Urgencias Hospitalarias, Medicina Interna, Geriátrica, Enfermedades Infecciosas y Microbiología). Se celebraron dos reuniones presenciales con dos semanas de separación. Antes de la primera reunión se envió a los expertos un guion para gestionar de forma algorítmica el diagnóstico y manejo de las principales situaciones clínicas en su entorno de trabajo. Del mismo modo se distribuyeron los epígrafes del documento entre los especialistas, asignando un responsable de redacción y entrega al grupo coordinador. En la segunda reunión se realizó una puesta en común de todos los escenarios con todos los expertos. Se dejó posteriormente un plazo de otra semana para aclarar dudas de interpretación y para consultar nuevas recomendaciones de OMS, ECDC, CDC u otras instituciones sanitarias, que pudieran haber aparecido en este plazo. El documento y los algoritmos de recomendación se concluyeron en la primera semana de octubre de 2020. Los epígrafes desarrollados fueron: i) situación y conceptos clínico-epidemiológicos de la infección por SC2 en España y en la Comunidad de Madrid; ii) capacidad y valor actual de las principales técnicas microbiológicas en el diagnóstico de la enfermedad; iii) procedimiento de recogida, transporte y conservación del frotis nasofaríngeo para la detección de SC2 (PCR, TMA y detección antigénica); y iv) algoritmos sobre la implementación de las técnicas microbiológicas en el diagnóstico de la infección por SC2 en los distintos contextos clínicos. El Documento concluido se remitió para su aprobación a la Viceconsejería de Salud Pública y Plan COVID-19 de la Comunidad de Madrid.

SITUACIÓN Y CONCEPTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS ACTUALES DE LA INFECCIÓN POR SC2 EN ESPAÑA Y EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Desde que el último día del año 2019 el mundo tuvo conocimiento de la existencia de los primeros casos de infección por el SC2 hasta el 30 de septiembre de 2020 se han registrado a nivel mundial casi 33 millones casos confirmados de esta infección; estas cifras han sido en Europa de más de 5 millones, en España de casi 750.000 y en la Comunidad de Madrid (CM) de casi 237.000. El confinamiento de la población española establecido entre el marzo y mayo de 2020 ha dividido la progresión de nuevos casos de infección por SC2 en dos ondas pandémicas, la primera con un total de unos 310.000 casos [2] y la segunda, en la que nos encontramos ahora, con unos 460.000 casos en todo el territorio nacional. En la segunda onda un 4,8% de los casos han sido hospitalizados, un 0,4% han sido admitidos en UCI (7,4% de los ingresados) y un 0,6% han fallecido. La mayor proporción de casos de COVID-19 se produce ahora en el grupo de 15 a 59 años (69% del total), siendo el grupo de 15-29 años

Tabla 1	Comparativo poblacional de la primera y segunda onda pandémicas por SC2 en España (datos de la Comunidad de Madrid) [2, 3]	
	Primera onda (RENAVE 11-5-20) [2]	Segunda onda (RENAVE 7-10-20)[3]
Casos en menores de 30 años	6,5%	34%
Casos en mayores de 60 años	51%	18%
Casos sintomáticos	50%	50% (43%)
Contacto con caso COVID conocido	53%	60% (93%)
Hospitalizados	44%	4,8% (3,7%)
En cuidados intensivos	5%	7,4% (3,9%)
Defunciones	7,9%	0,6% (0,5%)

SC2: SARS-CoV-2

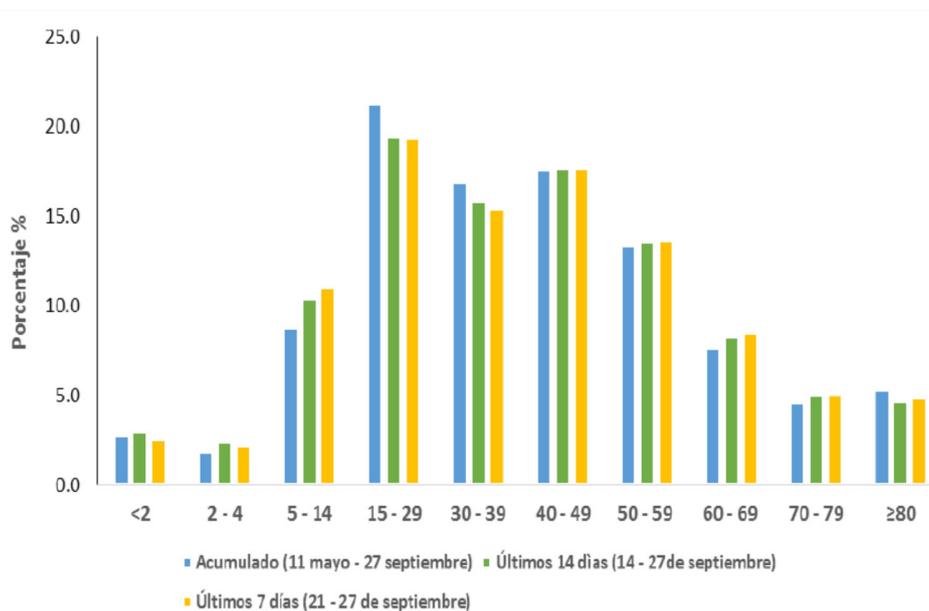


Figura 1 Casos confirmados distribuidos por grupo de edad a lo largo de la segunda ola epidémica en la Comunidad de Madrid (<https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/2019-nuevo-coronavirus#situacion-epidemiologica-actual>)

el más representado, con un 23% de los casos. El porcentaje de hospitalizaciones y defunciones con COVID-19 aumenta con la edad, alcanzando ahora un 23,7% y 7,9% en mayores de 79 años, respectivamente [3] (Tabla 1).

En estos momentos el 50% de los casos se diagnostican mediante el estudio de contactos, es decir en personas asintomáticas. Se ha observado un incremento en la proporción de personas asintomáticas entre la primera y la segunda onda, que puede ser del 40% antes y del 80% ahora, según algunos estudios en EEUU [4]. Un 40,7% de los diagnosticados no refe-

ría contacto conocido con un caso diagnosticado de COVID-19. El ámbito más frecuente de exposición se da en el entorno del domicilio (33,8%). El 97,2% de los diagnósticos recientes se realizaron con técnicas moleculares, de PCR en la mayoría de los casos.

En la CM la segunda onda epidémica ha cursado con más de 165.000 casos, de los que algo más del 40% han sido sintomáticos. La distribución de casos por sexo es homogénea, y un tercio de ellos se da en personas jóvenes (entre 15 y 59 años) (Figura 1). Como ocurriera en la primera onda, en estos

momentos la edad avanzada sigue siendo un factor de riesgo para padecer enfermedad más grave (Figura 2). La tasa de incidencia acumulada en la región se encuentra en 760 casos por 100.000 habitantes en los 14 días previos, con diferencias importantes según áreas sanitarias, barrios y municipios (Figura 3). En las primeras semanas de octubre se ha observado un descenso en las tasas de incidencia en muchas áreas de la CM. En el momento actual se valoran en la CM unos 12.000 pacientes con COVID, de los cuales 75% son atendidos en Atención Primaria y el 25% en Hospitales de la región. El número de ingresos hospitalarios en la CM viene creciendo desde la primera semana de agosto, si bien en las primeras semanas de octubre parece haberse estabilizado en alrededor de 3.000, con clara tendencia descendente. La proporción de ingresados en unidades de cuidados intensivos es del 4% [5].

En el ámbito pediátrico y durante la primera onda de la pandemia, las infecciones por SC2 han supuesto no más de un 1-2% como máximo de los casos diagnosticados en todo el mundo. En China, considerando "casos" no solo los diagnosticados por PCR sino también los cuadros clínicamente probables, las cifras alcanzaron un 2% [6,7], mientras en EEUU, aquí con diagnóstico confirmado, supusieron un 1,7% según el CDC [8]. Estas cifras han sido similares en España, con una proporción de casos pediátricos inferior a un 1%, lo que ha llevado a contabilizar alrededor de 1.300 niños con infección confirmada por PCR hasta mayo de 2020, según datos del Ministerio de Sanidad. Un 26% de estos niños precisaron hospitalización y de ellos un 14% ingresó en Unidades de Cuidados Intensivos pediátricos (UCIP) [9-10]. La mortalidad por COVID-19 ha sido muy baja (0,2% de los niños diagnosticados). Sin embargo, con el aumento en los últimos meses de la realización de pruebas diagnósticas y el cribado de contactos esta situación ha cambiado significativamente; en el momento actual los niños suponen alrededor del 10% de los casos positivos detectados por PCR, de modo que entre el 10 de mayo y finales de agosto de 2020 se han identificado más de 20.000 niños positivos. No obstante, las tasas de hospitalización han sido muy inferiores al primer periodo, de alrededor un 5%, y con ingreso en UCIP en menos del 1% [3]. Todo ello pone de manifiesto que un porcentaje muy importante de casos detectados corresponden a niños asintomáticos o con cuadros leves, como consecuencia fundamentalmente del estudio de contactos.

Nos enfrentamos con incertidumbre a dos retos, el comienzo del año escolar y el inicio del otoño-invierno, con la habitual circulación de virus respiratorios en los niños. Los servicios de Pediatría se verán en situación de estrés, en una época del año en la que la ocupación de camas de hospitalización y de UCIP es habitualmente completa.

La dinámica de la transmisión del SC2 depende en primer lugar de la concentración de virus en las secreciones respiratorias. Se sabe que una persona infectada comienza a eliminar cantidades significativas de virus desde 3 días antes de ser sintomática, encontrándose el pico máximo de carga vírica a lo largo de las 24 horas previas a las manifestaciones clínicas [11]. En personas asintomáticas se estima que el periodo de contagio sería de unos 8 a 15 días desde la infección [12,13].

La infección por SC2 cursa en la mayoría de los casos sin síntomas o como un cuadro leve con afectación del estado general y manifestaciones respiratorias o digestivas, con un periodo medio de incubación de aproximadamente 5 días (IC95%: 4,5-6 días), con un rango de 1 a 14 días. El 97,5% de los que desarrollan síntomas, lo harán dentro de los 11,5 días de media (IC95%: 8-16 días) [14]. Sólo en un porcentaje bajo de infectados, particularmente en personas de más edad o con otras comorbilidades, la COVID-19 tiene un curso grave que puede requerir ingreso hospitalario (en 2-5% de casos aproximadamente) y causar la muerte del paciente (en un 0,5-1% de casos aproximadamente) [15-17].

Las recomendaciones sobre los periodos de aislamiento en contactos y casos se basan en el conocimiento sobre la historia natural de la COVID-19 [1,18].

• **Estudio de contactos:** se debe considerar riesgo de infección por SC2 siempre que una persona no diagnosticada haya tenido contacto con otra persona diagnosticada o en estudio de infección por SC2, si se han dado alguna de las siguientes circunstancias: i) haber estado cara a cara a menos de 1 metro con un caso, particularmente si se expuso a tos o estornudos, se mantuvo una conversación o hubo contacto físico; ii) haber compartido un recinto cerrado y pequeño (habitación, vehículo, ascensor, etc.) con un caso confirmado; iii) permanecer en el mismo lugar que un caso, a una distancia menor de 2 metros y durante más de 15 minutos, sin medidas de protección como mascarilla y lavado de manos por parte de ambos. Es posible descartar del proceso diagnóstico de contactos a personas sintomáticas o asintomáticas con prueba serológica que indique IgG-SC2 positiva o con PCR-SC2 positiva en los últimos 3 meses.

La principal actuación preventiva sobre los contactos consiste en la cuarentena durante los 10 días posteriores al último contacto con el caso. Si el contacto se produjo en el ámbito laboral con garantías de que se cumplieron las medidas preventivas (uso de mascarilla e higiene de manos) es posible desaislar al contacto si presenta PCR negativa durante la citada cuarentena. Si un contacto desarrolla síntomas durante el periodo de cuarentena será manejado como un caso, según se indica a continuación. El periodo a considerar para el estudio de contactos será desde 2 días antes del inicio de síntomas del caso hasta el momento en el que el caso es aislado. En los casos asintomáticos confirmados por PCR, los contactos se buscarán desde 2 días antes de la fecha de diagnóstico. No son necesarias medidas especiales entre los convivientes o contactos de contactos en cuarentena, a no ser que el contacto desarrolle síntomas y presente prueba diagnóstica de infección positiva. Si se da esta circunstancia el contacto se convierte en caso y los convivientes o contactos habrán de cumplir cuarentena durante 10 días según lo anteriormente indicado. Con fines epidemiológicos se recomienda realizar pruebas moleculares a los contactos en estudio. Como norma general no es necesario realizar prueba diagnóstica para confirmar su negatividad después de realizada correctamente la cuarentena.

• **Estudio de casos:** se debe considerar caso sospechoso de infección por SC2 en cualquier persona con un cuadro clínico de infección respiratoria (fiebre, tos, dolores musculares, malestar general). Otros síntomas de sospecha son el dolor de garganta (odinofagia), la pérdida de olfato (anosmia) o la pérdida de gusto (ageusia). Los contactos de casos que desarrollan síntomas se consideran también casos sospechosos.

La principal acción preventiva sobre los casos sospechosos o probables es el aislamiento en domicilio durante 10 días, y al menos hasta 3 días después de la desaparición de los síntomas. Se debe plantear una prueba diagnóstica de detección viral que confirme la infección siempre que sea posible, para ampliar el círculo de las medidas de aislamiento, y particularmente en personal sanitario o sociosanitario, o en personas que convivan con población vulnerable. Es necesario obtener un resultado negativo en una técnica molecular antes de que personal sanitario, sociosanitario o personas en contacto con población vulnerable, entren en contacto con población de riesgo.

Teniendo en cuenta los conocimientos generados sobre la pandemia del COVID-19 el diagnóstico de la enfermedad cumple dos funciones, una dirigida a la población general y otra al enfermo. La primera, de trasfondo epidemiológico, para detectar a los infectados e indicar las medidas de aislamiento que contengan la expansión de la epidemia y la segunda, de carácter clínico, para identificar los casos más graves y poder tomar las decisiones médicas (ingreso, tratamiento, pronóstico) además del aislamiento. Esta distinción también puede llevar a considerar que por un lado está la detección de personas infectadas y, como un subgrupo de éstas, la identificación de aquellos infectados que a su vez son infectivos.

CAPACIDAD Y VALOR ACTUAL DE LAS PRINCIPALES TÉCNICAS MICROBIOLÓGICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD AGUDA POR SC2

• **Técnicas moleculares.** Hasta la fecha las pruebas de referencia para el diagnóstico virológico de infección por SC2 se basan en la detección de ácidos nucleicos en secreciones nasofaríngeas. La técnica más empleada es la PCR, y posteriormente se ha incorporado la TMA. La sensibilidad y especificidad de estas técnicas es muy elevada, ambas alrededor del 99%, lo que las hace muy útiles con el fin de diagnosticar infección [19].

Sin embargo, la positividad de las técnicas moleculares puede extenderse durante semanas, mucho más allá del periodo infectivo que actualmente se establece en 10 días desde la primera prueba molecular positiva en pacientes asintomáticos, o adicionalmente de tres días sin síntomas en pacientes con manifestaciones clínicas. Puede decirse por ello que las técnicas moleculares resultan "en exceso sensibles" para establecer la infectividad, puesto que son capaces de detectar cargas virales muy bajas, de entre 20 y 100 copias de ARN/mL según las técnicas [20], mientras que la infectividad de la muestra se encuentra en concentraciones mayores a 100 copias de ARN/mL [21-23].

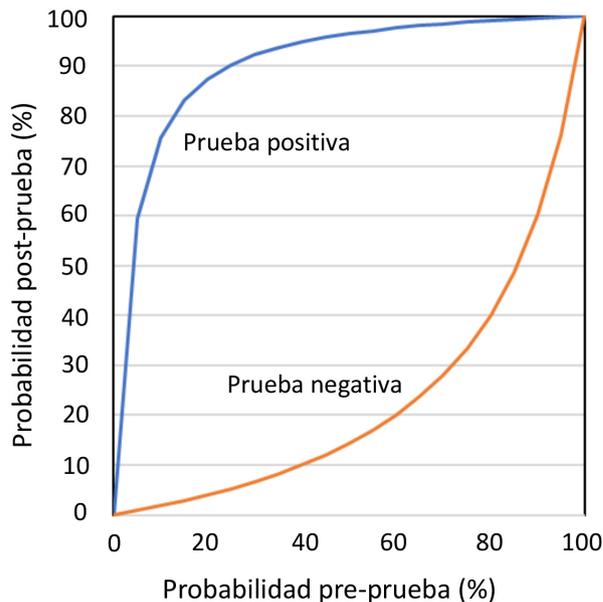


Figura 4 Probabilidad pre-prueba y post-prueba de tener la infección según el resultado de un test para una sensibilidad de 83.8% y una especificidad de 97%

Teniendo en cuenta que el riesgo de contagio está directamente relacionado con la concentración viral en las secreciones, se ha propuesto que el número de ciclos de PCR (Ct) necesarios para que la prueba resulte positiva estaría relacionado de manera inversa con la contagiosidad de la muestra [24]. En pacientes con mayor carga vírica la positividad de la PCR se alcanzaría con un número de ciclos más bajo (alrededor de 20 ciclos) que en pacientes con menor carga vírica, que darían un resultado positivo a ciclos más altos (superior a 30 ciclos). Dado que la técnica de TMA es isotérmica no permite aplicar la estimación de concentración viral por los ciclos.

Esta aproximación por el índice Ct para establecer el grado de infectividad del paciente está sujeta a numerosos factores de variabilidad que hacen difícil la homogeneidad de criterios: i) la calidad de la muestra obtenida, ii) la presencia de inhibidores, iii) la demora en el procesamiento, iv) la diferencia en el número de ciclos con los que trabaja cada sistema comercializado, y iv) el ciclo en el que se alcanzan las dianas de amplificación, que a menudo son dos o tres, y no siempre coincide su positividad en el mismo ciclo.

El retraso en la emisión de resultados demora las decisiones sobre el aislamiento de los infectados. Este problema se agudiza cuando el volumen de pruebas solicitadas se incrementa y los laboratorios no son capaces de absorber la demanda dentro de los plazos habituales. Si a esta sobrecarga se asocia el problema creciente en el suministro de equipos, reactivos o fungibles, es muy posible que en un breve plazo haya que restringir las indicaciones de PCR y TMA a los procesos más complejos de la medicina (técnicas diagnósticas, hospitalización, ingreso en UCI, ci-

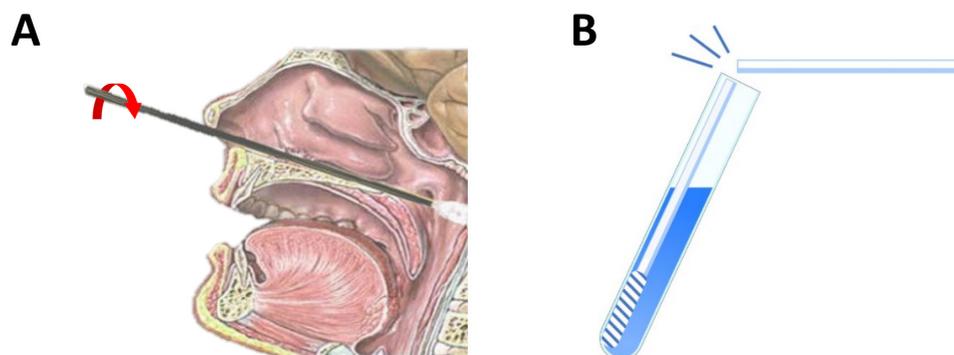


Figura 5 Técnica de frotis nasofaríngeo para la realización del test antigénico frente al SARS-COV-2. A: la torunda debe llegar a la pared posterior de nasofaringe o cavum. Una vez ahí, deberá girarse sobre su propio eje para recoger la mayor cantidad de células epiteliales. B: La torunda debe removerse bien para poder conseguir una buena emulsión en el medio y romperse por la muesca que contiene para tal fin.

rugia) no pudiendo realizarse en los ámbitos de menor gravedad clínica, que sin embargo son aquellos de mayor transmisibilidad.

Las dificultades para realizar pruebas moleculares en el estudio de contactos y diagnóstico de casos sin o con pocos síntomas obligan a aplicar criterios temporales para el aislamiento (10 días desde el contacto, o al menos 10 días desde el inicio del cuadro, siempre asegurando los 3 últimos días sin síntomas), lo que en muchas circunstancias puede provocar costes personales y económicos. Estas cargas añadidas podrían reducirse si los periodos de aislamiento se acortan tras descartar la infección por pruebas de detección viral.

- **Técnicas antigénicas.** Las limitaciones derivadas del uso de técnicas moleculares para los fines epidemiológicos y clínicos del diagnóstico de infección por SC2 han llevado a explorar recientemente otras alternativas. Las pruebas de detección de antígenos (PDA) son métodos de diagnóstico rápido, basados en la inmunocromatografía lateral, que ya se emplean para otros virus respiratorios (p.e. virus de gripe, virus sincitial). La capacidad diagnóstica mediante PDA en estos otros procesos virales es limitada debido a la escasa carga viral en su fase aguda. Sin embargo, en el caso de SC2, la carga viral es alta en la nasofaringe de los pacientes infectados en la primera semana de evolución de la enfermedad, lo que permite detectar el virus con una sensibilidad elevada en este periodo. A lo largo del mes de agosto de 2020, la FDA ha autorizado el uso de cuatro marcas comerciales en base a diversas evidencias científicas que se resumen a continuación.

La sensibilidad de los primeros test antigénicos era significativamente menor que aquella detectada por los ácidos nucleicos (56,2% (IC95%: 29,5-79,8%)) con una especificidad comparable (99,5% (IC95% (98,1%-99,9%)) [25]. Sin embargo, la nueva generación de test antigénicos presentan, durante la primera semana de la infección valores de sensibilidad y especificidad comparables [26-28]. Se ha demostrado que para

cargas virales >2 log copias/mL la correlación entre técnicas de antígenos y moleculares es del 100%, mientras que baja al 60% con cargas virales de 1-2 log copias/mL y al 33% con cargas virales <1 log copias/mL. Como consecuencia de ello otros factores relacionados con la carga viral pueden usarse como marcadores subrogados de la validez de los test de antígenos: i) tiempo de infección: durante la primera semana de síntomas la sensibilidad de la prueba de antígenos es de media del 93'9% (IC95%: 86'5-97'4%) [28]; ii) índice Ct: sensibilidad de la prueba de antígenos del 98% (IC95%: 90-100%) para $Ct \leq 25$, y del 57% (IC95%: 48-65%) para $Ct \geq 30$ [26,27]. De acuerdo con estos datos puede afirmarse que las pruebas de detección de antígenos tienen especial utilidad clínica en casos sospechosos durante los primeros 5-7 días de síntomas.

Disponer de una prueba con buena sensibilidad y especificidad son condiciones necesarias, pero no suficientes para un diagnóstico individual certero en entornos como el de la COVID-19 con prevalencias cambiantes según el lugar y el tiempo. En escenarios en los que la probabilidad de infección por SC2 sea alta, como en entornos de transmisión comunitaria, alta prevalencia de COVID-19 o pacientes con clínica compatible o previamente expuestos al SC2, un resultado positivo en la PDA probablemente indique infección aguda. Sin embargo, en ese mismo escenario, no puede interpretarse con igual certeza un resultado negativo, por lo que sería necesaria una segunda prueba, bien otra PDA unos días después o una prueba molecular. Por el contrario, en entornos de baja prevalencia o cuando haya poca sospecha de infección por SC2 las PDA se asocian con un alto valor predictivo negativo, por lo que descartan con fiabilidad la infección (Figura 4).

Aparentemente las pruebas antigénicas no serían idóneas en el estudio de contactos o de casos asintomáticos, puesto que en general en este contexto clínico los niveles de carga viral son bajos. Sin embargo, la sencillez y bajo coste de esta prueba permiten repetirlas con frecuencia incluso diaria. Dis-

Tabla 2 Probabilidad de detección de infección por COVID-19 en función de la clínica [Modificado de referencia 33]	
Síntomas con alto valor predictivo	Síntomas con bajo valor predictivo
Tipo A (síntomas del tracto respiratorio bajo, de inicio agudo): Tos seca o productiva, dificultad respiratoria sin otra causa que lo justifique Tipo B: Fiebre ($T^a \geq 38^{\circ}C$) o febrícula ($T^a \geq 37,5^{\circ}C$) con/sin escalofríos, mialgias/artromialgias, astenia, cefalea, hiposmia-anosmia, hipogeusia-disgeusia	Tipo C: Dolor de garganta, síntomas intestinales (náuseas o vómitos, diarrea), síntomas nasales (congestión, secreción nasal, estornudos), síntomas oculares (congestión conjuntival, sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular).
Alta sospecha de infección por SC2	Baja sospecha de infección por SC2
Cualquier síntoma tipo A con/sin otros síntomas tipo B o C ≥ 2 síntomas tipo B con/sin otros tipo C ≥ 3 síntomas tipo C	Cualquier síntoma tipo C como síntomas únicos o combinados, sin síntomas tipo A o B

SC2: SARS-CoV-2

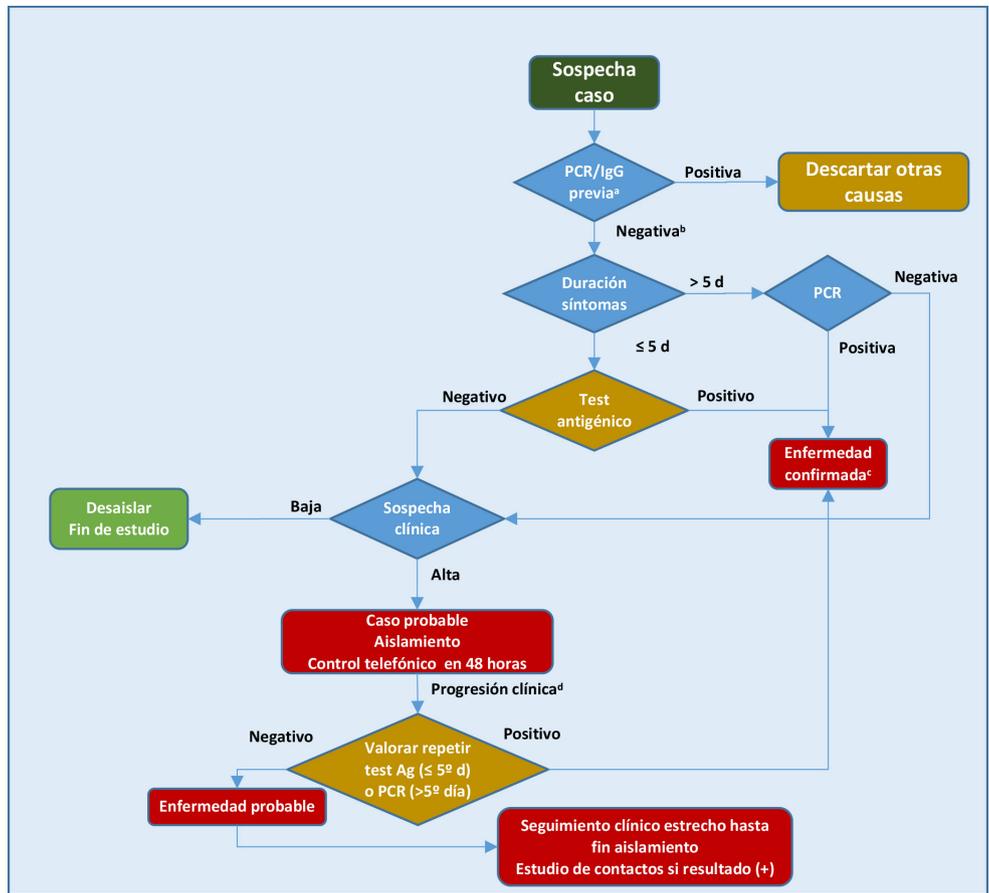


Figura 6 Algoritmo de manejo de sospecha de casos de la infección activa por SC2 en Atención Primaria.

^aRealizada en los 3 meses anteriores, salvo casos especiales; ^bO no realizada; ^cCon test de Antígeno positivo no requiere confirmación con PCR; ^dAparición de nuevos síntomas o empeoramiento de previos, sin criterios de gravedad (disnea grave, taquipnea ≥ 30 rpm, Sat O₂ $\leq 93\%$, y/o infiltrados pulmonares $\geq 50\%$) [34]

Tabla 3 Factores relacionados con mala evolución de COVID-19. [Modificado de referencias 35-40]	
Comorbilidades	Otros factores
Enfermedades cardiovasculares graves (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, miocardiopatías)	Edad ≥70 años con/sin comorbilidad
HTA	Edad ≥60 con ≥1 comorbilidades
Diabetes Mellitus	Cualquier edad con ≥2 comorbilidades
EPOC	Personas institucionalizadas
Enfermedad autoinmune	
Inmunodepresión (VIH, postrasplante de órgano sólido o de médula ósea, corticoides u otros medicamentos inmunosupresores)	
Enfermedad de células falciformes	
Obesidad (IMC>30)	
Cáncer de órgano sólido	
Enfermedad hepática o renal crónicas	
Enfermedad de Alzheimer	
Depresión	

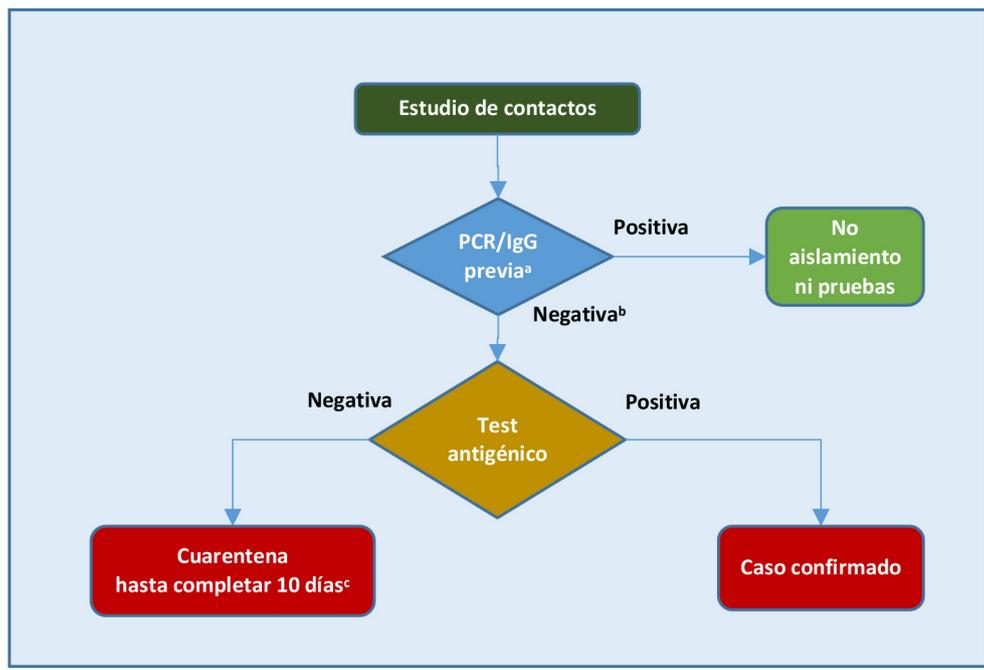


Figura 7 Algoritmo de manejo de los contactos estrechos de la infección activa por SC2 en Atención Primaria.

^aRealizada en los 3 meses anteriores, salvo casos especiales; ^b0 no realizada; ^cSi se trata personal sanitario o sociosanitario valorar PCR

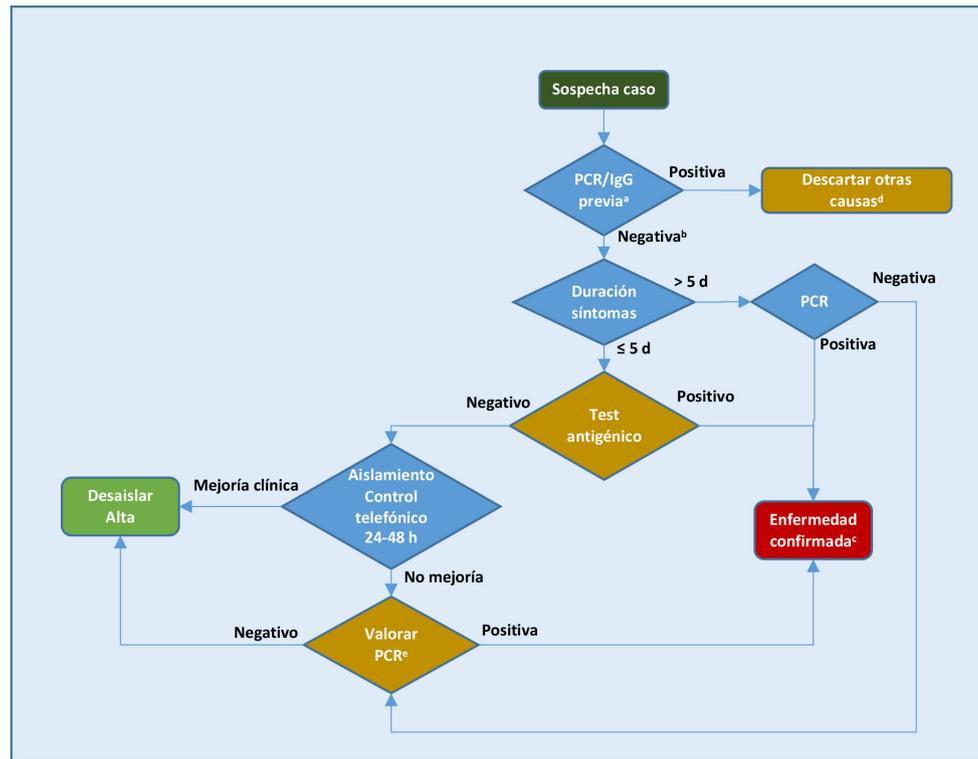


Figura 8 Algoritmo de manejo ante la sospecha de un caso de infección activa por SC2 en pediatría de atención primaria

^aRealizada en los 3 meses anteriores, salvo casos especiales; ^b0 no realizada; ^cCon test antigénico positivo, no requiere confirmación con PCR. Se considera clínica sugestiva de SC2 la presencia de fiebre, tos, odinofagia, dificultad respiratoria, ageusia, anosmia, cuadro gastrointestinal. La rinorrea aislada no se consideraría clínica sugestiva (tener en cuenta también el ambiente epidémico familiar y el contexto); ^dSi el paciente ya tuvo infección confirmada por PCR o presenta IgG positiva frente SC2 por ELISA en los 3 meses anteriores no se recomienda realizar el test antigénico ni la PCR, salvo casos especiales (inmunodeprimidos o convivientes de riesgo o necesidad de ingreso); ^eSi no mejoría persistiendo sospecha clínica o en ambiente epidemiológico, valorar hacer PCR.

poner de un análisis de detección viral en tiempo real y poder confirmar el resultado negativo en los días sucesivos (prueba de antígenos), se ha demostrado más útil para controlar la expansión de la infección en poblaciones cerradas que realizar una prueba más sensible, pero con mayor tiempo de demora y coste (prueba molecular) [28].

PROCEDIMIENTO DE RECOGIDA, TRANSPORTE Y CONSERVACIÓN DEL FROTIS NASOFARÍNGEO PARA LA DETECCIÓN DE SC2 (TÉCNICA MOLECULAR Y DETECCIÓN ANTIGÉNICA)

Son necesarias una serie de condiciones previas para la realización del frotis nasofaríngeo y orofaríngeo en el diagnóstico de infección por SC2, por técnica molecular o detección antigénica: i) equipo de protección individual, ii) espacio ventilado y aislado, iii) torundas semiflexibles con medio preservante para virus, sin inactivadores (para el estudio molecular), o sin medio preservante (para la detección de antígeno).

El procedimiento de recogida, transporte y conservación de muestras clínicas para SC2 se recoge en numerosos documentos oficiales [29-31]. Aunque la técnica de recogida de la muestra para PCR es sencilla, se requiere cierta experiencia para garantizar que el exudado obtenido sea representativo y no esté artefactado por la presencia de sangre u otras sustancias. El paciente deberá acudir al punto de extracción con mascarilla individual. La toma se hará con el paciente sentado y con su cabeza inclinada hacia atrás, sonándose previamente la nariz para evitar restos de mucosidad en la muestra. En el caso del frotis nasofaríngeo se introducirá la torunda por un orificio nasal de forma paralela al suelo de las fosas nasales. Si se encuentra algún obstáculo, se deberá girar la torunda despacio para continuar. Finalmente, la torunda debe llegar a la pared posterior de nasofaringe o cavum. Una vez en esta ubicación deberá girarse la torunda sobre su propio eje para recoger la mayor cantidad de células epiteliales (Figura 5A). Posteriormente la torunda se extraerá y se introducirá por el otro orificio nasal con la misma técnica. Para el frotis orofaríngeo, se realizará la toma introduciendo el hisopo por la boca hasta llegar

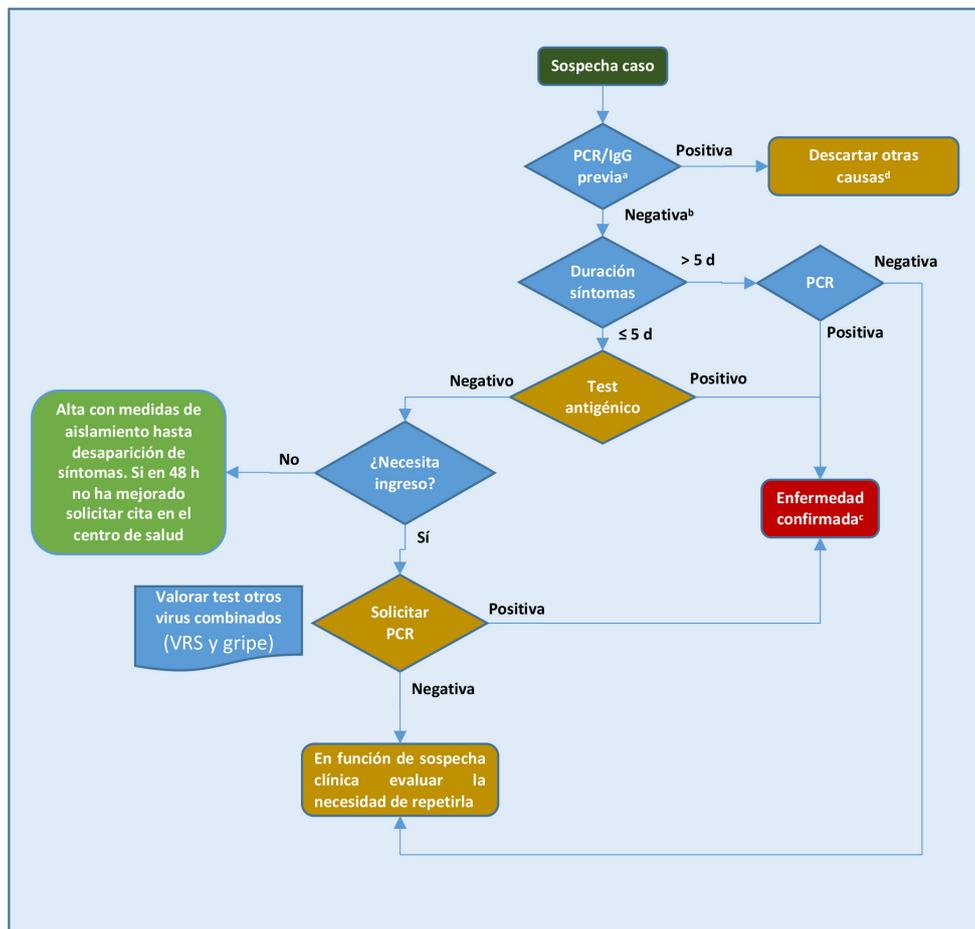


Figura 9 Algoritmo de manejo ante la sospecha de un caso de infección activa por SC2 en pediatría en urgencias

^aRealizada en los 3 meses anteriores, salvo casos especiales; ^b0 no realizada; ^cCon test antigénico positivo, no requiere confirmación con PCR. Se considera clínica sugestiva de SC2 la presencia de fiebre, tos, odinofagia, dificultad respiratoria, aguesia, anosmia, cuadro gastrointestinal. La rinorrea aislada no se consideraría clínica sugestiva (tener en cuenta también el ambiente epidémico familiar y el contexto); ^dSi el paciente ya tuvo infección confirmada por PCR o presenta IgG positiva frente SC2 por ELISA en los 3 meses anteriores no se recomienda realizar el test antigénico ni la PCR, salvo casos especiales (inmunodeprimidos o convivientes de riesgo o necesidad de ingreso).

a pared posterior de faringe, en donde se rotará varias veces para recoger muestra de células epiteliales.

La torunda con la muestra se introducirá en el vial que contiene el medio preservante para virus. La torunda debe removerse bien dentro del medio para conseguir una buena emulsión, para luego romperla por la muesca (Figura 5B). Posteriormente el vial se cierra con tapón de rosca para evitar escapes. Las muestras deberán introducirse en triple envase de seguridad biológica o similar, y conservarse a 4°C hasta su recogida. Las muestras deberán identificarse correctamente con los datos del paciente. De igual forma, deberán enviarse con el volante peticionario correspondiente en el que consten los datos demográficos completos del paciente, así como el origen del peticionario.

El procedimiento del frotis nasofaríngeo para estudio antigénico es muy similar al arriba descrito. Las precauciones y requisitos de bioseguridad son los mismos y la toma de la muestra se realizará de forma similar, pero utilizando los hisopos que incorporan las pruebas comerciales. La torunda debe procesarse inmediatamente, introduciéndola en un tubo con buffer de extracción. Si el procesamiento de la muestra no puede realizarse inmediatamente después de la toma es posible almacenar la torunda en el tubo de extracción a temperatura ambiente hasta un máximo de 2 horas.

Es necesario establecer un sistema informático de registro de la toma y resultados en el laboratorio de Microbiología también para las pruebas antigénicas, independientemente del lugar donde éstas se hayan realizado, ámbito ambulatorio, urgencias u

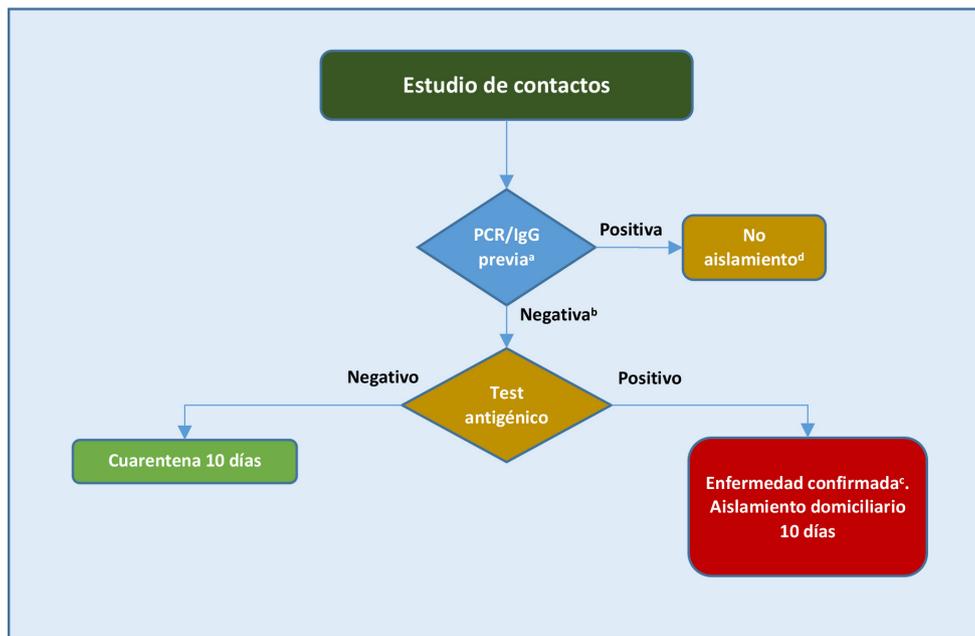


Figura 10 Algoritmo de manejo de los contactos estrechos en el ámbito pediátrico, incluyendo colegios

^aRealizada en los 3 meses anteriores, salvo casos especiales; ^b0 no realizada; ^cCon test antigénico positivo, no requiere confirmación con PCR; ^dSi el paciente ya tuvo infección confirmada por PCR o presenta IgG positiva frente SC2 por ELISA en los 3 meses anteriores no se recomienda realizar el test antigénico ni la PCR, salvo casos especiales (inmunodeprimidos o convivientes de riesgo o necesidad de ingreso). Ante un contacto estrecho en escuela (prueba no indicada de forma generalizada), solo se haría test si el paciente desarrolla síntomas durante la cuarentena, personas vulnerables según criterio de su pediatra o médico de familia o en situaciones de especial riesgo previa indicación por salud pública.

hospitalización. La versatilidad de los PDA se presta a que los resultados puedan no quedar adecuadamente registrados, lo que genera errores en el manejo de pacientes y costes adicionales.

En caso de tener que almacenar o transportar las muestras a otra institución, puesto que se pueden producir golpes o derramamientos, éstas deberán ser tratadas como potencialmente infecciosas (categoría B), por lo que deben ser transportadas en triple embalaje (norma UN3373). No es imprescindible que el transporte de muestras clínicas con SC2 se realice por empresas especializadas. El embalaje de las muestras se realizará de acuerdo con la instrucción de embalaje P650 del acuerdo ADR, que se aplica a la norma UN3373 para el embalaje de sustancias peligrosas (la instrucción de embalaje P650 equivale a la instrucción 650 IATA).

El envase deberá constar de tres capas, un primer recipiente o tubo, el cual contendrá la sustancia infecciosa, que debe ser hermético e impermeable a la sustancia que contiene. Habrá un segundo envase hermético e impermeable (bolsa de plástico con las marcas correspondientes y bolsillo para el volante de petición), a prueba de derrames y con material absorbente suficiente por si hubiera rotura o fuga. Por último, una tercera capa o embalaje, que se utilizará para proteger los envases secundarios o bolsas de plástico de daños físicos durante el transporte, en caso de ser necesario.

Existen una serie de criterios de aceptación o rechazo de muestras para garantizar la trazabilidad, la calidad, la conservación y la representatividad de la muestra recibida en el laboratorio, ya que todos estos factores repercuten en el resultado de la misma y tienen impacto clínico y epidemiológico.

Las incidencias más frecuentes en la llegada de una muestra al laboratorio de microbiología se exponen a continuación:

- **Muestra deficientemente identificada:** no se debe aceptar una muestra sin identificar, mal identificada o en la que no coincidan la identificación del volante de petición con la de la muestra. En cualquier caso se contactará con el servicio peticionario haciéndole conocer la necesidad de que procedan a la correcta identificación de la muestra. Si es posible se corregirá el error o se recogerá de nuevo la muestra.
- **Muestras derramadas o deterioradas:** no se aceptarán muestras derramadas, se solicitará una nueva muestra. De no ser posible la obtención de una nueva muestra se intentará limpiar con antiséptico la parte exterior del recipiente para luego obtener la mejor muestra posible, dejando constancia en el informe del estado de la muestra a su llegada al laboratorio.
- **Transporte o conservación inadecuados:** si no se cumplen los requisitos mencionados anteriormente sobre transporte y conservación se solicitará una nueva muestra. En el caso de

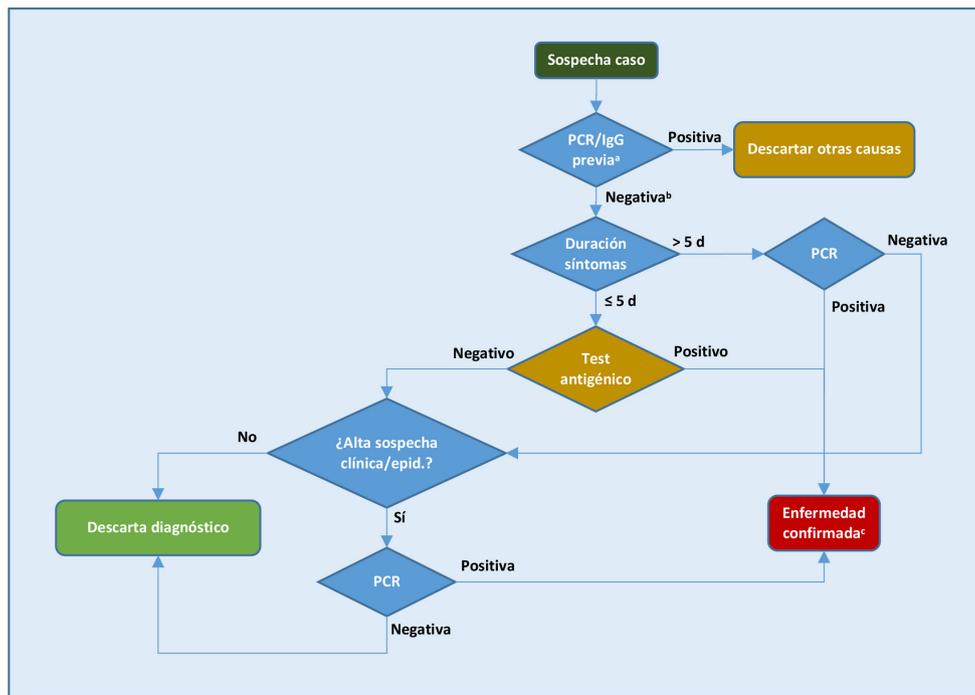


Figura 11 Algoritmo de manejo de sospecha de caso de la infección activa por SC2 en Urgencias hospitalarias.

^aRealizada en los 3 meses anteriores, salvo casos especiales; ^b0 no realizada; ^cCon test antigénico positivo, no requiere confirmación con PCR.

muestras que no se puedan volver a recoger se puede optar por procesarlas informando por escrito al servicio solicitante de la incidencia que afecta a la muestra, y alertando de que los resultados obtenidos deben ser interpretados con la precaución correspondiente.

ALGORITMOS SOBRE LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS TÉCNICAS MICROBIOLÓGICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN AGUDA POR SC2 EN LOS DISTINTOS CONTEXTOS CLÍNICOS

Atención Primaria (AP)

a) Caso sospechoso de infección por SC2 (Figura 6)

Se realizarán pruebas de detección de antígenos (PDA) o de material genético (PCR o TMA) a todas las personas de edad igual o superior a 14 años consideradas casos sospechosos de infección por SC2 (ver definición arriba). No hay evidencia suficiente por el momento sobre la posibilidad de que se produzcan reinfecciones por SC2 [32] por lo que en personas con historia de COVID-19 en los 3 meses previos es necesario contemplar otras posibilidades diagnósticas antes de plantear pruebas de antígenos o moleculares para SC2.

La elección la técnica (PDA, PCR, TMA) dependerá del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas. En pacientes con clínica de 5 o menos días de evolución se preferirá

la PDA. Cualquier resultado positivo en PDA, PCR o TMA debe ser manejado como caso confirmado, indicándose aislamiento domiciliario, estudio de los contactos estrechos y seguimiento clínico. Si no existe una alta sospecha de COVID-19, ante un resultado negativo en estas pruebas se descartará infección por SC2, pudiéndose interrumpir el aislamiento. Si la sospecha de COVID-19 es alta (síntomas típicos -ageusia o anosmia-, parámetros analíticos o hallazgos radiológicos compatibles, contacto reciente con caso confirmado, etc.) el paciente será considerado como caso probable, por lo que se indicará aislamiento y estudio de contactos. Aunque no existen síntomas y signos específicos de la infección por SC2, la frecuencia de las manifestaciones clínicas en las diferentes series publicadas permite clasificar los síntomas y signos en adultos que predicen mejor la probabilidad de positividad en una prueba de detección del SC2 (Tabla 2) [33,34].

El seguimiento clínico desde AP se realizará, siempre que sea posible, de forma no presencial (telefónica o telemática), para disminuir el riesgo de contagio de los profesionales sanitarios. Si a las 48 horas de la realización de la primera prueba diagnóstica con resultado negativo el paciente presenta progresión clínica (agravamiento o aparición de nuevos síntomas) se procederá a repetir dicha prueba. La elección de la prueba diagnóstica dependerá del tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica. Un resultado microbiológico positivo confirmará definitivamente el caso; si el resultado es negativo, puesto que

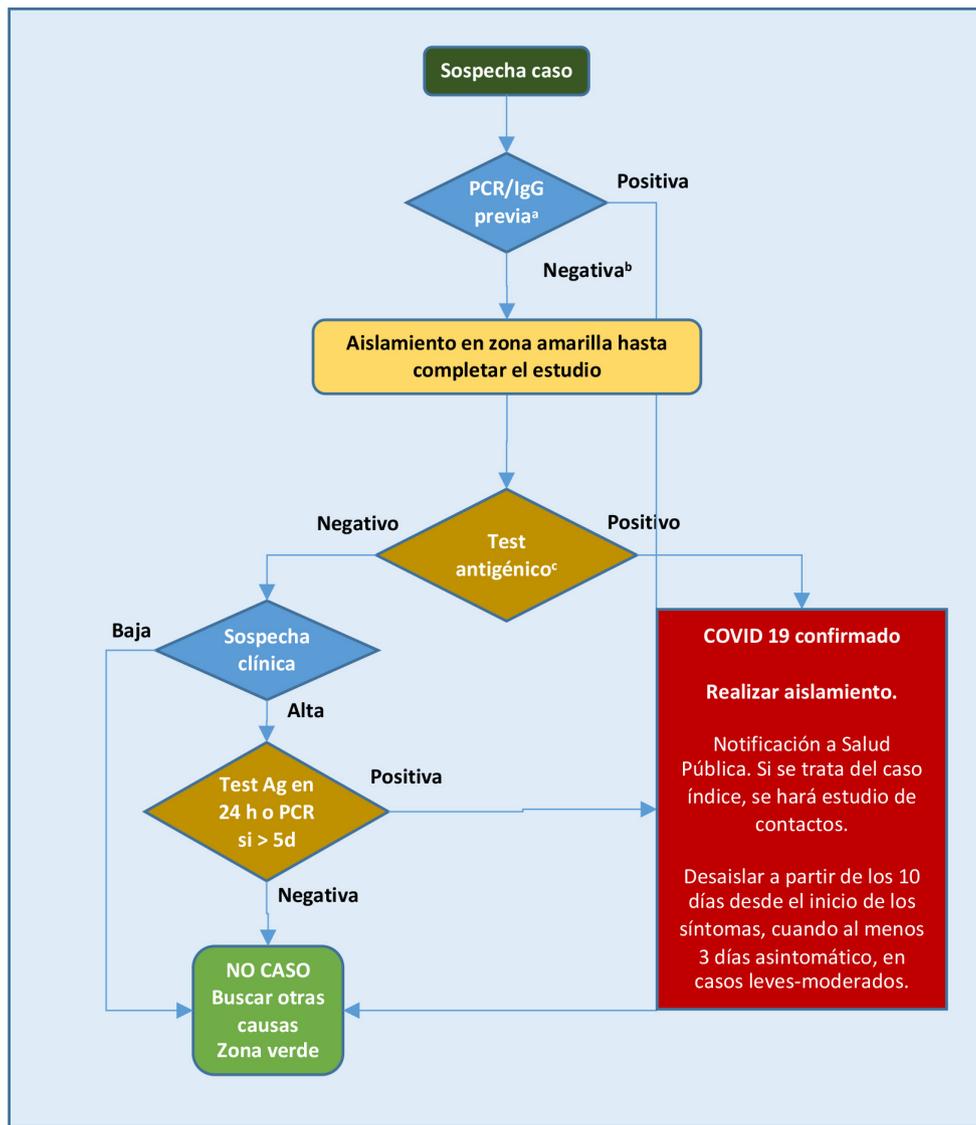


Figura 12 | Algoritmo de manejo ante la sospecha de un caso de infección activa por SC2 en un centro socio-sanitario (residente o profesional).

^aRealizada en los 3 meses anteriores, salvo casos especiales; ^b0 no realizada; ^cCon test antigénico positivo, no requiere confirmación con PCR.

la sospecha clínica de COVID-19 sigue siendo alta, se mantendrá el aislamiento hasta transcurridos tres días desde la resolución de la fiebre y de la mejoría significativa del cuadro clínico, con un mínimo de 10 días desde el inicio de los síntomas. No será necesario la realización de una técnica microbiológica para finalizar el aislamiento. Tanto en caso de resultados microbiológicos positivos como negativos, en pacientes con síntomas se continuará con el seguimiento clínico desde AP.

- b) Contacto estrecho con infectado por SC2 (Figura 7)
- Cualquier persona considerada contacto estrecho pasará a

estudio y seguimiento por parte AP. Las personas con historia de infección por SC2 en los 3 meses previos, confirmada por pruebas serológicas, moleculares o PDA, pueden excluirse del estudio de contactos.

A todos los contactos estrechos de un caso confirmado se indicará vigilancia y cuarentena domiciliaria durante los 10 días posteriores al último contacto. Además, con el objetivo principal de detectar nuevos casos positivos de COVID-19 en la fase asintomática, se les realizará una PDA o una PCR o TMA tras la identificación del contacto. La PCR o TMA son preferibles en personas que pueden tener mayor riesgo de evolucionar hacia enfermedad grave, crítica o letal (Tabla 3) [35-40], y

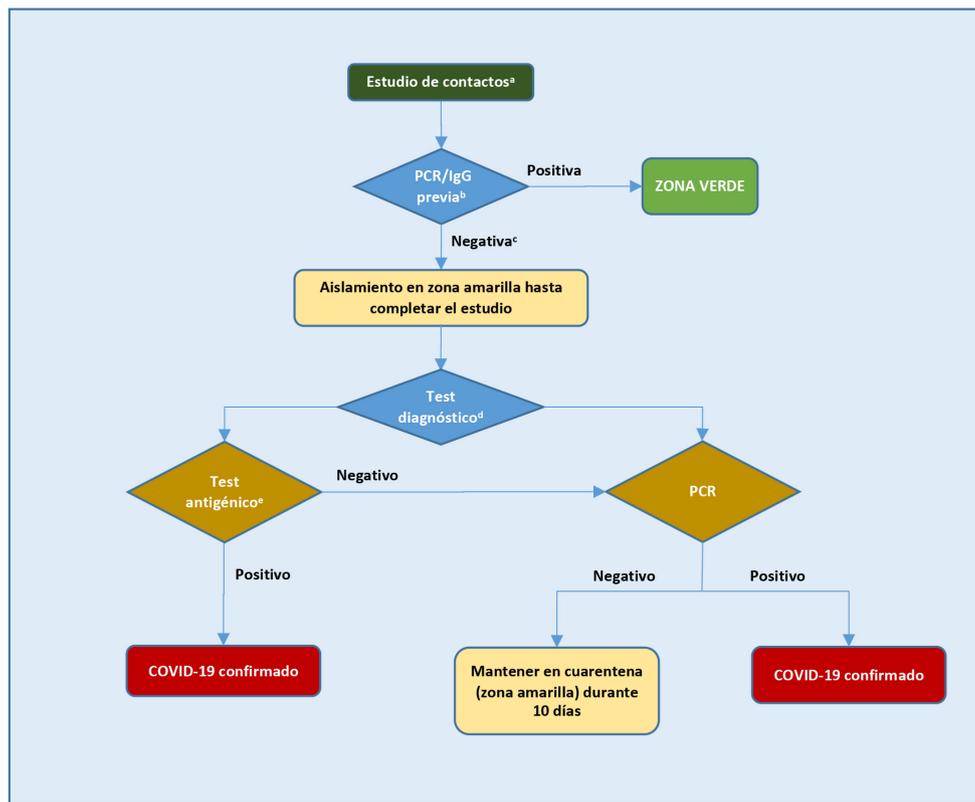


Figura 13 Algoritmo de manejo para el estudio de contactos estrechos en centros sociosanitarios

^aAntecedente documentado de COVID-19 en los 3 meses anteriores; ^bRealizada en los 3 meses anteriores, salvo casos especiales; ^c0 no realizada; ^dTest antigénico vs PCR en función de la disponibilidad de los test. Si el tiempo de espera del resultado de la PCR se prevé que pueda ser menor de 24 horas, es preferible realizar una PCR de inicio. En caso contrario, se preferirá hacer el test de antígeno, teniendo que confirmar los resultados negativos con PCR; ^eCon test antigénico positivo, no requiere confirmación con PCR.

en sus cuidadores y convivientes, y en trabajadores sanitarios o de centros sociosanitarios o de servicios esenciales. En el resto de los casos se puede optar por la PDA. Cualquier resultado positivo de cualquiera de las pruebas mencionadas debe ser manejado como caso confirmado. Si el resultado es negativo igualmente se continuará la cuarentena domiciliaria hasta el día 10.

Si durante el periodo de seguimiento el contacto desarrollase síntomas pasará a ser considerado como caso sospechoso, y se repetirá la prueba de detección del SC2. La elección de la técnica se hará en función del tiempo transcurrido desde la exposición inicial al caso. Teniendo en cuenta el periodo de incubación promedio para el SC2 (4-5 días) y que desde el punto de vista teórico los niveles de carga viral son más bajos en asintomáticos, la detección de infección por PDA se realizará en los 7 primeros días desde la exposición inicial al caso, y siempre que la duración de los síntomas sea de menos de 5 días. Fuera de estos plazos se utilizará la una técnica molecular. Cualquier resultado positivo de pruebas moleculares o antigénicas debe ser manejado como caso confirmado. Aunque el resultado de las

pruebas de detección de SC2 fueran negativas se continuará la cuarentena hasta el día 10.

Ámbito Pediátrico

Se han descrito casos pediátricos en todas las franjas etarias, aunque la mediana de edad se sitúa en torno a los 8 años y sin claro predominio de sexo [7,41-42]. El periodo de incubación es similar al de los adultos, aunque la mayoría de los casos pediátricos son asintomáticos o presentan clínica leve, pudiendo manifestarse como una infección respiratoria de vías altas o una infección gastrointestinal. Los síntomas más frecuentes de COVID-19 en niños son la fiebre y la tos, lo que se observa en torno a un 50% de los casos sintomáticos; también pueden presentar odinofagia, rinorrea y diarrea, así como clínica más inespecífica como mialgias, cansancio o dolor abdominal. La anosmia y ageusia son menos frecuentes en niños y adolescentes [43]. En los lactantes la COVID-19 puede presentarse como fiebre sin foco.

Se ha considerado que la rinorrea aislada puede ser achacable a infinidad de viriasis; en el caso de infección

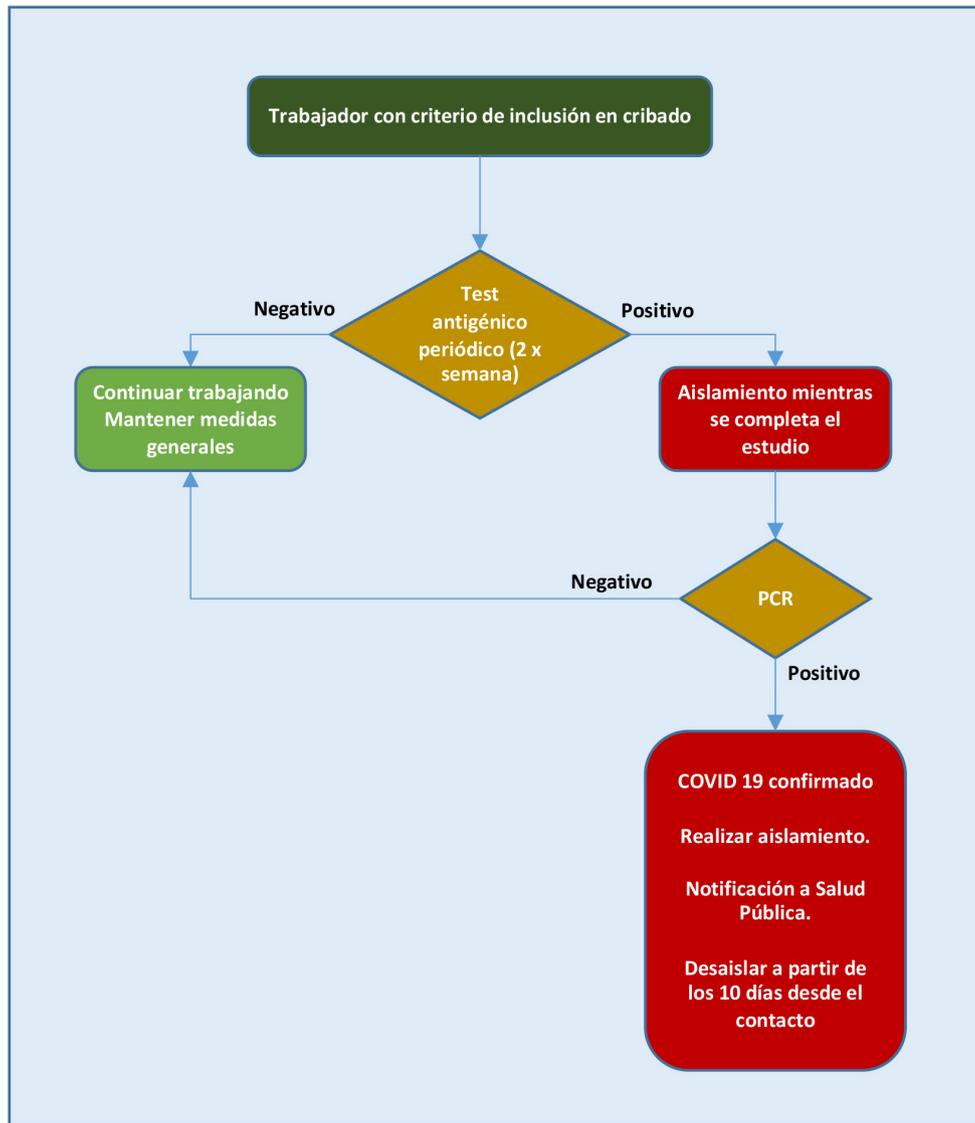


Figura 14 | Algoritmo para el cribado de infección por SC2 en trabajadores en centros sociosanitarios.

por SC2 se debería valorar si este síntoma se asocia a otros más característicos de COVID-19, dejando abierta la posibilidad de no realizar una prueba de SC2; se valorará cada caso individualmente, teniendo en cuenta el contexto epidemiológico.

El cuadro clínico asociado a mayor gravedad y necesidad de cuidados intensivos es el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SC2 (SIM-Peds) que podría corresponder a una respuesta inflamatoria tardía a la infección [44-46], y que ha supuesto alrededor del 17% de las hospitalizaciones en UCIP en nuestro país [47].

Entre los hallazgos radiológicos más frecuentes se encuentran los infiltrados parcheados en las radiografías de tórax

y opacidades bilaterales en vidrio deslustrado, aunque otros los patrones radiológicos son posibles [48]. En cuanto a los ingresos, los menores de un año son el grupo que tiene más incidencia de hospitalización. Se consideran factores de riesgo de gravedad la edad menor de 1 año o superior a 10 años, además de la presencia de comorbilidades y la obesidad [7]. Los datos sobre la posible transmisión vertical del SC2 son aún limitados, aunque parece muy improbable [49].

En el área pediátrica nos planteamos tres situaciones que incluyen la asistencia del niño con sospecha de infección por SC2 en Atención Primaria (Figura 8), en Urgencias Hospitalarias (Figura 9) y el estudio de contactos, incluyendo el entorno escolar (Figura 10). En el algoritmo destacamos que a la hora de evaluar un niño es importante el ambiente epidémico fa-

miliar, ya que la transmisión intrafamiliar tiene especial relevancia, con alrededor de 70% de casos intrafamiliares [42,50].

Urgencias Hospitalarias

Para la realización del PDA para de SC2 en el área de Urgencias de adultos se proponen los criterios mostrados en el algoritmo correspondiente (Figura 11) de acuerdo con recomendaciones internacionales [51-53]. Debemos tener en cuenta una serie de consideraciones: i) si un paciente ha padecido COVID-19 en los últimos 3 meses, según técnica molecular (PCR o TMA positivas) o IgG-SC2 positiva, deben considerarse otras alternativas antes de solicitar cualquier prueba diagnóstica frente a SC2 (molecular o antigénica). En los servicios de urgencias se considerará de forma indistinta la realización de cualquier tipo de prueba de detección de SC2 en nasofaringe (antigénico o molecular), que se plantearán en función de su disponibilidad, experiencia y sobrecarga asistencial. Se recomendarán de forma preferente los PDA a los pacientes que acuden a urgencias sin criterios de hospitalización con 5 o menos días de evolución de los síntomas.

Un resultado positivo del PDA confirma COVID-19; si el PDA es negativo y el paciente no presenta criterios de ingreso, se considerará descartada de una forma razonable la infección activa, especialmente en pacientes con sintomatología leve. En una población como la de la CM, con una prevalencia de infección que oscila entre un 10% y el 30%, el valor predictivo positivo del PDA es de entre el 97,2% y el 99,3%, y el valor predictivo negativo es de entre el 94,5% y el 98,5%. Si el resultado del PDA es negativo, el paciente tiene criterios de ingreso hospitalario y existe alta sospecha clínica o epidemiológica de infección por SC2, se deberá repetir una técnica molecular en exudado nasofaríngeo (PCR o TMA). Si la duración de los síntomas es mayor de 5 días se preferirá una técnica molecular. En el momento actual los PDA no están indicados en pacientes sintomáticos de más de 5 días de evolución o como despistaje de pacientes atendidos en Servicios de Urgencias por patología diferente al COVID-19.

Centros Sociosanitarios

Para la realización del PDA para SC2 en el ámbito de los centros sociosanitarios se seguirá el procedimiento mostrado en los algoritmos de las Figuras 12, 13 y 14 en función de si se trata del estudio de una sospecha de caso, de un contacto estrecho o del cribado de un trabajador [1,18]. Se definirá caso sospechoso a cualquier persona con un cuadro clínico de infección respiratoria de cualquier gravedad, que en función de la clínica podremos gradar de la siguiente manera: i) alta sospecha clínica: si presenta dos o más síntomas típicos (fiebre, tos, disnea, odinofagia, anosmia, ageusia, mialgias, diarrea, dolor torácico o cefalea); ii) baja sospecha clínica: si presenta sólo un síntoma típico o debuta con síntomas atípicos para una infección por SC2 (malestar general, caída, astenia, síndrome confusional) [54]. Se definirá a un paciente como con antecedente documentado de infección por SC2 si presenta en

los últimos 3 meses IgG-SC2 positiva y/o una PCR o TMA SC2 positiva. Hasta el momento no hay evidencia sobre la posibilidad de reinfección por SC2, sin embargo, en el caso de que un paciente presente síntomas muy compatibles con COVID-19 y antecedente documentado de infección por SC2, se debería consultar con un experto para estudiar la posibilidad remota de reinfección [32].

Se considerarán contactos estrechos de paciente en residencia a cualquier persona que haya proporcionado cuidados (personal sanitario o sociosanitario, miembros familiares o personas que tengan otro tipo de contacto físico similar) a un caso confirmado sin las medidas de protección adecuadas, o a cualquier persona que haya estado en el mismo lugar que un caso a una distancia menor de 2 metros y durante más de 15 minutos. El periodo a considerar será desde 2 días antes del inicio de síntomas del caso hasta el momento en el que el caso es aislado. En los casos asintomáticos confirmados por PCR, los contactos se buscarán desde 2 días antes de la fecha de diagnóstico.

Se elegirá test antigénico vs PCR en función de la disponibilidad de los test. Si el tiempo de espera del resultado de la PCR se prevé que pueda ser menor de 24 horas, es preferible realizar una PCR de inicio. En caso contrario, se preferirá hacer el test de antígeno, teniendo que confirmar los resultados negativos con PCR.

El cribado de los trabajadores de los centros sociosanitarios (figura 14) se planteará en residencias que cuenten con una seroprevalencia (porcentaje de IgG+) entre los residentes menor del 50%, dispongan de personal de enfermería, y que no se encuentren en fase de brote activo.

Las pruebas antigénicas podrían no serían idóneas en el estudio de casos asintomáticos, puesto que en este contexto clínico no se puede precisar la antigüedad y la carga viral nasofaríngea podría ser ya baja. Sin embargo, la sencillez y bajo coste de esta prueba permiten repetirlas con frecuencia (dos veces a la semana). Disponer de un análisis de detección viral en tiempo real, y poder confirmar el resultado negativo en los días sucesivos, se ha demostrado incluso más útil para controlar la expansión de la infección en poblaciones cerradas que realizar una prueba más sensible, pero con mayor tiempo de demora y coste (prueba molecular) [28].

REFERENCIAS

1. Instituto de Salud Carlos III. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. 25 de septiembre de 2020. Disponible en (consultado el 1 de octubre de 2020): https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf
2. Instituto de Salud Carlos III. Informe nº 30. Situación de COVID-19 en España. 11 de mayo de 2020. Disponible en (consultado el 29/09/2020): <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2030.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20>

- Espa%C3%B1a%20a%2011%20de%20mayo%20de%202020.pdf
3. Instituto de Salud Carlos III. Informe nº 47. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo. 7 de octubre de 2020. Disponible en (consultado el 10/10/2020): <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2045.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%202023%20de%20septiembre%20de%202020.pdf>
 4. Gandhi M, Rutherford G. Facial Masking for Covid-19. Potential for "variola" as we await a vaccine. *N Eng J Med* 2020 doi: 10.1056/NEJMp2026913.
 5. Red de Vigilancia Epidemiológica de la CM. Semana 39. Infección por el nuevo coronavirus COVID-19 (Datos provisionales). 29 de septiembre de 2020: Disponible en (consultado el 29/09/2020): https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/informe_epidemiologico_semanal_covid.pdf
 6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
 7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; 145:e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
 8. Centers for Disease Control. Coronavirus disease 2019 in children - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:422-426 doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4
 9. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeuemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and severity of COVID-19 in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr* 2020; e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
 10. De Ceano-Vivax M, Martín-Espín I, del Rosal T, Bueno-Barriocanal M, Plata-Gallardo M, Ruiz-Dominguez JA, et al. SARS-CoV-2 infection in ambulatory and hospitalized Spanish children. *Arch Dis Child* 2020 105:808-809. doi: 10.1136/archdischild-2020-319366
 11. He X, Lau E, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:672-5. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
 12. Aguirre-Duarte N. Can people with asymptomatic or pre-symptomatic COVID-19 infect others?: a systematic review of primary data. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.04.08.20054023
 13. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 383:885-6. doi: 10.1056/NEJMc2013020.
 14. Lauer S, Grantz K, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; 172:577-82. doi: 10.7326/M20-0504
 15. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 16. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
 17. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 18. Consejería de Sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19 adaptada a la Comunidad de Madrid, 14 de agosto 2020. Disponible en (consultado el 29/9/2020): https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/estrategia_vigilancia_y_control_adaptada_cm_agosto_2020_v2.pdf
 19. Smith E, Zhen W, Manji R, Schron D, Duong S, Berry G. Analytical and clinical comparison of three nucleic acid amplification tests for SARS-CoV-2 detection. *J Clin Microbiol* 2020; 58:e01134-20
 20. Vogels C, Brito A, Wyllie A, et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 qRT-PCR assays. *Nat Microbiol* 2020; 5:1299-1305. doi: 10.1038/s41564-020-0761-6.
 21. Quicke K, Gallichote E, Sexton N, Young M, Janich A, Gahm G, et al. Longitudinal surveillance for SARS-CoV-2 RNA among asymptomatic staff in five Colorado skilled nursing facilities: epidemiologic, virologic and sequence analysis. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.06.08.20125989
 22. Wölfel R, Corman V, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581:465-9. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
 23. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, 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 Microb Infect Dis* 2020; 39:1059-61. doi: 10.1007/s10096-020-03913-9.
 24. Tom M, Mina M. To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value. *Clin Infect Dis* 2020; May 21;ciaa619. doi: 10.1093/cid/ciaa619
 25. Dinnes J, Deeks J, Adriano A, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Sys Rev* 2020; Aug 26;8:CD013705. doi: 10.1002/14651858.CD013705.
 26. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, et al. Evaluation of novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Intern J Infect Dis* 2020 99:328-333. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.098
 27. Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, et al. Comparison of automated SARS-CoV-2 antigen test for COVID19 infection with quantitative RT-PCR using 313 nasopharyngeal swabs including from 7 serially followed patients. *Int J Infect Dis* 2020; 99:397-402. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.029
 28. Larremore D, Wilder B, Lester E, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for covid-19 surveillance. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.06.22.20136309.
 29. García-Lechuz JM, González JJ, Orta N, Sánchez MI. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el Laboratorio de Microbiología. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de

- Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2017. Disponible en (consultado el 29/9/2020): <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento-microbiologia1b.pdf>
30. Centers for Disease Control. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19), 8 de octubre 2020. Disponible en (consultado el 29/9/2020): <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
 31. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays, 11 de septiembre 2020. Disponible en (consultado el 29/9/2020): <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
 32. Kang H, Wang Y, Tong Z, Liu X. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of "recovered" patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? *J Med Virol* 2020; Jun 3;10.1002/jmv.26114. doi: 10.1002/jmv.26114.
 33. Clemency BM, Varughese R, Scheafer DK, et al. Symptom criteria for COVID-19 testing of health care workers. *Acad Emerg Med* 2020; 27:469-474. doi: 10.1111/acem.14009.
 34. Lan FY, Filler R, Mathew S, et al. COVID-19 symptoms predictive of healthcare workers' SARS-CoV-2 PCR results. *PLoS One* 2020; 15:e0235460. doi: 10.1371/journal.pone.0235460.
 35. Centers for Disease Control. Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19, 6 octubre 2020. Disponible en (consultado el 10/10/2020): <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html>
 36. Sisó-Almirall A, Kostov B, Mas-Heredia M, et al. Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: A case series from Barcelona. *PLoS ONE* 2020; 15:e0237960. doi: 10.1371/journal.pone.0237960
 37. Gil-Rodrigo A, Miró Ò, Piñera P, et al. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias* 2020; 32:233-241. PMID: 32692000
 38. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clin Esp* 2020; Jul 19;S0014-2565(20)30206-X. doi: 10.1016/j.rce.2020.07.003.
 39. Vageesh J, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health* 2020; 65:533-546. doi: 10.1007/s00038-020-01390-7.
 40. Guan W, Liang W, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55:2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
 41. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *Eclin Med* 2020; 24:100433. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433
 42. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382:1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
 43. Mak PQ, Chung KS, Wong JS, Shek CC, Kwan MY. Anosmia and ageusia: not an uncommon presentation of COVID-19 infection in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:e199-e200. doi: 10.1097/INF.0000000000002718.
 44. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383:334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
 45. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020; 17:S1473-3099. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
 46. Gruber C, Patel R, Trachtman R, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell* 2020; 183:1-14. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.034
 47. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis* 2020; Jul 25;ciaa1042. doi: 10.1093/cid/ciaa1042
 48. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, et al. COVID-19 in children and the dynamics of infection in families. *Pediatrics* 2020; 146:e20201576. doi: 10.1542/peds.2020-1576
 49. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020; 323:1846-1848. doi: 10.1001/jama.2020.4621.
 50. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020; 179:1029-1046. doi: 10.1007/s00431-020-03684-7
 51. European Center for Disease Control. Latest evidence on COVID-19: diagnostic testing and screening for SARS-CoV-2. Disponible en (consultado el 29/9/2020): <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/diagnostic-testing>
 52. Centers for Disease Control. Standard operating procedure (SOP) for triage of suspected COVID-19 patients in non-US healthcare settings: early identification and prevention of transmission during triage, 11 de septiembre 2020. Disponible en (consultado el 29/9/2020): <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/sop-triage-prevent-transmission.html>
 53. World Health Organization. Country & Technical Guidance- Coronavirus disease (COVID-19): public health surveillance for COVID-19: interim guidance, 7 de Agosto de 2020. Disponible en (consultado el 29/9/2020): <https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-nCoV-surveillanceguidance-2020.7>
 54. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect* 2020; 80:e14-18. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.