



Red Argentina
Pública de Evaluación
de **Tecnologías Sanitarias**

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

Diferentes tipos de tests y
estrategias diagnósticas en
el contexto de pandemia
por **COVID-19**



• **Autores:**

Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

• **Fecha de realización**

22 de Abril de 2020

• **Conflictos de interés**

No se presentaron. Se adjuntan declaraciones juradas.

• **Contacto:**

redarets@gmail.com - [www,redarets.com.ar](http://www.redarets.com.ar)



Resumen ejecutivo:

Introducción:

El virus SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad denominada COVID-19, además de ser altamente contagioso, podría presentar hasta un 20 a 50 por ciento de portadores asintomáticos capaces de transmitirlo, dificultando su identificación y control. Contar con un método diagnóstico que reúna ciertos atributos es de fundamental importancia para guiar las decisiones sanitarias. El test diagnóstico ideal debería ser rápido, fácil de procesar en distintos centros, ser sensible, específico, con buenos valores predictivos de acuerdo a la prevalencia, ser inocuo y aceptable para la población, ser económico y factible de conseguir en las cantidades necesarias y en forma sostenida.

Existen distintos tipos de tests diagnósticos para el COVID-19, y en el contexto de la pandemia surgen dudas acerca de cuál sería el más conveniente para utilizar, así como cuál sería la estrategia adecuada de utilización según las distintas etapas de evolución de la pandemia, de subgrupos específicos en nuestro país, y según los objetivos planteados, realizando un uso racional de los mismos. Si bien la rectoría y provisión mayoritaria de tests de RT-PCR real time para COVID-19 en el país está a cargo del Ministerio de Salud de la Nación, existen otras posibles alternativas, así como distintas estrategias a implementar. Se realiza un informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria para indagar acerca de la performance diagnóstica de cada tipo de test, su costo y facilidad de realización, la factibilidad de conseguir su provisión en forma sostenida, y la conveniencia de seguir diferentes estrategias de utilización en base a inquietudes que surgen en los distintos subsectores de salud. En este informe ultrarrápido se buscó responder las preguntas clínicas:

1- ¿Cuáles son los distintos tipos de tests diagnósticos para COVID-19 disponibles en Argentina?

2- ¿Cuál es la performance diagnóstica de cada uno de los distintos tipos de tests diagnósticos para COVID-19 disponibles en Argentina?

3- ¿Cuál es el costo y disponibilidad de cada uno de los distintos tipos de tests diagnósticos para COVID-19 comercializados en Argentina?

4- ¿Cuáles serían las estrategias diagnósticas para COVID-19 más eficientes y más convenientes en Argentina según la etapa de la pandemia que se atravesase?

5- ¿Testear en forma diferencial al personal de salud podría presentar algún beneficio sanitario?

**Metodología:**

Se realizó una ETS ultrarápida en forma colaborativa entre miembros de RedArets y colaboradores externos. Todos los participantes presentaron su declaración de conflictos de interés no identificándose conflictos. Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos bibliográficas como PubMed, TripDataBASE, Cochrane, Epistemonikos y BRISA. Se profundizó la búsqueda de literatura gris en buscadores genéricos, se revisaron guías e informes de OMS y OPS. Se exploraron sitios de agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Ministerios de Salud de Argentina, Brasil, EEUU, Reino Unido, Alemania, Corea del Sur, Alemania y agencias reguladoras de dispositivos médicos. Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o portugués a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados hasta el 20 de marzo del 2020.

Resultados:

El nivel de evidencia para responder a las preguntas 1 y 2 es moderada mientras que para responder a las preguntas 3, 4 y 5 el nivel de evidencia encontrada es muy bajo. El método recomendado en primera línea por OMS y el MSAL de Argentina es la RT-PCR real time, que cuenta con una elevada sensibilidad y especificidad aunque puede presentar resultados falsos negativos, especialmente ante muestras de hisopado nasal y orofaríngeo. En otros países también se han aprobado tests rápidos contra anticuerpos para COVID-19, aunque la OMS no los recomienda y recién se han autorizados en Argentina. Estos son rápidos y pueden realizarse en gran escala, pero presentan un importante porcentaje de falsos negativos, y posibilidad de falsos positivos. Podrían ser utilizados para estudios epidemiológicos que permitan estimar la prevalencia poblacional.

En Argentina se comercializan distintas marcas y modelos de tests de RT-PCR real time, los cuales pueden ser comprados y utilizados con criterios clínicos variables, poniendo en riesgo la eficiencia y la equidad. Esta variabilidad en el testeo y dispersión de la demanda podrían potencialmente resolverse si el estado monopolizara la compra y distribución de todos los reactivos. La factibilidad de un suministro sostenido de tests es un tema que genera incertidumbre ante la importante demanda mundial de reactivos. La OMS recomienda realizar gran cantidad de tests diagnósticos con RT-PCR real time, estrategia que debe ser coherente con la etapa de la pandemia que cada región atraviesa, con los recursos disponibles y especialmente con la capacidad de actuar en forma rápida y coordinada para bloquear los focos identificados y cortar la cadena de contagios. En el contexto de pandemia, con importantes necesidades en equipo de protección personal, respiradores, medicamentos e insumos, el uso inadecuado de tests diagnósticos puede significar un importante costo de oportunidad.

El personal de salud tiene un riesgo mayor de contagio, y puede a su vez, transformarse en importante fuente de propagación de la infección por COVID-19. Además de asegurar la provisión de equipo de protección personal y entrenamiento en su utilización, las políticas activas y pasivas para monitorear el estado de salud del personal de salud son de gran importancia y objeto de análisis en todos los países. Se analizan estrategias implementadas en países de referencia.



Conclusiones y Recomendaciones:

1- RT-PCR real time es el método de primera línea para diagnosticar COVID-19 recomendado por la OMS y en nuestro país.

2- La RT-PCR real time se realiza a partir de muestras tomadas de secreciones respiratorias como hisopado, aspirado traqueal, muestra de esputo y lavado bronquial. En Argentina no en todos los laboratorios procesan todas las muestras. Presenta una elevada especificidad para COVID-19; Aunque su sensibilidad y valor predictivo negativo son elevados, no son del 100%, por lo que un resultado negativo ante un paciente con elevada sospecha clínica y epidemiológica, debe repetirse. Las muestras de hisopado nasofaríngeo presentan menos sensibilidad que las muestras traqueo-bronquiales. Los otros métodos diagnósticos recientemente aprobados en Argentina, principalmente los basados en detección de anticuerpos en sangre, presentan a favor su factibilidad de realizarse rápidamente y a gran escala, pero deben ser validados, podrían tener un muy importante porcentaje de falsos negativos y positivos, y no garantizan inmunidad.

3- El precio de la RT-PCR real time es variable dada la multiplicidad de oferentes y demandantes en un mercado no regulado. Recomendamos, en el contexto de pandemia, que el estado unifique la compra en escala de reactivos para RT-PCR real time y distribuya a todos los efectores autorizados para realizarlo, asegurando y monitoreando la utilización equitativa, eficiente y ajustada a las recomendaciones nacionales, reduciendo el riesgo de variabilidad clínica inadecuada.

4- Se necesita evidencia científica adicional para evaluar la precisión y confiabilidad de las pruebas diagnósticas disponibles diferentes de la RT-PCR real time. Aunque estas pruebas podrían resultar útiles, su precisión necesita validación dado el potencial de propagación de la enfermedad con cada resultado falso negativo de la prueba. Lo que debe evitarse es sobreestimar el tipo de información que las pruebas disponibles pueden proporcionar y extrapolar hallazgos más allá de lo que la evidencia respalda, lo que puede conducir a decisiones no basadas en evidencia que pueden tener efectos sociales a largo plazo^[1].

Para intentar establecer qué estrategia es la más eficiente, deben tenerse en cuenta al menos los siguientes resguardos metodológicos:

- la información es abundante y en continua producción
- las decisiones se tomarán en contextos locales sujetos a muchos factores, entre los cuales figuran la protección de la salud humana y de la actividad económica
- implementar una estrategia para contener y mitigar la pandemia por COVID_19, con el objetivo de hacerla eficiente debe considerar diferentes criterios como:
- vulnerabilidad de los sectores poblacionales y capacidad del sistema de captarlos
- disponibilidad de recursos materiales y operativos
- capacidad de respuesta del sistema de salud local para responder a posibles brotes ante un escenario de cuarentena estricta o administrada, con personas que regresen a sus actividades paulatinamente.
- permanencia de una gobernabilidad de la crisis por las autoridades sanitarias, aún cuando se tomen medidas que luego deban ser reformuladas ante la aparición de nuevas evidencias, cambios epidemiológicos o cambios en el mercado de las tecnologías diagnósticas.



5- El personal de salud presenta un riesgo elevado de contagio y esto puede afectar la capacidad de respuesta del sector salud, así como transformarse en fuentes de contagio de rápida diseminación. El riesgo puede reducirse con equipos de protección personal adecuados y entrenamiento y monitoreo sobre su utilización efectiva. Todos los sistemas de salud plantean enfoques diferenciales para rastrear o estudiar al personal de salud sintomático. También es variable el tiempo de cuarentena indicado según los recursos humanos disponibles en cada país y en cada etapa de la pandemia.

Contexto

El COVID-19, además de ser altamente contagioso, presenta un porcentaje considerable de portadores asintomáticos capaces de transmitirlo, dificultando su identificación y control. Contar con un método diagnóstico que reúna ciertos atributos es de fundamental importancia para guiar las decisiones sanitarias. El test diagnóstico ideal debería ser rápido, fácil de procesar en distintos centros, ser sensible, específico, con buenos valores predictivos de acuerdo a la prevalencia, ser inocuo y aceptable para la población, ser económico y factible de conseguir en las cantidades necesarias y en forma sostenida.

Existen distintos tipos de tests diagnósticos para el COVID-19, entre ellos la RT-PCR real time, los tests de anticuerpos y los tests de antígenos del COVID-19. Estos incluyen pruebas de enzimoimmunoensayos (ELISA), Inmunofluorescencia y otras metodologías como LAMP y cultivos celulares. Para la OMS^[2] y diversos autores^[3] los enfoques de base molecular son la primera línea de métodos para confirmar casos sospechosos de COVID-19. La prueba de ácido nucleico es la técnica principal el diagnóstico de laboratorio. Otros métodos como pruebas de antígenos virales o anticuerpos serológicos también pueden ser valiosas, ya que son ensayos con un tiempo de respuesta corto para la detección de una nueva infección por coronavirus^{[4][5]}. Al igual que con otros virus emergentes, el desarrollo de métodos para detectar anticuerpos y los antígenos virales se inician después de la identificación del genoma viral.

La secuencia genómica de SARS-CoV-2 fue liberada inmediatamente a las bases de datos públicas después del inicio del brote en Wuhan (Wuhan-Hu-1, número de acceso a GenBank MN908947)^[6]. En Argentina el genoma del SARS-CoV-2 circulante en nuestro país ya fue identificado^[7].

Las tecnologías “point-of-care” (que permiten obtener un resultado en el momento junto al paciente) y los inmunoensayos serológicos están emergiendo rápidamente en otros países^[8]. Aunque existen excelentes herramientas para el diagnóstico de pacientes sintomáticos en laboratorios bien equipados, persisten lagunas importantes en la detección de personas asintomáticas en la fase de incubación, así como en la determinación precisa de la duración



del tiempo de eliminación de virus vivos durante la convalecencia, para informar las decisiones para poner fin al aislamiento. Las necesidades clínicas y de salud pública urgentes actualmente impulsan un esfuerzo global sin precedentes para aumentar la capacidad de prueba para la infección por COVID-19.

El objetivo principal de la contención de la epidemia es reducir la transmisión de la enfermedad, al reducir el número de personas susceptibles en la población o al reducir el número reproductivo básico (R0). Este número depende de factores tales como la duración de la eliminación del virus, la infectividad del virus y la matriz de contacto entre personas infectadas y susceptibles^[9]. Dada la falta de vacunas o tratamientos efectivos^[10], la única estrategia disponible actualmente para reducir la transmisión del COVID-19 es identificar a las personas infectadas, como así también la búsqueda de sus contactos para evaluación y aislamiento de los mismos.

El despliegue de las pruebas de COVID-19 ha variado ampliamente en todo el mundo. Algunos países asiáticos han ilustrado el poder de la preparación, los sistemas de aislamiento flexibles y la búsqueda intensiva de casos. Corea del Sur redujo drásticamente la epidemia al implementar un esfuerzo de prueba sin precedentes^[11], utilizando medidas innovadoras, seguimiento informático de casos y contactos. Este país realizó más de 300.000 pruebas (5828,6 pruebas por millón de habitantes) en las 9 semanas posteriores a la identificación del primer caso^[12]. Singapur utilizó una definición amplia de caso, rastreo agresivo de contactos y aislamiento^[13]. Además, para identificar a las personas infectadas que no cumplen con la definición del caso, Singapur examinó a pacientes con neumonía y enfermedades similares a la gripe en hospitales y centros de atención primaria, pacientes gravemente enfermos en cuidados intensivos y muertes con una posible causa infecciosa. Taiwán y Hong Kong utilizaron enfoques similares^[14]. Estos países implementaron rápidamente estrategias intensivas que priorizaron el testeo y el aislamiento para interrumpir la transmisión.

Ante la transmisión generalizada, el papel de las pruebas diagnósticas depende del tipo de prueba disponible, los recursos necesarios para la implementación de la prueba y el tiempo para obtener resultados. Por ejemplo, identificar rápidamente los casos entre pacientes hospitalizados, sigue siendo una alta prioridad para asignar adecuadamente el equipo de protección personal y evitar la propagación nosocomial con la posterior transmisión comunitaria^[15] ^[16]. Según la etapa de la evolución de la pandemia, algunos autores recomiendan que el personal de salud utilice el equipo de protección personal como si todos los pacientes fueran posibles casos COVID-19. Desde el inicio de la pandemia, en diversos países, y recientemente en Argentina, se observaron importantes brotes de contagio hospitalario hacia el personal de salud y los pacientes^[17].

**Tabla 1: Técnicas de laboratorio para la detección de coronavirus. Fuente: Adaptado de Michael J. Loeffelholz & Yi-Wei Tang, 2020^[18].**

Técnicas de laboratorio para la detección de coronavirus				
Método	Características	Tiempo del testeo	Aplicación	Referencias
ELISA (Antígeno)	Rápido, baja sensibilidad	< 30 minutos	Diagnóstico (detección)	Chen (2016) ¹⁹ Lau (2004) ²⁰ Sastre (2011) ²¹
Inmunofluorescencia (Antígeno)	Buena sensibilidad y especificidad, interpretación subjetiva	1 - 4 horas	Diagnóstico (detección)	Liu(2005) ²² Sizun (1998) ²³
Cultivo celular	Estándar de oro, cultivo puro para futuras investigaciones y desarrollo, lento	1 - 7 días	Diagnóstico (detección, diferenciación y caracterización) e investigación	Ksiazek (2003) ²⁴ Zaki (2012) ²⁵ Hamre (1967) ²⁶ Tyrrell (1965) ²⁷
Serología	Retrospectiva, reacción cruzada	2 - 8 horas	Confirmación de infección, epidemiología e investigación, evaluación de vacunas	Ksiazek (2003) Peiris (2003) ²⁸ Chan (2009) ²⁹ Shao (2007) ³⁰ Zhang (2020) ³¹
NAAT, monoplex, pan-HCoV	Alta sensibilidad con cobertura universal de todas las especies de HCoV	1 - 8 horas	Diagnóstico (detección), descubrimiento e investigación	Zlateva (2013) ³² Kuypers (2007) ³³ Woo (2005) ³⁴
NAAT, monoplex, específica HCoV	Alta sensibilidad y especificidad para determinadas especies, potencial cuantificación	1 - 8 horas	Diagnóstico (detección, diferenciación) e investigación	Chan (2015) ³⁵ Dare (2007) ³⁶
NAAT, multiplex	Alta sensibilidad y especificidad, cubriendo otros patógenos	1 - 8 horas	Diagnóstico (detección, diferenciación) e investigación	Gaunt (2010) ³⁷ Babady (2018) ³⁸ Babady (2012) ³⁹ Tang (2016) ⁴⁰
NAAT, POCT	Rápido y seguro, buena sensibilidad y especificidad	15 - 30 minutos	Diagnóstico (detección y diferenciación limitada) e investigación	Kozel (2017) ⁴¹ Beal (2020) ⁴²

Nota: NAAT, prueba de amplificación de ácido nucleico

Fuente: Elaboración propia



En el contexto de la pandemia surgen dudas acerca de cuál es el más conveniente para utilizar con fines diagnósticos, así como cuál es la estrategia adecuada de utilización según las distintas etapas de evolución de la pandemia y de subgrupos específicos en nuestro país, realizando un uso racional de los mismos. Si bien la rectoría y provisión mayoritaria de tests de RT-PCR real time para COVID en el país está a cargo del Ministerio de Salud de la Nación, existen otras posibles alternativas, así como distintas estrategias a implementar. Se realiza un informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria para indagar acerca de la performance diagnóstica de cada tipo de test, su costo y facilidad de realización, la factibilidad de conseguir su provisión en forma sostenida, y la conveniencia de seguir diferentes estrategias de utilización en la población general y en personal de salud, en base a inquietudes que surgen en los distintos subsectores de salud.

Metodología

Se realizó una ETS ultrarápida en forma colaborativa entre miembros de RedArets y colaboradores externos. Todos los participantes presentaron su declaración de conflictos de interés no identificándose conflictos. El informe busca responder las siguientes preguntas:

Preguntas clínicas

- 1- ¿Cuáles son los distintos tipos de tests diagnósticos para COVID-19 disponibles en Argentina?**
- 2- ¿Cuál es la performance diagnóstica de cada uno de los distintos tipos de tests diagnósticos para COVID-19 disponibles en Argentina?**
- 3- ¿Cuál es el costo y disponibilidad de cada uno de los de tests diagnósticos para COVID-19 comercializados en Argentina?**
- 4- ¿Cuáles serían las estrategias diagnósticas para COVID-19 más eficientes y más convenientes en Argentina según la etapa de la pandemia que se atravesase?**
- 5- ¿Testear en forma diferencial al personal de salud podría presentar algún beneficio sanitario?**

Búsqueda bibliográfica

Estrategia de Búsqueda

Investigadores independientes llevaron a cabo una búsqueda una búsqueda sistemática en bases de datos bibliográficas como PubMed, TripDataBASE, Cochrane, Epistemonikos y BRISA. Se profundizó la revisión de literatura gris entendiendo que en el contexto actual la producción de ensayos formales es limitada y escasa. Se utilizaron buscadores genéricos de Internet como Google y se revisaron guías e informes de OMS y OPS. Se exploraron sitios de agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Ministerios de Salud de Argentina, Brasil, EEUU, Reino



Unido, Alemania, Corea del Sur, Alemania y agencias reguladoras de dispositivos médicos. Se amplió la consulta a los nodos miembros de RedARETS (Red Argentina Pública de ETS) y RedETSA (Red de ETS de las Américas). Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o portugués a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados hasta el 20 de marzo del 2020. Se excluyeron textos en otro idioma y los que no se pudiera acceder a texto completo.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo.

Se prioriza la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias, informes de seguridad, Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia y Directrices de organismos nacionales e internacionales relacionados a la Salud.

Se consultaron los costos y forma de adquisición de reactivos en distintos efectores de provincias Argentinas.

Se analizaron estrategias de rastreo poblacional así como las recomendaciones para identificación de infección por COVID-19 en personal de salud en diferentes sistemas de salud. En los casos en que fue posible se buscaron estudios de investigación aunque en la mayoría de los casos se trató de descripciones de estrategias y correlaciones entre estrategias y comportamiento de la curva de evolución de casos, hospitalizaciones y muertes.

Resultados

1- ¿Cuáles son los distintos tipos de tests diagnósticos para COVID-19 disponibles en Argentina?

En Argentina los distintos modelos y marcas de métodos diagnósticos que tenían aprobada su comercialización hasta el 21 de abril del 2020 eran todos basados en RT-PCR real time^[43]. Esto coincide con las recomendaciones de la OMS que establece que la RT-PCR real time es la base de la estrategia diagnóstica para el COVID-19^[44]. Como se describe mas adelante, luego se aprobaron otros tipos de tests diagnósticos.

Descripción de la tecnología

El método RT-PCR Real time^[45] detecta material genético. Esta técnica de PCR (Polymerase Chain Reaction, Reacción de la polimerasa en cadena) es una técnica muy establecida, utilizada de manera rutinaria en aquellos laboratorios que pueden realizar este tipo de test que además de profesionales entrenados en biología molecular requieren ciertas condiciones de bioseguridad. Según la OMS los pasos luego de la recolección y transporte adecuado de muestra sospechosa son los siguientes:

Pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) para el virus COVID-19

La confirmación de los casos de COVID-19 se basa en detección de secuencias únicas de ARN de virus por NAAT tales como reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real.



(RT-PCR) con confirmación por secuenciación de ácido nucleico cuando sea necesario. Los genes virales apuntados hasta ahora incluyen el N, Genes E, S y RdRP. El documento de OMS ofrece ejemplos de protocolos utilizados. La extracción de ARN debe realizarse en un gabinete de bioseguridad en una instalación BSL-2 o equivalente. No se recomienda el tratamiento con calor de las muestras antes de la extracción de ARN.

Confirmación de casos de laboratorio por NAAT en áreas sin circulación conocida del virus COVID-19

Para considerar un caso confirmado por laboratorio por NAAT en un área sin circulación de virus COVID-19, se deben cumplir las siguientes condiciones:

- Un resultado NAAT positivo para al menos dos diferentes targets en el genoma del virus COVID-19, de los cuales al menos un target es preferiblemente específico para virus COVID-19 usando un ensayo validado (como actualmente ningún otro tipo de coronavirus similar al SARS circula en el población humana se puede debatir si debe ser específico de coronavirus COVID-19 o tipo SARS)
- Un resultado NAAT positivo para la presencia de betacoronavirus y además un virus COVID-19 identificado por secuenciación parcial o total del genoma de el virus siempre que la secuencia target sea mayor o diferente del amplicón usado como probe en el ensayo NAAT utilizado.

Cuando hay resultados discordantes, el paciente debe ser estudiado nuevamente (con nueva toma de muestra) y, si corresponde, secuenciación del virus de el espécimen original o de un amplicón generado a partir de un ensayo NAAT apropiado, diferente del ensayo NAAT inicialmente utilizado.

Se insta a los laboratorios a buscar la confirmación de cualquier resultado que llame la atención en algún laboratorio de referencia internacional.

Caso confirmado por laboratorio por NAAT en áreas con circulación establecida del virus COVID-19

En áreas donde el virus COVID-19 se circula ampliamente, es más simple. Podría adoptarse un algoritmo en el que, por ejemplo, el cribado por RT-PCR de un solo target se considera suficiente.

Uno o más resultados negativos no descartan la posibilidad de Infección por el virus COVID-19. Varios factores podrían conducir a un resultado negativo en una persona infectada, que incluye:

- mala calidad de la muestra, que contiene poco material del paciente (como control, considere determinar si hay ADN humano adecuado en la muestra mediante la inclusión de un target humano en la prueba de PCR).
- la muestra se recogió muy tarde o muy temprano en el curso de la infección.
- la muestra no fue manipulada y enviada apropiadamente.

Si se obtiene un resultado negativo de un paciente con un alto índice de sospecha de infección por el virus COVID-19, particularmente cuando solo se recolectaron muestras del tracto



respiratorio superior, deben tomarse muestras adicionales, incluso de las vías respiratorias inferiores si es posible.

Cada ejecución de NAAT debe incluir tanto controles externos como internos controles, y se alienta a los laboratorios a participar en esquemas de evaluación de calidad externa. También se recomienda a los laboratorios que compren sus cebadores y sondas que realicen la prueba de entrada y validación de funcionalidad y contaminantes potenciales.

En el Anexo 1 se describen las marcas y modelos con comercialización autorizada en Argentina.

En Argentina los distintos modelos y marcas de métodos diagnósticos que tienen aprobada su comercialización hasta el 21 de abril del 2020 eran todos basados en RT-PCR real time. Ese día se aprobaron también tests basados en otras metodologías como ELISA, inmunocromatografía, y tests rápidos de anticuerpos. En la tabla del Anexo 1 se muestran todos los equipos aprobados por ANMAT hasta la fecha, su origen-importador la marca y modelo. La OMS recomienda sólo la RT-PCR real time como herramienta diagnóstica. En el documento técnico de OMS se listan los métodos diagnósticos aprobados por la OMS al 7 de abril de 2020^[46]

Como se observa ANMAT sigue el mismo lineamiento que la OMS acerca de los métodos diagnósticos aprobados para su uso en COVID-19, pero el 21 de abril incorporó, al igual que muchos otros países, otros tipos de métodos diagnósticos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente recomienda que todas las muestras de pacientes con sospecha de COVID-19 deben ser aisladas del tracto respiratorio (incluyendo hisopados nasales y faríngeos, esputo, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar) luego enviado a laboratorios autorizados para pruebas de diagnóstico por amplificación de ácidos nucleicos.

Del relevamiento realizado por RedARETS se identifica que en Argentina no en todos los laboratorios se procesan todas las muestras (por ejemplo algunos no procesan esputo).

Durante la emergencia de salud internacional el ensayo de RT-PCR real time ha demostrado ser un método sensible y específico para detectar patógenos respiratorios en pacientes con infección respiratoria aguda^[47]. Para el rápido desarrollo de RT-PCR real time se utilizó la secuencia del genoma para diseñar primers y sondas específicas para detectar el SARS-CoV2^[48]. Algunos países han compartido sus protocolos y proporcionaron secuencias específicas de primers en la base de datos pública de la OMS^[49]. Otros países han aprobado la comercialización de otros tipos de métodos diagnósticos. En el desarrollo de la pregunta 2 se muestran detalles.

2- ¿Cuál es la performance diagnóstica de cada uno de los distintos tipos de tests diagnósticos para COVID-19 disponibles en Argentina?

¿Que implica la performance diagnóstica de un método?

La performance de un método diagnóstico incluye distintos atributos como su sensibilidad (capacidad de detectar contagiados), su especificidad (capacidad de descartar no contagiados), su valor predictivo positivo (probabilidad de que un test positivo se trate de un verdadero



contagiado) su valor predictivo negativo (probabilidad de que un test negativo se trate de un verdadero no contagiado) y su razón de probabilidad (likelihood ratio). La sensibilidad y especificidad se mantienen cuando se aplica el test en distintas poblaciones, mientras que los valores predictivos se modifican según la prevalencia de la enfermedad en esa población y en ese momento. Todos estos atributos son estudiados contra un gold estándar, que según el problema de salud puede ser la clínica, otros estudios complementarios, o la evolución en el tiempo del paciente. Al leer estudios sobre los atributos de los métodos diagnósticos debe tenerse en cuenta todo esto para establecer la validez de los resultados.

Performance diagnóstica de la RT-PCR real time para el COVID-19 (SARS-CoV2)

Hasta el 21 de abril de 2020, el único test diagnóstico aprobado en Argentina por ANMAT era la RT-PCR real time, y se está utilizando en Laboratorios públicos y privados de todo el país. Estas pruebas han demostrado alta sensibilidad y especificidad, no han mostrado reactividad cruzada con otros virus de la familia Coronaviridae, ni con otros virus respiratorios estacionales; además pueden ser usadas en cualquier contexto^[50].

La utilización de esta metodología para el COVID-19 está respaldada por diversos estudios^[51]. A pesar de la sensibilidad y especificidad generalmente altas de los ensayos basados en RT-PCR real time^[52], puede no ser suficiente confiar solo en muestras de hisopados orofaríngeos para el diagnóstico de SARS-CoV2 debido a su bajo valor predictivo negativo. En un estudio reciente, sólo 9 de 19 (47%) de los hisopados orofaríngeos de pacientes con COVID-19 dieron positivo por RT-PCR real time^[53].

Datos similares fueron informados con el uso de RT-PCR real time durante la epidemia de SARS 2002-2003^[54]. Usando la seroconversión como el "gold standard" para el diagnóstico de SARS, los ensayos de RT-PCR real time realizados en muestras nasofaríngeas y orofaríngeas fueron positivos solo en el 65% y el 70% de las veces, respectivamente. Sin embargo, no se observaron falsos positivos, lo que indica una especificidad del ensayo del 100%. Del mismo modo, en un estudio que explica los hallazgos de la TAC de tórax entre casos sospechosos de COVID-19, 48% con hisopados orofaríngeos o nasofaríngeos negativos se consideraron casos altamente probables, y el 33% se consideraron casos probables^[55]. En consecuencia, un solo hisopado negativo de la vía aérea superior no descarta la infección por COVID-19 y el muestreo repetido de múltiples sitios, incluyendo las vías aéreas inferiores, aumentará el rendimiento diagnóstico. Del mismo modo, dada la coinfección con otros patógenos virales que sea observado, una prueba positiva para otro virus respiratorio no descarta COVID19, y no debe retrasar la prueba si existe una alta sospecha de COVID-19^[56].

Dado esta alta especificidad, un solo hisopado positivo confirma el diagnóstico de COVID-19 y es suficiente para desencadenar las conductas de precauciones de control y tratamiento adecuado del paciente^[57]. Se considera que las muestras de las vías respiratorias aéreas inferiores tienen un rendimiento diagnóstico más alto que las muestras de las vías respiratorias aéreas superiores en pacientes con neumonía, de acuerdo con lo observado para el SARS^[58], y se deben intentar obtener siempre que sea posible.

Una revisión sistemática sobre métodos diagnósticos para COVID-19 de febrero 2020^[59]



encontró que ante la aparición de este virus, la RT-PCR en tiempo real sigue siendo el principal método para el diagnóstico. De los 16 estudios de diagnóstico seleccionados, un estudio discutió el uso de RT-PCR real time en el diagnóstico de pacientes con COVID-19^[60]. El período y el tipo de muestra recolectada para RT-PCR real time juegan un papel importante en el diagnóstico de este virus. Se descubrió que las muestras respiratorias que provenían de las vías aéreas superiores o de las vías aéreas inferiores eran positivas mientras que muestras de suero fueron negativas en el período temprano de la infección. También se ha sugerido que en los primeros días de la enfermedad, los pacientes tienen alta carga viral a pesar de los síntomas leves. Como se mencionó en la pregunta 2, la OMS alerta que ante estudios con resultado negativo en la RT-PCR real time con elevada sospecha clínica, deben repetirse las muestras y determinaciones dado que existe la posibilidad de resultados falsos negativos.

Performance diagnóstica de otros métodos diagnósticos para el COVID-19

Se analizan otros métodos alternativos a la RT-PCR real time, ya que fueron aprobados para su comercialización en Argentina el día 21 de abril del 2020 por ANMAT, así como existe la posibilidad de que la provisión reactivos necesarios para realizar la técnica de RT-PCR real time no pueda ser sostenida en el tiempo, o que se puedan combinar distintos tipos de métodos diagnósticos como parte de estrategias complementarias; Por todo esto consideramos que amerita profundizar en los atributos de los distintos métodos existentes.

El desarrollo tecnológico acelerado en los países que enfrentan la pandemia, los intereses sanitarios y comerciales de diversas industrias, universidades y organizaciones sanitarias favorecen la aparición y rápida autorización de nuevas metodologías diagnósticas.

En Argentina se cuenta con un importante desarrollo tecnológico que ha permitido secuenciar el genoma del COVID-19 circulante, y podría, en un futuro cercano, ofrecer metodologías diagnósticas novedosas como por ejemplo los “point of care” (punto de cuidado) que se pueden realizar en el momento. Esto sería de gran valor para poder realizar estudios de seroprevalencia, pero aún no han sido validadas por la OMS (ver más abajo).

En Brasil, por ejemplo, se han aprobado otros métodos diagnósticos además de la RT-PCR real time. Entre ellos los que se ilustran en la tabla 2, modificada a partir de un informe de ANVISA al 12-4-20^[61]. En el ANEXO se muestran las características detalladas de cada uno de los métodos aprobados en Brasil.

**Tabla 2: Tipos de tecnologías diagnósticas para COVID-19 aprobadas en Brasil:**

Tipos de tecnologías aplicadas en Brasil	
Inmunocromatografía	<ul style="list-style-type: none">• IgM/IgG
RT-PCR real time	<ul style="list-style-type: none">• gen S• gen ORF1 SARS-CoV-2• gen ORF1ab y N• genORF1 ab, N y S• Rp, E, P1• RdRp y N• Gen N y E• Gen ORF1 ab y N• Gen E y N2• Gen ORF1 ab y N
Elisa	<ul style="list-style-type: none">• IgA• IgG
Quimioluminiscencia	<ul style="list-style-type: none">• IgG• IgM
Elaboración propia, en base a datos de Anvisa (12-04-2020) ⁶²	

Posición de la OMS sobre los tests rápidos de anticuerpos

La OMS desaconseja el uso de test rápidos de anticuerpos para el Covid-19 fuera del contexto de los ensayos clínicos⁶³. Las pruebas inadecuadas pueden pasar “por alto” a los pacientes con infección activa (falso negativo) o “categorizar falsamente” a personas que no padecen la enfermedad que provoca el nuevo coronavirus, el COVID-19, lo que podría dificultar “aún más” los esfuerzos de contención de la pandemia. De hecho, la OMS calcula que, posiblemente, más de la mitad de los pacientes con Covid-19 podrían pasar desapercibidos con tales pruebas y que se produzcan a su vez muchos falsos positivos. En una entrevista el 18 de abril del 2020 el epidemiólogo Senior de la OMS Maria van Kerkhove planteó que no hay ninguna evidencia que un individuo con un test de anticuerpos para SARS-CoV-2 positivo sea inmune y esté protegido de una infección. Esto puede generar una falsa sensación de seguridad (www.rte.ie/news/2020/0418/1132298-who).

Posición de otros países sobre los tests rápidos de anticuerpos:

Algunos sistemas de salud han incorporado los tests rápidos para algunas indicaciones puntuales. Por ejemplo, en EEUU la FDA aprobó el 21 de marzo el test diagnóstico Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2, resaltando lo importante de estos aportes de la industria⁶⁴.



En Australia la red de laboratorios públicos nacionales emitió un posicionamiento sobre este tipo de tests en marzo 2020^[65] luego de que en ese país se autorizaron tres métodos diagnósticos de este tipo. Su planteo es que es probable que los anticuerpos tarden de 5 a 7 días en detectarse mediante estas pruebas básicas. Por lo tanto, estas pruebas no serían muy útiles para el diagnóstico de infección aguda. Las pruebas de anticuerpos como estas son propensas a la "reactividad cruzada" debido a otros anticuerpos que circulan en el torrente sanguíneo que se formaron como resultado de una infección previa por coronavirus (por ejemplo, coronavirus estacionales circulantes que causan el resfriado común). Esto significa que este tipo de pruebas pueden ser poco confiables si no se interpretan en el contexto clínico correcto.

En las primeras fases de un brote, estas pruebas pueden ser útiles en personas que presentan síntomas que han estado presentes durante más de una semana. Un resultado negativo puede excluir COVID-19 (dependiendo de la sensibilidad de la prueba) y la persona puede estar tranquila. Sin embargo, la persona seguiría siendo susceptible a la infección por SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19.

Más adelante en la evolución del brote, conocer el estado inmune de la población analizada puede ser importante, como por ejemplo un examen rápido de regreso al trabajo. Si una persona piensa que tenía COVID-19, no está enferma y da positivo, entonces es probable que esta persona sea inmune y es seguro que regrese al trabajo. La red de laboratorios públicos de Australia (PHLN) recomienda que las encuestas masivas de inmunidad para determinar retrospectivamente la verdadera prevalencia de infección se realicen con inmunoensayos enzimáticos y no con dispositivos de flujo lateral.

Al principio de la epidemia, si el método de prueba actual (que implica la detección del virus por RT-PCR real time y no los anticuerpos humanos) se limita a indicaciones puntuales debido a la demanda global de suministros, las personas que acuden a las clínicas COVID-19 dentro de los siete días posteriores al inicio de los síntomas podrían ser estudiadas con estos tests de anticuerpos; Si en ese caso obtienen un resultado positivo, este puede ser suficiente para informar a la persona que se quede en casa para el aislamiento del hogar, sin que se requieran más pruebas diagnósticas.

De todas formas la PLHN insiste en la importancia de la validación de estos nuevos métodos para asegurar su calidad.

En nuestra región, Colombia plantea los siguientes usos de tests de anticuerpos^[66]:

Las pruebas rápidas serológicas de anticuerpos IgM/IgG se indican para identificar el contacto previo de una persona con el virus SARS-CoV2. No se consideran pruebas diagnósticas y no se recomienda su uso para descartar un caso de infección aguda.



Se podrán realizar pruebas rápidas de anticuerpos IgM/IgG a las siguientes personas:

- a.** Persona con síntomas leves sin factores de riesgo, se debe tomar la prueba nunca antes de 10 días de inicio de los síntomas.
- b.** Contacto estrecho con síntomas leves y sin factores de riesgo, se debe tomar la prueba nunca antes de 10 días de inicio de los síntomas.
- c.** Persona asintomática con o sin factores de riesgo que haya sido contacto estrecho de un caso confirmado

3- ¿Cuál es el costo y disponibilidad de cada uno de los distintos tipos de tests diagnósticos para COVID-19 comercializados en Argentina?

En el contexto de la pandemia muchas tecnologías sanitarias sufrieron importantes incrementos en sus precios de venta. La OMS estima que a nivel mundial, en el contexto de la pandemia, los barbijos sufrieron en promedio un incremento de seis veces en su precio, los barbijos N95 respiratorios triplicaron su precio, mientras los camisolines lo duplicaron. Este incremento promedio esconde enormes diferencias en y entre países y regiones que podría llegar a ser aún más alarmante. «Sin cadenas de suministro seguras, el riesgo para los trabajadores sanitarios en todo el mundo es real. La industria y los gobiernos deben actuar con rapidez para estimular el suministro, reducir las restricciones a la exportación y poner en marcha medidas con las que detener la especulación y el acaparamiento...», dijo el Director General de la OMS, el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus^[67]. En el mismo documento la OMS reconoce que actualmente en el contexto de la pandemia la entrega de suministros puede llevar meses y la manipulación del mercado es generalizada: las existencias se venden con frecuencia al mejor postor. Con los métodos diagnósticos ocurre una situación similar a la que ocurre con el equipo de protección personal.

La participación del estado: mientras que en Argentina el Ministerio de Salud de la Nación prohibió a las empresas fabricantes de respiradores vender su producción a particulares, y el mismo Ministerio asumió la compra de toda la producción para distribuirla según criterios de necesidad, no ocurrió lo mismo con las empresas que importan tests diagnósticos. Así se encuentra la situación donde un sistema de salud puede comprar reactivos para RT-PCR real time para diagnosticar COVID-19 y competir con otros potenciales compradores. Las obras sociales y prepagas tienen módulos COVID que incluyen diferentes prácticas asistenciales incluyendo el test diagnóstico. La mayoría de los sistemas de salud pública provinciales han recibido reactivos del Ministerio de Salud de la Nación, pero algunas como Neuquén lo han comprado directamente con el proveedor. Esto implica que una prepaga, una obra social, un sistema de salud pública o incluso una clínica encuentren diferentes precios de venta, y que cada financiador por separado alcance una menor escala y cuente con menor poder de negociación que si se tratara de un único comprador que logre un monopsonio de la demanda. Por otro lado, al permitirse que distintos financiadores adquieran tests, existe el riesgo de que sean utilizados con diferentes criterios, no necesariamente alineados con las recomendaciones de la autoridad sanitaria nacional. Esto puede asociarse a variabilidad clínica inadecuada en las indicaciones, a ineficiencias e inequidades, que consideramos, deberían procurar evitarse.



El precio de venta actual de los reactivos es sumamente variable según la marca, el proveedor, el comprador y el volumen de compra que determina su poder de negociación. Por mencionar algunos ejemplos: El Ministerio de Salud de la Provincia de Neuquén compro reactivos a un precio de \$1500 por test (debe aclararse que si el primer test da negativo o indeterminado y debe realizarse un segundo estudio, el precio total de los dos estudios asciende a \$4200) La obra social provincial de Neuquén (ISSN) paga \$4700 por cada test realizado en un laboratorio privado de Neuquén, estando el precio del acto bioquímico incluido en ese monto.

Recomendación: Unificar la compra de reactivos en una única compra a gran escala a cargo del estado nacional y distribuirlos exigiendo y monitoreando la adherencia a criterios de utilización. Esta medida podría lograr menores costos, mayor equidad y una reducción en la variabilidad clínica inadecuada.

4- ¿Cuáles serían las estrategias diagnósticas para COVID-19 más eficientes y más convenientes en Argentina según la etapa de la pandemia que se atraviese?

Existen diferentes estrategias diagnósticas que varían según cada país y según cada momento de la pandemia. No es infrecuente observar cambios drásticos en la estrategia de un país, ni estrategias diagnósticas muy diferentes entre países. Algunos especialistas sostienen que la heterogeneidad en la forma de notificar los estudios realizados dificulta las comparaciones entre países^[68]. Además de variables epidemiológicas, económicas, políticas, de presión de los medios de comunicación y las sociedades científicas, debe recordarse que se trata de un nuevo virus sobre el cual mucha de la información se va produciendo día a día. Contamos con una ventaja temporal en comparación con los países asiáticos y europeos, ya que allí los contagios llegaron antes, y además por las medidas de distanciamiento social y cierre de fronteras tomadas en forma temprana en Argentina^[69].

Surgen entonces propuestas de seguir las estrategias de uno u otro país, asumiendo que algunos tuvieron o están teniendo más éxito que otros en el control de la pandemia, y realizando una segunda asunción, que es que ese éxito se basó exclusivamente en su estrategia diagnóstica. La OMS plantea en palabras de su Director General, Tedros Adhanom Ghebreyesus, quien en una rueda de prensa pide a los países “no dejar de hacer test, test, test de Covid-19” lo cual fue replicado en muchos medios de información^[70]. Surgen de esta recomendación dos cuestiones a analizar:

- La primer duda que surge es cuánto incrementarlo, y si el mensaje es el mismo para todos los países. Puede analizarse la cantidad de estudios totales de cada país, la cantidad de estudios por habitante, la disponibilidad de recursos, y el momento epidemiológico que atraviesa cada país. En una población donde se cumpliera con las medidas de distanciamiento social la realización de testeos al azar podría ser poco eficiente, especialmente para sistemas de salud que cuenten con un stock limitado de reactivos.



- Por otro lado, Ghebreyesus aclara que no es solo incrementar la cantidad de test realizados, sino acompañarla de medidas de aislamiento, rápido y efectivo estudio de contactos y bloqueo de foco ante los casos positivos. Si no se cuenta con dispositivos bien preparados para realizar esta importante tarea, los focos de contagio no podrán aislarse y la cadena de infección no será contenida. Este punto debe ser tenido en cuenta como parte fundamental de la estrategia diagnóstica.

La Organización Mundial de la Salud en el documento “Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19⁽⁷¹⁾” se centra en las pruebas moleculares, ya que este es el método recomendado actualmente para la identificación de casos infecciosos. Los requisitos técnicos para las pruebas moleculares se incluyen en este documento técnico. Los ensayos serológicos desempeñarán un papel importante en la investigación y la vigilancia, pero actualmente no se recomiendan por la OMS para la detección de casos y no se incluyen en este documento. El papel de las pruebas rápidas para la detección de antígenos para COVID-19 necesita ser evaluado y actualmente tampoco se recomienda para el diagnóstico clínico a la espera de más evidencia sobre el rendimiento de la prueba y la utilidad operativa.

Se considera que un país puede tener simultáneamente áreas sin casos y áreas con circulación comunitaria. Por lo tanto, podrían ser necesarias diferentes estrategias de prueba dentro del mismo país, especialmente en países grandes y heterogéneos como Argentina. Al momento de realización de este informe hay por ejemplo, dos provincias sin ningún caso de COVID, y otras con amplia circulación comunitaria.

Para las áreas dentro de un país sin circulación del virus, los objetivos siguen siendo evaluar todos los casos sospechosos en un esfuerzo por detectar los primeros casos lo más rápido posible, y tomar medidas inmediatas para prevenir la propagación en esa región.

La OMS recomienda que aquellos sistemas de salud que cuenten con una capacidad de pruebas limitada, que les impida satisfacer las necesidades, realicen una priorización. Esta priorización debería centrarse en la identificación temprana y la protección de pacientes vulnerables y trabajadores de la salud. Las pruebas enfocadas en los centros de atención médica aseguran que las medidas de prevención y control de infecciones se pueden implementar correctamente de modo que los pacientes vulnerables que no tienen COVID-19 estén protegidos de la infección nosocomial.

Las pruebas entre poblaciones vulnerables y grupos de riesgo serán importantes para tomar medidas precoces y minimizar la progresión a enfermedad grave. Los resultados de las pruebas de poblaciones específicas (por ejemplo, pacientes que requieren hospitalización por enfermedad respiratoria) pueden proporcionar una estimación aproximada del tamaño del brote en el área y usarse para monitorear las tendencias.



En el contexto de recursos limitados en áreas con transmisión comunitaria, se recomienda dar prioridad a las pruebas de:

- personas en riesgo de desarrollar enfermedades graves y poblaciones vulnerables, que requerirán hospitalización y atención avanzada para COVID-19
- trabajadores de salud (incluidos servicios de emergencia y personal no clínico) independientemente de si son un contacto de un caso confirmado (para proteger a los trabajadores de salud y reducir el riesgo de transmisión nosocomial) . En este caso, no es sencillo establecer la probabilidad de encontrar positivos y el intervalo de tiempo en que se repetirá el testeo.
- los primeros individuos sintomáticos en un entorno cerrado (por ejemplo, escuelas, instalaciones de vivienda a largo plazo, cárceles, hospitales) para identificar rápidamente brotes y garantizar medidas de contención.

Todos los demás individuos con síntomas relacionados con los ajustes cercanos pueden considerarse casos probables y aislados sin pruebas adicionales si la capacidad de prueba es limitada.

La estrategia diagnóstica actual en Argentina^[72]

La definición de caso sospechoso vigente en nuestro país es, desde el 16 de abril del 2020, incluye a toda persona que presente fiebre de 37.5 C° o más y uno o más de los siguientes síntomas: tos, dolor de garganta, dificultad respiratoria, falta de olfato o gusto (anosmia/ disgeusia) sin otra enfermedad que explique completamente el cuadro clínico.

Además, a estas características clínicas se le debe sumar el hecho de que esa persona haya estado en los últimos 14 días en contacto con casos confirmados de COVID-19; o tenga un antecedente de viaje internacional; o tenga un historial de viaje o residencia en nuestro país en zonas de transmisión local de COVID-19, ya sea comunitaria o por conglomerados.

También se establece que el equipo de salud debe sospechar de COVID-19 en todo paciente con diagnóstico clínico y radiológico de neumonía y sin otra etiología que explique el cuadro clínico.

Dentro de los nuevos criterios establecidos por las autoridades sanitarias, a partir de ahora, todo paciente que sólo presente anosmia/disgeusia, de reciente aparición y sin otra causa definida, se le indicará aislamiento durante 72 horas y la toma de muestra para diagnóstico por RT-PCR real time, al tercer día de iniciado síntomas.

En cuanto al personal de salud y el personal esencial, se definió que deberán ser evaluados por RT-PCR real time todos aquellos que presenten fiebre ó por lo menos dos de los síntomas descritos de la enfermedad. Ante la presencia de dos ó más de los síntomas descritos sin la presencia de fiebre se indicará aislamiento durante 72 horas, y posterior toma de muestra para diagnóstico por RT-PCR real time, al tercer día de iniciado síntomas.

Actualmente se notifican al MSAL Nación unos 1700 estudios de RT-PCR real time diarios^[73]. Se desconoce si el total de estudios realizados por efectores privados está incluido en este número.



Desde el inicio del brote al 19 de abril 2020 se realizaron 32.712 pruebas diagnósticas para esta enfermedad, lo que equivale a 720,9 muestras por millón de habitantes. De ese total de estudios realizados, el número de casos descartados hasta ayer es de 25.259 (por laboratorio y por criterio clínico/ epidemiológico), el total de casos confirmados es de 2839. La diferencia entre los estudios realizados y la cantidad de confirmados + descartados es de 4614. Esto podría incluir estudios repetidos en mismos pacientes (Ej: primero dio negativo y se repitió unos días mas tarde, se confirmó y luego se hizo un tercer estudio al momento de levantar su aislamiento) así como estudios realizados con resultados aún pendientes.

La OMS realiza una recomendación general de que haya un positivo por cada 10 testeados, y la Secretaria Nacional de Acceso a la Salud plantea que en Argentina está alrededor del 11-12% de casos nuevos detectados por test^[74]. Acerca del número de estudios diagnósticos a realizar, la Dra. Vizzotti afirma "Testear por testear solamente, si no se acompaña de las medidas de salud pública, como el aislamiento social preventivo y obligatorio, no tiene sentido. Hay países que testearon muchísimo y están con su sistema de salud desbordado. Por ejemplo, Italia, España, el Reino Unido y Estados Unidos. Testear a muchas personas por millón de habitantes no se traduce directamente en un buen resultado sanitario." Coincidimos con esta afirmación, por lo que el monitoreo del número de tests en crudo o ajustados por población, la tasa de positividad o negatividad, aunque necesarios, no nos informan directamente si la estrategia diagnóstica es adecuada.

Se mencionan a continuación lineamientos principales de las estrategias diagnósticas seguidas por diferentes países, siendo la Ciudad de Wuhan, Corea del Sur y Alemania algunos ejemplos interesantes sobre control de la cantidad de casos.

Tabla 3: Estrategias diagnósticas de diferentes países.

Wuhan, China	La Ciudad de Wuhan fue un ejemplo del manejo exitoso de un brote que parecía inicialmente muy difícil de controlar. Un estudio de cohorte ^[75] de 32.583 pacientes que fueron positivos al ensayo de RT-PCR real time del 8 diciembre al 8 de marzo, con un análisis de las diferentes etapas de las medidas de prevención y su efectividad a lo largo del tiempo identificó las siguientes etapas junto a estrategias instituidas: Del 8 de diciembre al 9 de enero: sin intervención; del 10 al 22 de enero: flujo masivo de la población por el año nuevo; del 23 de enero al 1 de febrero: cordón sanitario; cuarentena doméstica y restricción de movimientos; de febrero 2 al 16: aislamiento de pacientes y cuarentena de contactos en los centros de salud; de Febrero 17 al 8 de marzo: detección sistemática de personas sintomáticas en la población. Como conclusión este es uno de los estudios que más sustenta la importancia de identificar y aislar a los pacientes contagiosos en los centros Covid + y poner en cuarentena los contactos. Para este tipo de estrategia es necesario realizar una gran cantidad de tests, en la etapa adecuada.
---------------------	--



Corea del Sur ^[76]	<p>Prevenir el contagio mediante la detección temprana de pacientes infectados.</p> <p>La detección temprana es clave para evitar la propagación del virus. El gobierno coreano ha establecido centros de detección para aumentar el acceso de los pacientes a las pruebas, y está identificando pacientes mediante pruebas de detección rápidas y a gran escala.</p> <p>Centros de detección de COVID-19</p> <p>Los centros de detección brindan tratamiento por separado a las personas que muestran síntomas de infección, que incluyen tos y fiebre antes de ingresar a los centros de atención médica.</p> <p>Últimamente, las operaciones de los centros de detección de COVID-19 se han diversificado para incluir centros de detección de acceso directo y recorrido. Se puede llegar a estos centros conduciendo un automóvil o caminando.</p>
Alemania ^[77]	<p>Actualmente, los hospitales y los médicos de familia deciden quién se hará la prueba. Basan su decisión en las recomendaciones del Instituto Robert Koch. Según estas recomendaciones, los síntomas como fiebre, dolor de garganta y problemas respiratorios, por sí solos, no son suficientes. Además, la persona debe haber tenido contacto con una persona infectada o haber pasado un tiempo en una región en la que se demostró que hay circulación del virus. Existe un control para la indicación de las pruebas diagnósticas y un cuidado del recurso. El sistema de salud recuerda a la población que las pruebas deben hacerse sólo si los síntomas de la enfermedad están presentes; Si está sano, una prueba no podrá decirle si se enfermará o no en los próximos días. Al mismo tiempo, esto ejerce una presión innecesaria sobre nuestras capacidades de prueba.</p> <p>Su estrategia está alineada con las directrices de OMS: "Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19"^[78]</p>



Inglaterra ^[79]	<p>Recomendaciones para testear (priorización explícita):</p> <p>Grupo 1 (testear primero): pacientes que requieran cuidados críticos para el manejo de neumonía, síndrome de distrés respiratorio, o sintomatología similar a influenza.</p> <p>Grupo 2: todos los pacientes que requieran internación por neumonía, síndrome de distrés respiratorio, o sintomatología similar a influenza.</p> <p>Grupo 3: grupos de enfermos (más de 5 casos) en residencias o unidades de cuidados como por ejemplo geriátricos o cárceles.</p> <p>Recomendaciones sobre tests rápidos</p> <p>Algunos fabricantes están vendiendo productos para el diagnóstico de infección por COVID-19 en entornos comunitarios, como las farmacias. La opinión actual de la autoridad sanitaria es que no se recomienda su uso: algunos de estos productos buscan virus mientras que otros buscan la respuesta inmune del cuerpo al virus. Dichas pruebas son muy rápidas y pueden funcionar en una variedad de muestras que incluyen suero, plasma o sangre completa con punción digital. Hay poca información sobre la precisión de las pruebas o sobre cómo se desarrolla o cambia la respuesta de anticuerpos de un paciente durante la infección por COVID-19. No se sabe si un resultado positivo o negativo es confiable, actualmente no hay evidencia publicada sobre la idoneidad de estas pruebas para diagnosticar la infección por COVID-19 en un entorno comunitario.</p>
Italia ^[80]	<p>“Es necesario tener en cuenta a la persona que tiene un síntoma respiratorio y fiebre o un síntoma (“paucisintomático”), contactar a una familia sintomática y / o residentes con riesgo de un caso de COVID-19, sanitarios, pacientes frágiles y hospitalizados, a la hora de realizar el test por RT-PCR real time”</p> <p>En la actualidad, el Comité Científico Técnico cree que el enfoque de diagnóstico estándar sigue siendo el que se basa en la RT-PCR real time por hisopado nasofaríngeo. Además, se confirma que no existe una prueba basada en la identificación de anticuerpos (tanto IgM como IgG) dirigidos hacia el SARS-CoV-2 validado para el diagnóstico rápido de contagio viral o COVID-19.</p>



Guías de la Unión Europea^[81]	<p>Deben rastrearse los contactos de todos los casos confirmados, especialmente durante la fase de contención, pero también, si es posible, durante la mitigación. Si bien los contactos sintomáticos siempre deben ser testeados, la prueba de contactos asintomáticos de un caso COVID-19 puede diferirse, pero debe considerarse para aquellos con exposición de alto riesgo.</p> <p>Si el número de casos sospechosos excede la capacidad de prueba disponible en un país o área, los siguientes grupos deben considerarse una prioridad (en orden decreciente de importancia):</p> <ul style="list-style-type: none">• Pruebas de pacientes hospitalizados con infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) para informar manejo clínico apropiado, incluido el aislamiento y uso de EPP.• Tester todos los casos de infección respiratoria aguda en hospitales o centros de atención a largo plazo para guiar control de infecciones y uso de EPP para proteger a personas vulnerables y personal de salud; prueba de personal sintomático sanitario, incluso aquellos con síntomas leves, para guiar las decisiones sobre la exclusión y el regreso al trabajo; el objetivo es garantizar servicios continuos de salud y asistencia social.• Pruebas de pacientes con infecciones respiratorias agudas o enfermedades similares a la gripe en clínicas ambulatorias centinela; pruebas de pacientes ingresados en hospitales centinela con infecciones respiratorias agudas graves para evaluar circulación de virus en la población.• Ancianos y personas con afecciones médicas crónicas subyacentes, como enfermedad pulmonar, cáncer, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal, enfermedad hepática, hipertensión, diabetes y afecciones inmunocomprometidas que muestran signos de enfermedad respiratoria aguda porque pueden necesitar soporte respiratorio antes que las personas que no están en un grupo de riesgo.
Singapur^[82]	<p>Se le realizará una prueba de COVID-19 solo si su médico evalúa que existe una necesidad clínica de hacerlo, según su estado de salud y su historial de viaje / contacto.</p>

**Brasil**^[83]

El diagnóstico de COVID-19 lo realiza principalmente el profesional de la salud que debe evaluar la presencia de criterios clínicos:

- Persona con una afección respiratoria aguda, caracterizada por una sensación febril o fiebre, que puede o no estar presente en el momento de la consulta (se puede informar al profesional de la salud), acompañada de tos, dolor de garganta, secreción nasal, dificultad para respirar.
- Persona con dificultad respiratoria / dificultad para respirar, presión persistente en el pecho, saturación de oxígeno inferior al 95% en el aire ambiente, coloración azulada de los labios o la cara, que se llama Síndrome respiratorio agudo severo.

Si el paciente tiene síntomas, el profesional de la salud puede ordenar pruebas de laboratorio:

Biología molecular (RT-PCR real time en tiempo real) que diagnostica COVID-19, Influenza o la presencia de Virus sincitial respiratorio (RSV).
Inmunológico (prueba rápida) que detecta, o no, la presencia de anticuerpos en muestras recolectadas sólo después del séptimo día del inicio de los síntomas.

El diagnóstico de COVID-19 también se puede realizar en base a criterios tales como: antecedentes de contacto cercano o domiciliario, en los últimos 7 días antes del inicio de los síntomas, con un caso confirmado por laboratorio para COVID-19 y para el cual no fue posible realizar el investigación de laboratorio. específica, también observada por el profesional durante la consulta.

Los distintos modelos predictivos basados en el comportamiento del COVID-19 en otros países y en entornos cerrados como el Crucero Diamond Princess estiman que entre el 79 y 95% de la población se verá contagiada en algún momento^[84]. Según el cumplimiento del distanciamiento social y otras medidas, esto ocurrirá en diferentes horizontes temporales, resultando de vital importancia retrasar lo más posible ese pico, así como reducirlo lo más posible para disminuir la saturación del sistema de salud^{[85] [86]}. En ese contexto la importancia del test diagnóstico radica en poder identificar a los enfermos con precisión, indicar el tratamiento y seguimiento necesario, realizar el aislamiento y estudiar a sus contactos para cortar la transmisión. Otras posibles utilidades del test diagnóstico podrían ser confirmar la curación del paciente al punto en que ya no pueda resultar contagioso, y entonces pueda levantarse su aislamiento. También podría resultar de interés confirmar el estado de sano “no contagiado” en una subpoblación, de modo de permitir que dentro de la misma se relajen las medidas de distanciamiento social, o incluso se retomen actividades habituales (reactivación de una fábrica, libre circulación en un pueblo de fronteras cerradas, entre otros.).



La definición de caso sospechoso va variando según el contexto y las recomendaciones de las autoridades sanitarias. Esto debe tenerse en cuenta según la etapa de la pandemia que se atraviese, así como la disponibilidad de recursos. Por ejemplo, al iniciar la pandemia durante la fase de contención, la mayoría de los países consideraron sospechoso a quien viniera de un país con alta circulación viral y presentase síntomas compatibles. En las etapas de contención con amplia circulación viral local puede ser que se considere casos sospechoso solo en base a los síntomas, y en etapas más avanzadas esto puede no acompañarse de la necesidad de estudios de laboratorio confirmatorios debido a la falta de disponibilidad de reactivos (cita UK).

La eficiencia puede entenderse como la capacidad de obtener mayores o mejores resultados sanitarios con el mismo o menor uso de recursos. En el contexto de la pandemia por COVID-19 la eficiencia en el diagnóstico puede ser importante porque hay enormes necesidades sanitarias (equipos de protección personal, respiradores, medicamentos, insumos, entre otros), y una merma importante en la riqueza de todos los sistemas de salud por la afectación de la economía. En ese sentido realizar una inversión en métodos o estrategias de diagnóstico poco eficientes podría implicar un costo de oportunidad, es decir recursos que podrían haber sido utilizados para comprar esos insumos y equipos necesarios.

Sin embargo, tal vez más importante que la eficiencia resulte en este contexto la factibilidad de garantizar un suministro sostenido y predecible de los tests diagnósticos. Ante el funcionamiento de las leyes de oferta y demanda, en un mercado que no ha sido regulado por el estado, podría ocurrir que los países o sistemas de salud que paguen más puedan conseguir más tests, y aquellos con menor capacidad de pago no puedan tenerlo garantizado. En ese sentido, la selección de una estrategia diagnóstica debe ser acorde a la previsión de cantidad de tests diagnósticos con los que el sistema de salud cree que contará.

Algunas preguntas que surgen acerca de las estrategias diagnósticas son:

¿Qué proporción de los pacientes con COVID-19 permanecen asintomáticos y pueden contagiar?

Esta pregunta es central para establecer estrategias de detección y control de la pandemia. Conocer la proporción asintomática es útil para medir la verdadera carga de la enfermedad y para interpretar mejor las estimaciones del potencial de transmisión. Esta proporción varía ampliamente entre las enfermedades infecciosas. En algunas enfermedades van del 8% para el sarampión y el 32% para infecciones por norovirus hasta 90-95% para la poliomielitis^{[87] [88] [89]}. Para las infecciones por sarampión y norovirus, está bien establecido que los individuos asintomáticos son capaces de transmitir el virus a otros^{[90] [91]}. Actualmente, no hay evidencia clara de que las personas asintomáticas pueden transmitir SARS-CoV-2, pero existe evidencia acumulada que indica que una fracción sustancial de individuos infectados con SARS-CoV-2 son asintomáticos^{[92] [93] [94]}.



¿Cuántos pacientes con SARS-CoV-2 están asintomáticos?

No es lo mismo estar asintomático siendo portador del virus en un momento particular, que atravesar todo el período de portación del virus en el cuerpo, hasta eliminarlo sin desarrollar nunca síntomas. Para diferenciar ambos escenarios se puede hablar de asintomáticos y de pre-sintomáticos^[95]. Esta diferenciación sólo puede realizarse retrospectivamente.

Se sabe a partir de estudios de cohortes cerradas como el caso de los tripulantes del crucero Diamond Princess, o a partir de un seguimiento prospectivo de los ciudadanos japoneses repatriados de Wuhan, que un porcentaje de personas asintomáticos presentan RT-PCR real time positiva para el COVID-19.

En el estudio de seguimiento de ciudadanos japoneses repatriados de Wuhan, un 30,8% de los contagiados permanecían asintomáticos (IC95% 7.7% a 53.8%)^[96]. Esto fue luego de 30 días de seguimiento, lo que hace poco probable que alguno de ellos desarrollara síntomas más adelante. Esto implica que quizás un poco menos de la mitad de las personas infectadas con COVID-19 sean asintomáticos. Esta proporción es ligeramente menor que la de la influenza, que se estimó al 56–80%^[97].

En el estudio de los tripulantes del crucero Diamond Princess, un 17,9% estaba asintomático y presentaba resultados positivos de RT-PCR real time para COVID-19^[98].

¿Cuántos pacientes puedo detectar con mi actual efectividad diagnóstica?

Un sistema de salud puede estimar que porcentaje de los pacientes que estudia arroja un resultado positivo como aproximación a la efectividad diagnóstica de su estrategia. Un sistema de salud que tiene un 5% de positivos tendría desde este enfoque una peor efectividad diagnóstica que un sistema de salud que tiene un 50% de positivos. En forma aislada, este porcentaje no es suficiente para evaluar si se trata de una estrategia adecuada o no. El manejo de cada caso positivo y sus contactos es fundamental. Si yo detecto casos pero no cuento con recursos capacitados y movilizados para estudiar y contener rápidamente a los contactos, entonces no se trata de una estrategia efectiva. Por otro lado, intervenciones como por ejemplo estudiar a todos los contactos de un enfermo residente en un hogar de ancianos, es una medida imprescindible, aunque todos los tests den negativos (y por ende la efectividad diagnóstica disminuye).

El momento epidemiológico de la pandemia es otro factor: Países que se encuentran desbordados de casos como ocurre actualmente en varios países europeos presentan una gran cantidad de casos y realizan una gran cantidad de tests. Podría ocurrir que uno de esos países indique dejar de estudiar los casos y asumir que la definición clínica-epidemiológica es suficiente para considerarlos casos de COVID-19.



Cuánto es el costo por caso detectado según la efectividad (Número Necesario a Estudiar)?

Realizando un cociente entre los estudiados positivos y el total de estudios realizados puedo calcular el número necesario a estudiar (NNE) para detectar un enfermo. Esto es lo que se describió en el párrafo anterior. Al agregarle los costos podría estimar cuánto cuesta detectar cada caso según una estrategia establecida. Esto puede permitir comparar estrategias entre sistemas de salud así como monitorear la evolución de la pandemia.

Cuanto cuesta un testeo unitario completo con ajustes?

El costeo adecuado y completo del proceso diagnóstico es, en el caso del COVID-19, un tema complejo. Al costear el diagnóstico no sólo deben contemplarse los gastos de reactivos, sino también la amortización de equipos (en caso de ser comprados), los insumos necesarios, las horas de trabajo del personal que prepara y procesa las muestras, la limpieza, luz y gastos administrativos del laboratorio, la etapa preanalítica con los costos de personal que toma las muestras, sus equipos de protección personal, los riesgos de contagio (particularmente elevados durante la toma de muestras), la logística y traslado de muestras, así como la etapa posterior a la obtención del resultado con el bloqueo de casos positivos. Como vemos, considerar solamente el costo del reactivo es una simplificación excesiva.

Cada cuántos habitantes podemos hacer un test?

Según la cantidad de tests que se tengan disponibles, y el suministro esperado de nuevos reactivos, un sistema de salud puede estimar a cuántos habitantes puede estudiar, y delinear estrategias que maximicen la eficacia, la eficiencia y la equidad. En las estimaciones debe tenerse en cuenta que ante la sospecha clínica con un primer test negativo, se recomienda repetir el test al tercer día. Se debe continuar con el aislamiento hasta contar con 2 RT-PCR real time negativas separadas por 24hs. La primera de las muestras para RT-PCR real time deberá ser realizada cuando se cumplan las siguientes condiciones: Haber transcurrido 15 días desde el inicio de los síntomas, más mejoría clínica y 72 hs. afebril (Alta de caso de COVID-19, Ministerio de Salud de Argentina^[99]).

Como se mencionó más arriba, un cálculo aislado de cada cuántos habitantes podemos realizar un test no aporta información relevante si no lo acompañamos del momento, ni de la oportunidad. Por ejemplo, si contara con los recursos necesarios y adherencia de la ciudadanía puedo estudiar hoy a toda la población Argentina, y esa información no garantizará controlar la pandemia por diversos motivos; Entre ellos que algunos infectados presentan resultados falsos negativos (dará el test negativo aunque están infectados), y en unos días podrán contagiar a sus contactos. Por lo tanto tendría que repetir el estudio periódicamente.



5- ¿Testear en forma diferencial al personal de salud podría presentar algún beneficio sanitario?

El personal de salud presenta un riesgo elevado de contagio, y puede a su vez transformarse en una importante fuente de contagios, como ocurrió en Hospitales de Italia y otros países. A su vez, al enfermarse o tener indicación de cuarentena por ser contactos de casos, se ve mermada la capacidad operativa del sector salud. Por todo esto, todos los sistemas de salud están atentos para evaluar si su personal de salud debe ser testeado en forma diferente que la población general, ya sea que hablemos de estudiar al personal sano (rastreo, screening, tamizaje o cribado), o que nos refiramos a cómo estudiar a casos sospechosos o contactos ante la incorrecta utilización de los equipos de protección personal.

La estrategia diagnóstica actual en Argentina para el personal de salud^[100]

Argentina plantea una estrategia diferente para la evaluación de la población general y del personal de salud. La definición de caso sospechoso vigente para población general en nuestro país, desde el 16 de abril del 2020, incluye a toda persona que presente fiebre de 37.5 C° o más y uno o más de los siguientes síntomas: tos, dolor de garganta, dificultad respiratoria, falta de olfato o gusto (anosmia/disgeusia) sin otra enfermedad que explique completamente el cuadro clínico.

Además, a estas características clínicas se le debe sumar el hecho de que esa persona haya estado en los últimos 14 días en contacto con casos confirmados de COVID-19; o tenga un antecedente de viaje internacional; o tenga un historial de viaje o residencia en nuestro país en zonas de transmisión local de COVID-19, ya sea comunitaria o por conglomerados.

También se establece que el equipo de salud debe sospechar de COVID-19 en todo paciente con diagnóstico clínico y radiológico de neumonía y sin otra etiología que explique el cuadro clínico.

Dentro de los nuevos criterios establecidos por las autoridades sanitarias, a partir de ahora, todo paciente que sólo presente anosmia/disgeusia, de reciente aparición y sin otra causa definida, se le indicará aislamiento durante 72 horas y la toma de muestra para diagnóstico por RT-PCR real time, al tercer día de iniciado síntomas.

En cuanto al personal de salud y el personal esencial, se definió que deberán ser evaluados por RT-PCR real time todos aquellos que presenten fiebre ó por lo menos dos de los síntomas descriptos de la enfermedad. Ante la presencia de dos ó más de los síntomas descriptos sin la presencia de fiebre se indicará aislamiento durante 72 horas, y posterior toma de muestra para diagnóstico por RT-PCR real time, al tercer día de iniciado síntomas.

5.a ¿Es conveniente la realización de testeo en forma prioritaria a todo el personal de salud? ¿Qué estrategia se usa para el estudio del personal de salud en otros países?

A la hora de testear personas asintomáticas, el Ministerio de Salud de Chile^[101] publicó recientemente que se realizará el examen IGG (test de anticuerpos) a comunidades o recintos donde se ha identificado alta circulación del virus o han estado expuestos a personas enfermas.



El gobierno evalúa el uso del “testeo masivo” de anticuerpos del virus COVID-19, con el fin de identificar a la población que, a pesar de no haber presentado síntomas, adquirió la enfermedad sin saberlo y ahora es inmune.

Respecto a este examen denominado IGG, en un comienzo se aplicará a los funcionarios de la salud que trabajan en recintos hospitalarios y que hayan estado expuestos al COVID-19, y en otras poblaciones que hayan estado en situaciones de alta circulación del virus.

A continuación se desarrollan las recomendaciones de diferentes países.

El CDC en EEUU propone dos estrategias^[102]:

1. Una estrategia pasiva en que el personal de salud reporte en forma remota (a distancia) si presenta síntomas respiratorios o fiebre, y que no se presente en la institución. La misma es seguida por asesoramiento médico inmediato y seguimiento oportuno.
2. Una estrategia pasiva reforzada donde a la estrategia anterior se le suman recordatorios de que el personal deba autoevaluarse si presenta síntomas ya sea a través de mensajes de texto o contactos telefónicos.
3. Una estrategia activa donde la institución de salud evalúa la presencia de síntomas o fiebre previo al ingreso. Esta estrategia puede realizarse de forma remota solicitando al personal que envíe diariamente la presencia o ausencia de síntomas compatibles con COVID-19. Aquel que no envíe el reporte debe ser contactado

En Inglaterra^[103], no se recomienda que aquellos profesionales que hayan estado expuestos sin el equipo de protección personal abandonen sus puestos de trabajo. Sin embargo, en el caso de desarrollar síntomas, los profesionales deben informar a las autoridades institucionales, y no concurrir a su lugar de trabajo. En el caso de presentar los síntomas durante el trabajo, deben autoaislarse e informar inmediatamente a su autoridad.

Los trabajadores sanitarios deben recibir educación sobre la prevención de la propagación nosocomial de la enfermedad. Es una práctica bien establecida que las personas no concurren a trabajar con infecciones del tracto respiratorio.

España: el manejo de los casos según el protocolo español^[104] indica que los trabajadores sanitarios que presenten síntomas serán clasificados como caso posible, probable o confirmado, deberán retirarse de la actividad laboral y permanecer aislados en su domicilio.

La estrategia elegida para el fin del aislamiento del caso variará en función de la evaluación de la situación que se haga en cada caso, pudiéndose realizar con o sin prueba de laboratorio, teniendo en cuenta que el riesgo de transmisión, en casos leves, se reduce mucho después de la primera semana tras el inicio de los síntomas.



1. Casos leves con aislamiento domiciliario

Se realizará una RT-PCR real time para finalizar el aislamiento. Para ello deben haber transcurrido un mínimo de 7 días desde el inicio de síntomas, debe haber ausencia de fiebre sin necesidad de toma de antitérmicos y mejoría de la clínica respiratoria en los últimos 3 días. Si la RT-PCR real time es negativa y el trabajador se incorpora a su actividad asistencial, deberá hacerlo con mascarilla quirúrgica hasta completar 14 días desde el inicio de síntomas, evitando durante este tiempo el contacto con personas consideradas vulnerables para esta enfermedad. Si la RT-PCR real time es positiva, continuará el aislamiento hasta que el resultado de la RT-PCR real time sea negativo.

2. Casos graves que requirieron ingreso hospitalario

Los trabajadores sanitarios con un cuadro clínico grave que requirió ingreso hospitalario podrán recibir el alta hospitalaria si su situación clínica lo permite aunque su RT-PCR real time siga siendo positiva, pero deberán mantener aislamiento domiciliario con monitorización de su situación clínica al menos 14 días desde el día del alta hospitalaria, y siempre que se haya resuelto la fiebre y hayan transcurrido 3 días desde la resolución de los síntomas.

Manejo de los trabajadores sanitarios considerados contacto (España)

En el ámbito sanitario, la clasificación de los contactos se realizará en función del tipo de exposición:

- a. Contacto estrecho con caso posible, probable o confirmado de COVID-19 con uso adecuado del EPP
- b. Contacto estrecho con caso posible, probable o confirmado de COVID-19 sin uso de EPP
- c. Contacto casual con caso posible, probable o confirmado de COVID-19 sin uso de EPP.

El servicio designado como responsable por el hospital (servicio de salud laboral, servicio de prevención de riesgos laborales o servicio de medicina preventiva) llevará a cabo una evaluación individualizada del riesgo cuyo resultado se comunicará a los servicios de salud pública de la comunidad autónoma. Se considerará exposición de alto riesgo si ha realizado procedimientos que generen aerosoles como aspiración del tracto respiratorio, intubación o broncoscopia, toma de muestra virológica (hisopado) o maniobras de reanimación sin el equipo de protección adecuado. En la valoración del profesional sanitario se tendrá en cuenta el servicio en el que desarrolla su actividad asistencial (unidades con pacientes especialmente vulnerables como por ejemplo hematología, UCI, oncología o unidades de quemados) y si el profesional tiene factores de riesgo.

- a. Contacto estrecho con caso posible, probable o confirmado de COVID-19 con uso adecuado del EPP: Continuará con la actividad asistencial normal y se realizará vigilancia pasiva de aparición de síntomas.



b. Contacto estrecho con caso posible, probable o confirmado de COVID-19 sin EPP. Si se valora como una exposición de alto riesgo:

- Se retirará al profesional de la actividad asistencial.

- Se valorará la realización a los 7 días de un test diagnóstico por RT-PCR real time. En caso de que la RT-PCR real time sea negativa se deberá reincorporar a la actividad asistencial, garantizando el uso de mascarilla quirúrgica y guantes en la asistencia y vigilancia activa de aparición de síntomas hasta los 14 días del contacto. Si la RT-PCR real time es positiva se iniciará el procedimiento de manejo de los casos descrito más arriba.

- Si no se realiza RT-PCR real time se deberá garantizar que realizará aislamiento domiciliario durante 14 días con vigilancia activa de los síntomas. Si se valora que se trata de una exposición de bajo riesgo se continuará con la actividad asistencial normal y vigilancia pasiva de los síntomas.

Contacto casual con caso probable o confirmado de COVID-19 sin equipo de protección individual: continuará con actividad asistencial normal y se realizará vigilancia pasiva de síntomas.

5. b ¿En qué escenario es útil el testeo del personal de salud (impacto sobre los diferentes escenarios de la pandemia y eventuales brotes)?

Las guías de comunicación de brotes de la OMS declaran que “la meta principal de salud pública es tener cuanto antes el brote bajo control, con la menor afectación social posible. La comunicación eficaz de los brotes es una herramienta para alcanzar esa meta”.

5. c ¿En personal de salud que asiste casos confirmados: cual es la utilidad del testeo en asintomáticos?

Algunas evidencias de la transmisión asintomática:

Las estimaciones actuales sugieren un período medio de incubación de cinco a seis días, con un rango de 1 a 14 días. Un modelo reciente nos muestra que sigue siendo prudente considerar un período de incubación de hasta a 14 días ^{[105][106]}.

Una persona ya puede ser infectiva hasta 48 horas antes del inicio de los síntomas. Un estudio reciente informó que el 12,6% de los casos confirmados mostraron transmisión pre-sintomática ^[107].

Otros estudios no han mostrado diferencias significativas en la carga viral en pacientes asintomáticos y sintomáticos lo que indica el potencial de transmisión del virus de pacientes asintomáticos ^{[108]-[109]}.

Se cree que la transmisión se produce principalmente a través de gotitas respiratorias y contacto directo con personas infectadas, y contacto indirecto con superficies u objetos en el entorno inmediato. Estudios experimentales recientes llevado a cabo bajo condiciones altamente



controladas han demostrado la supervivencia del SARS-CoV-2 en diferentes superficies así como en aerosol. Se han descrito diferentes niveles de contaminación ambiental en salas de pacientes COVID-19 ^{[110] [111]}.

Hasta el 10% de los casos reportados en China ^[112] y hasta el 9% de los casos en Italia fueron entre trabajadores de la salud^[113].

Es probable que los brotes nosocomiales desempeñen un papel importante en la amplificación de los brotes locales, y afectan de manera desproporcionada a las poblaciones mayores y vulnerables.

Protocolo de estudio al personal de Salud en distintos sistemas de salud de referencia:

Alemania:

En Alemania se establecieron diferentes acciones a seguir según la situación del establecimiento de salud^[114]:

1. En el caso de instituciones con falta de personal de salud:
 - Aquellos que hayan estado expuestos y sean considerados de alto riesgo deben permanecer 14 días en cuarentena y, ante la presencia de síntomas, realizarse el test.
 - Aquellos que sean considerados como de bajo riesgo de exposición y no presenten síntomas, deberán trabajar con barbijo N95.
2. En el caso de instituciones donde haya falta de personal:
 - Aquellos que hayan estado expuestos y sean considerados de alto riesgo deben permanecer 7 días en cuarentena y, ante la ausencia de síntomas, puede regresar a trabajar con barbijo N95 en atención exclusivamente a pacientes con COVID-19. Si hay disponibilidad, se realiza el testeo.
 - Aquellos que sean considerados como bajo riesgo de exposición debe continuar con sus tareas con barbijo N95 y, en el caso de presentar síntomas se aísla y se realiza el testeo.

Australia:^[115]

Los profesionales de la salud y trabajadores de instituciones geriátricas no deben ir a trabajar si:

- Poseen síntomas gripales O
- Hayan regresado de viaje y posean fiebre o síntomas de infección respiratoria O
- Hayan estado en contacto sin equipo de protección personal con un paciente con infección confirmada con COVID-19 en los últimos 14 días O
- Hayan regresado de viaje de algunos de los países definidos como de "alto riesgo" en los últimos 14 días.



Los profesionales de la salud y trabajadores de instituciones geriátricas deben ser testeados si:

- Presentan fiebre ($>37,5$ °C)
- Poseen síntomas de infección respiratoria

Canadá:^[116]

1) En el caso de los trabajadores de salud que presentan síntomas leves:

- No se requiere testeo

- Pueden regresar al trabajo:

- A discreción del empleador cuando desaparezcan los síntomas
- Utilizando barbijo hasta que la sintomatología se resuelva
- Siguiendo las recomendaciones del comité de infectología de su lugar de trabajo

2) En el caso de los trabajadores de la salud que presentan fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tos o dificultad respiratoria:

- Se requiere testeo
- Si el resultado es negativo, debe regresar al trabajo:
- A discreción del empleador cuando desaparezcan los síntomas
- Utilizando barbijo hasta que la sintomatología se resuelva
- Siguiendo las recomendaciones del comité de infectología de su lugar de trabajo
- Si el resultado es positivo, debe regresar al trabajo:
- 10 días después del inicio de los síntomas
- Luego de resolver la fiebre
- Resolución de los síntomas clínicos
- Siguiendo las recomendaciones del comité de infectología de su lugar de trabajo

Experiencia local en Bariloche, Provincia de Río Negro:

En la ciudad de San Carlos de Bariloche, en la provincia de Río Negro, la aparición de un foco de transmisión en conglomerado local, afectó a trabajadores de salud, relacionados con contactos estrechos de casos confirmados relacionadas con dicho conglomerado. En este contexto se realizó el testeo de personal de enfermería, médico, auxiliar y administrativo, asintomático o con síntomas probablemente no relacionados (es decir no cumpliendo definición de caso) que hubiera estado en contacto estrecho con casos confirmados aún con bajo riesgo de exposición. Se utilizó RT-PCR real time de muestras de hisopados faríngeos y nasofaríngeos con una positividad del testeo del 0% de los casos estudiados.

Durante el período de inicio de los testeos en la ciudad de Bariloche, se realizaron 124 testeos en un período de 7 días, de los cuales 60 (55,6 % IC95% 46-64) fueron realizados en personal de salud.

Del total de los testeados (sean o no personal de salud), el 56,5% $n=61$ fue en personas asintomáticas (IC 95% 46,3-65).



De estos testeos 25,9% (n=28) fueron positivos (IC95% 17,6-35,2)
En el personal de salud asintomático testeado (n= 49) hubo un 100% de negativos.
En el personal de salud sintomático (n=27), el 44,4% (n=12) fueron positivos.
Ser personal de salud no se asoció en esta muestra con un test positivo.
Los síntomas que se asociaron con un test positivo fueron fiebre, tos y dolor de garganta.
Este ejemplo de manejo de control de foco en un caso local, ilustra que una utilización de tests más elevada puede ser necesaria para asegurar no contar con personal de salud infectado.

5. d ¿En personal de salud que asiste población vulnerable: es útil el testeo periódico?

La experiencia reciente en Asia, Europa y en nuestro país muestra que el personal de salud presenta un elevado riesgo de contagio. En Argentina, en la primera fase, muchos de los contagios del personal de salud se dieron en personas que volvían de viajes en el exterior, pero progresivamente aparecen noticias sobre contagios nosocomiales^[177]. El riesgo existe, pero se puede reducir significativamente adhiriendo a precauciones estándar+contacto+gotitas/aéreo según corresponda^[178].

Esto trae como consecuencias la disminución de la capacidad para dar respuesta a la pandemia, y puede también convertirse en una forma de amplificación del contagio en gran escala^[179]. Además de reforzar los aspectos de protección personal y entrenamiento, algunos sistemas de salud delinear estrategias diagnósticas específicas para el personal de salud.

5. e ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las diferentes estrategias de testeo para la reincorporación laboral del personal de salud luego de cuarentena?

¿Cuáles son las estrategias para volver al trabajo del personal de salud?

El CDC (Center of Disease Control) presentan preferencia por el uso de una estrategia basada en el testeo para determinar cuándo el personal de salud puede volver a trabajar en entornos de atención médica.

Agrega criterios para el retorno al trabajo para el personal de salud con COVID-19 confirmado por laboratorio que no ha tenido ningún síntoma

Se alinea con las recomendaciones para la atención de todos los casos en un sólo centro especializado en los mismos durante la pandemia.

Criterios de regreso al trabajo para profesionales de la salud con COVID-19 confirmado o sospechoso.

Use la estrategia basada en pruebas como el método preferido para determinar cuándo HCP puede volver a trabajar en entornos de atención médica:

Estrategia basada en testeo.

Excluyen del trabajo hasta la resolución de la fiebre sin el uso de medicamentos antifebriles y



mejora en los síntomas respiratorios (p. Ej., Tos, falta de aliento) y RT-PCR real time negativa para COVID-19 de al menos dos muestras de hisopado nasofaríngea consecutivas recolectadas con \geq 24 horas de diferencia (total de dos muestras negativas).

Si no se puede usar la estrategia basada en el testeo, la estrategia no basada en la prueba se puede usar para determinar cuándo el PS puede volver a trabajar en entornos de atención médica:

Estrategia no basada en testeo

Se excluye del trabajo hasta al menos 3 días (72 horas) desde la recuperación definida como la resolución de la fiebre sin el uso de medicamentos para reducir la fiebre y la mejora de los síntomas respiratorios (por ejemplo, tos, falta de aliento); y además han transcurrido al menos 7 días desde que aparecieron los primeros síntomas.

El personal de salud con COVID-19 confirmado por laboratorio que no hayan tenido ningún síntoma deben ser excluidos del trabajo hasta que hayan pasado 10 días desde la fecha de su primera prueba de diagnóstico de COVID-19 positiva, suponiendo que no hayan desarrollado síntomas posteriormente desde su prueba positiva.

Si se descartó COVID-19 y tiene un diagnóstico alternativo (p. Ej., positivo por influenza), los criterios para el regreso al trabajo deberían basarse en ese diagnóstico.

Después de regresar al trabajo, el personal de salud debe::

Usar máscara N95 en todo momento mientras esté en el centro de salud hasta que todos los síntomas se hayan resuelto por completo o hasta 14 días después del inicio de la enfermedad,

Luego de esto, el personal de salud retoma la práctica habitual de la instalación muestras dure la pandemia

Restringe además el contacto con pacientes gravemente inmunocomprometidos (por ejemplo, trasplante, hematología-oncología) hasta 14 días después del inicio de la enfermedad.

Aconseja el autocontrol de los síntomas y reevaluación de la salud laboral si los síntomas respiratorios recurren o empeoran. En Inglaterra^[120] el personal sintomático puede regresar al trabajo el día 8 después del inicio de los síntomas si se ha producido una mejoría clínica y han estado afebriles durante 2 días. Este tiempo abreviado para regresar al trabajo es menor que en población general y está relacionado con la necesidad de personal sanitario.

Si la tos es el único síntoma persistente en el día 8, pueden regresar al trabajo (se sabe que la tos post-viral persiste durante varias semanas en algunos casos).

Estrategias para mitigar la escasez de personal sanitario

Mantener la dotación de personal adecuada en las instalaciones de atención médica es esencial para proporcionar un ambiente de trabajo seguro para el personal de atención médica y la atención segura del paciente.



A medida que avanza la pandemia de COVID-19, es probable que se produzca una escasez de personal debido a exposiciones a profesionales de la salud, enfermedades o la necesidad de cuidar a los miembros de la familia en el hogar.

Las instalaciones de atención médica deben estar preparadas para la posible escasez de personal y tener planes y procesos establecidos para mitigarlas, incluidas las consideraciones para permitir que el personal de salud regrese al trabajo sin cumplir con todos los criterios de regreso al trabajo anteriores^{[121] [122]}.

Conclusiones:

1. RT-PCR real time es el método de primera línea para diagnosticar COVID-19 recomendado por la OMS y por el Ministerio de Salud de Argentina.
2. RT-PCR real time a partir de muestras tomadas de secreciones respiratorias (hisopado, aspirado traqueal, muestra de esputo y lavado bronquial) presenta una elevada especificidad para COVID-19; Aunque su sensibilidad y valor predictivo negativo son elevados, no son del 100%, por lo que un resultado negativo ante un paciente con elevada sospecha clínica y epidemiológica, debe repetirse. Las muestras de hisopado nasofaríngeo presentan menos sensibilidad que las muestras traqueo-bronquiales.

Los otros métodos diagnósticos recientemente aprobados en Argentina, principalmente los basados en detección de anticuerpos en sangre, presentan a favor su factibilidad de realizarse rápidamente y a gran escala, pero deben ser validados y podrían tener un muy importante porcentaje de falsos negativos y positivos.

3. El precio de la RT-PCR real time es variable dada la multiplicidad de oferentes y demandantes en un mercado no regulado. Recomendamos, en el contexto de pandemia, que el estado unifique la compra en escala de reactivos para RT-PCR real time y distribuya a todos los efectores autorizados para realizarlo, asegurando y monitoreando la utilización equitativa, eficiente y ajustada a las recomendaciones nacionales, reduciendo el riesgo de variabilidad clínica inadecuada.
4. Se necesita evidencia científica adicional para evaluar la precisión y confiabilidad de las pruebas diagnósticas disponibles diferentes de la RT-PCR real time. Aunque estas pruebas podrían resultar útiles, su precisión necesita validación dado el potencial de propagación de la enfermedad con cada resultado falso negativo de la prueba. Lo que debe evitarse es sobreestimar el tipo de información que las pruebas disponibles pueden proporcionar y extrapolar hallazgos más allá de lo que la evidencia respalda, lo que puede conducir a decisiones no basadas en evidencia que pueden tener efectos sociales a largo plazo[123].



Para intentar establecer qué estrategia es la más eficiente, deben tenerse en cuenta al menos los siguientes resguardos metodológicos:

- la información es abundante y en continua producción
 - las decisiones se tomarán en contextos locales sujetos a muchos factores, entre los cuales figuran la protección de la salud humana y de la actividad económica
 - implementar una estrategia para contener y mitigar la pandemia por COVID_19, con el objetivo de hacerla eficiente debe considerar diferentes criterios como:
 - vulnerabilidad de los sectores poblacionales y capacidad del sistema de captarlos
 - disponibilidad de recursos materiales y operativos
 - capacidad de respuesta del sistema de salud local para responder a posibles brotes ante un escenario de cuarentena estricta o administrada, con personas que regresen a sus actividades paulatinamente.
 - permanencia de una gobernabilidad de la crisis por las autoridades sanitarias, aún cuando se tomen medidas que luego deban ser reformuladas ante la aparición de nuevas evidencias, cambios epidemiológicos o cambios en el mercado de las tecnologías diagnósticas.
5. El personal de salud presenta un riesgo elevado de contagio y esto puede afectar la capacidad de respuesta del sector salud, así como transformarse en fuentes de contagio de rápida diseminación. El riesgo puede reducirse con equipos de protección personal adecuados y entrenamiento y monitoreo sobre su utilización efectiva. Todos los sistemas de salud plantean enfoques diferenciales para rastrear o estudiar al personal de salud sintomático. También es variable el tiempo de cuarentena indicado según los recursos humanos disponibles en cada país y en cada etapa de la pandemia.

**ANEXO 1:****Tabla: Listado de reactivos autorizados ante la ANMAT para la detección de COVID-19 (actualización al 21-04-2020) ^[124]**

IMPORTADOR	TEST	MARCA (ORIGEN)
ALTONA DIAGNOSTICS ARGENTINA	RealStar® SARS-CoV-2 RT-PCR Kit 1.0	ALTONA DIAGNOSTICS GmbH (ALEMANIA)
BECTON DICKINSON ARGENTINA SRL	VIASURE SARS-CoV-2 RealTime PCR Detection Kit	CERTEST BIOTEC (ESPAÑA)
BIOARS S.A	VIASURE SARS-CoV-2 RealTime PCR Detection Kit (Código VS-NCO206L)	CERTEST BIOTEC (ESPAÑA)
BIOARS S.A	Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection Kit v2 (Código AVCOW5)	Anatolia Diagnostics and Biotechnology Products Inc.
BIOARS S.A	STAT-NAT COVID-19 B	Sentinel CH. SpA (Italia)
BIODIAGNOSTICO S.A.	GeneFinder™ COVID-19 Plus RealAmp Kit (Código IFMR-45)	GENE FINDER (COREA)
BIOMERIEUX ARGENTINA SA	BioFire COVID-19	BioFire Defense, LLC, (USA)
BIOMERIEUX ARGENTINA SA	ARGENE® SARS-COV-2 R-GENE®	BIOMERIEUX SA (FRANCIA)
BIOSYSTEMS S.A.	1.- GENESIG® Advanced Kit 2019-nCoV - RNA dependant RNA polymerase (RdRp)	Primerdesign LTD (Reino Unido)
BIOSYSTEMS S.A.	2.- Primer design Ltd COVID-19 GENESIG® real time PCR Assay	Primerdesign LTD (Reino Unido)
INVITROGEN ARGENTINA S.A.	1.- TaqMan 2019-nCoV Assay Kit v1 (SKU A47532)	APPLIED BIOSYSTEMS (USA)
INVITROGEN ARGENTINA S.A.	2.- TaqMan 2019-nCoV Control Kit v1 (SKU A47533)	APPLIED BIOSYSTEMS (USA)
INVITROGEN ARGENTINA S.A.	TaqPath COVID-19 CE-IVD RT-PCR Kit	APPLIED BIOSYSTEMS (USA)
MONTEBIO SRL.	STANDARD M nCoV RealTime	SD Biosensor, Inc. (COREA)
OPENTRADE S.A.	PCLMD nCoV one step RT-PCR Kit	PCL, Inc. (Corea)
Productos Roche S.A.Q. e I (División Diagnóstica)	LightMix® Modular SARS-CoV (COVID19) E-gene	TIB Molbiol-Syntheselabor GmbH
Productos Roche S.A.Q. e I (División Diagnóstica)	Light Mix® Modular SARS-CoV-2 (COVID19) RdRP	TIB Molbiol-Syntheselabor GmbH
Productos Roche S.A.Q. e I (División Diagnóstica)	LightMix® Modular SARS-CoV (COVID19) N-gene	TIB Molbiol-Syntheselabor GmbH
Productos ROCHE S.A.Q. e I.	Cobas SARS-COV-2, Cobas SARS-COV-2 Control Kit	Roche Molecular Systems Inc. (USA)
ROCHEM BIOCARE Argentina S.A.	Xpert Xpress SARS-CoV-2	Cepheid (USA)
Donadas por el gobierno Chino	Real-time fluorescent RT-PCR kit for detecting 2019-nCoV	BGI Europe A/S, Dinamarca. Elaboración: China
Donadas por el gobierno Chino	Detection Kit for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) RNA (PCR-Fluorescence Probing)	DAAN Gene Co. Ltd. Of (China)



Pruebas serológicas para COVID-19

Se utilizan actualmente para la identificación de personas que pueden haber estado expuestas al virus o que se han recuperado de la infección por COVID-19, seguimiento y control de pacientes en tratamiento, y para estudios epidemiológicos.

IMPORTADOR	TEST	MARCA (ORIGEN)	METODO
BERNARDO LEW	MAGLUMI 2019-nCoV IgM (CLIA)	Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co. (China)	Inmunoensayo por quimioluminiscencia
BERNARDO LEW	MAGLUMI 2019-nCoV IgG (CLIA)	Shenzhen New industries Biomedical Engineering Co.(China)	Inmunoensayo por quimioluminiscencia
BIOARS S.A.	COVID-19 ELISA IgG (Código G1032)	Vircell, S. L. (España)	ELISA
BIOARS S.A.	COVID-19 ELISA IgM+IgA (Código MA1032)	Vircell, S. L. (España)	ELISA
BIOARS S.A.	COVID-19 VIRCLIA® IgG MONOTEST	Vircell, S. L. (España)	nmunoensayo por quimioluminiscencia
BIOARS S.A.	COVID-19 VIRCLIA® IgM+IgA MONOTEST	Vircell, S. L. (España)	Inmunoensayo por quimioluminiscencia
GEMATEC S.R.L.	MAGLUMI 2019-nCoV IgM (CLIA)	Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co. (China)	Inmunoensayo por quimioluminiscencia
GEMATEC S.R.L.	MAGLUMI 2019-nCoV IgG (CLIA)	Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co. (China)	Inmunoensayo por quimioluminiscencia
TECNOLAB S.A.	Human Anti-COVID-19 Nucleocapsid Protein (NP) IgG ELISA Kit.	MyBiosource, Inc. (USA)	ELISA
TECNOLAB S.A.	SARS-CoV-2 NP IgM ELISA Kit	MyBiosource, Inc. (USA)	ELISA

Pruebas serológicas para COVID-19 - test rápidos

Se utilizan en entornos de investigación epidemiológica y no de diagnóstico.

TEST	MARCA (ORIGEN)	METODO
2019-nCoV Ab Test (colloidal gold)	Innovita (Tangshan) Biological Technology Co., (China)	Test Rápido - Inmuncromatográfico
Diagnostic Kit for IgM/IgG Antibody to Corona Virus (nCoV-2019) (colloidal gold)	Zhuhai Livzon Diagnostics, Inc.	Test Rápido - Inmuncromatográfico

**Anexo II:****Sitios de búsqueda, motores de búsqueda y resultados:**

Base	Palabras de búsqueda	Resultados	Seleccionados
PubMed	"Mass Screening"[Mesh] AND "COVID-19 diagnostic testing"[-Supplementary Concept]	9	1
	("Health Personnel"[Mesh] AND "COVID-19"[Supplementary Concept]) AND "diagnosis"[Subheading]	20	3
	"COVID-19 diagnostic testing"[Supplementary Concept] Filtro: "humans"	127	5
	"Point-of-Care Testing"[Mesh] AND "COVID-19 diagnostic testing"[Supplementary Concept]	3	2
Epistemoni-kos	COVID-19 diagnostic testing	4 estudios en curso	0
Cochrane	"COVID-19 diagnostic testing" En sitio específico	0	0
TripDataBase	COVID-19 diagnostic testing	Revisiones sistemáticas 8	0
		Evidencia Secundaria 54	7
		Guías clínicas 96	0
		Otros 13	2
Informes OMS, OPS	COVID-19	Búsqueda manual	7

**ANEXO III.****Tabla : Productos para diagnóstico in vitro para la detección de COVID-19 aprobados en Brasil. Fuente: ANVISA (12-04-2020)^[125]**

RELAÇÃO DE PRODUTOS PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO PARA DETECÇÃO DO COVID-19							
Nome Comercial	Metodologia	Alvo	Tipos de Amostra	Empresa Detentora do Registro	Número de Registro	Validade do Registro	Consulta do Registro
Anti COVID-19 IgG/IgM Rapid Test	Imunocromatografia	IgM/IgG	Sangue, soro, plasma	LABTEST DIAGNOSTICA S/A	10009010356	Padrão	↗
SARS-CoV-2 S gene for BD Max	RT-PCR	Gene S	Swab oro e nasofaríngeo	BECTON DICKINSON INDÚSTRIAS CIRÚRGICAS LTDA	10033430795	Padrão	↗
CORONAVÍRUS IgG/IgM (COVID-19)	Imunocromatografia	IgM/IgG	Sangue, soro, plasma	EBRAM PRODUTOS LABORATORIAIS LTDA	10159820239	Padrão	↗
COVID-19 IgG/IgM BIO	Imunocromatografia	IgM/IgG	Sangue, soro, plasma	QUIBASA QUÍMICA BÁSICA LTDA	10269360322	Padrão	↗
Família cobas SARS-CoV-2	RT-PCR	Gene ORF1 SARS-CoV-2	Swab oro/nasofaríngeo	ROCHE DIAGNÓSTICA BRASIL LTDA	10287411491	Emergencial	↗
Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgA	Elisa	IgA	Soro e plasma	Euroimmun BRASIL MEDICINA DIAGNOSTICA LTDA	10338930226	Emergencial	↗
Anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA	Elisa	IgG	Soro e plasma	Euroimmun BRASIL MEDICINA DIAGNOSTICA LTDA	10338930227	Emergencial	↗
Família Kit de Detecção por PCR em Tempo Real VIASURE SARS-CoV-2	RT-PCR	Gene ORF1ab e N	Swab oro/nasofaríngeo	BIOMÉDICA EQUIPAMENTOS E SUPRIMENTOS HOSPITALARES LTDA	10355870373	Emergencial	↗
TaqPath™ COVID-19 CE-IVD RT-PCR Kit	RT-PCR	Genes ORF1ab, N, S	Swab/aspirado nasofaríngeo, lavagem broncoalveolar	LIFE TECHNOLOGIES BRASIL COMERCIO E INDUSTRIA DE PRODUTOS PARA BIOTECNOLOGIA LTDA	10358940107	Emergencial	↗
MAGLUMI IgG de 2019-nCoV (CLIA)	Imunoensaio quimioluminescente (CLIA)	IgG	Plasma / Soro	VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA	80102512430	Padrão	↗
MAGLUMI IgM de 2019-nCoV (CLIA)	Imunoensaio quimioluminescente (CLIA)	IgM	Plasma / Soro	VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA	80102512431	Padrão	↗
COVID-19 IgG/IgM test	Imunocromatografia	IgM/IgG	Sangue, soro, plasma	DPL INDUSTRIA E COMERCIO	80141430203	Emergencial	↗
TR DPP® COVID-19 IGM/IGG - Bio-Manguinhos	Imunocromatografia	IgM/IgG	Sangue, soro, plasma	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ	80142170039	Emergencial	↗
Kit MOLECULAR SARS-CoV2 (E/P1) - Bio-Manguinhos	RT-PCR	Rp, E, P1	Aspirado nasofaríngeo / swab triplo combinado	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ	80142170040	Emergencial	↗
Família Abbott RealTime SARS-CoV-2 EUA	RT-PCR	RdRp e N	Swab oro/nasofaríngeo	ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL	80146502250	Emergencial	↗
COVID-19 IgG/IgM	Imunocromatografia	IgM/IgG	Sangue, soro, plasma	Cepalab Laboratorios	80258020106	Padrão	↗
SARS-COV-2 RT-PCR KIT	RT-PCR	Genes N, E	Aspirado/secreção nasofaríngea, escarro, lavado bronquico	VIRION DIAGNOSTICA	80263710085	Padrão	↗
FAMÍLIA KIT XGEN MASTER COVID-19 - Kit Master para Detecção do Coronavírus SARS-CoV-2	RT-PCR	Gene ORF1ab e N	Swab oro/nasofaríngeo	MOBIUS LIFE SCIENCE INDÚSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA	80502070088	Emergencial	↗



Teste Rápido OnSite™ COVID-19 IgG/IgM	Imunocromatografía	IgM/IgG	Sangre, soro, plasma	Bio Advance Diagnosticos Ltda	8052490071	Padrão	🔗
DPP® COVID-19 IgM/IgG System	Imunocromatografía	IgM/IgG	Sangre, soro, plasma	ORANGLIFE COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA	80535240052	Emergencial	🔗
One Step COVID-2019 Test	Imunocromatografía	IgM/IgG	Sangre, soro, plasma	CELER BIOTECNOLOGIA S/A	80537410048	Padrão	🔗
MedTeste Coronavirus (COVID-19) IgG/IgM (TESTE RÁPIDO)	Imunocromatografía	IgM/IgG	Sangre, soro, plasma	MEDLEVENSOHN COMÉRCIO E REPRESENTAÇÕES DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA	80560310056	Padrão	🔗
CORONAVIRUS RAPID TEST	Imunocromatografía	IgM/IgG	Sangre, soro, plasma	DIAGNÓSTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA - ME	80638720148	Padrão	🔗
ECO F COVID-19 Ag	Imunocromatografía	Ag	Swab oro/nasofarigeo	Eco Diagnostica Ltda	80954880131	Padrão	🔗
COVID-19 IgG/IgM ECO Teste	Imunocromatografía	IgM/IgG	Sangre, soro, plasma	Eco Diagnostica Ltda	80954880132	Padrão	🔗
COVID-19 Ag ECO Teste	Imunocromatografía	Ag	Swab oro/nasofarigeo	Eco Diagnostica Ltda	80954880133	Padrão	🔗
Xpert Xpress SARS-CoV-2	RT-PCR	Genes E, N2	Swab nasofarigeo e lavado/aspirado nasal	Cepheid Brasil Importação, Exportação e Comércio de Produtos de Diagnósticos Ltda	81062710038	Emergencial	🔗
Família Teste Rápido em Cassete 2019-nCoV IgG/IgM (sangre total/soro/plasma)	Imunocromatografía	IgM/IgG	Sangre, soro, plasma	QR Consulting, Importação e Distribuição de Produtos Médicos Ltda	81325990117	Emergencial	🔗
Família COVID-19 IgG/IgM Teste Rápido (Sangre total/ Soro/Plasma)	Imunocromatografía	IgM/IgG	Sangre, soro, plasma	QR Consulting, Importação e Distribuição de Produtos Médicos Ltda	81325990118	Emergencial	🔗
LUMIRATEX COVID-19 (IgG/IgM)	Imunocromatografía	IgM/IgG	Sangre, soro, plasma	LUMIRADIX HEALTHCARE LTDA	81327670112	Padrão	🔗
COVID-19 IgG/IgM LF	Imunocromatografía	IgM/IgG	Sangre, soro, plasma	ADVAGEN BIOTECH LTDA	81472060020	Emergencial	🔗
COVID-19 Real-Time PCR Kit	RT-PCR	Genes ORF1ab, N	Fezes, swab nasofarigeo	BRAZIL 3 BUSINESS PARTICIPAÇÕES LTDA me	81491640001	Emergencial	🔗
Smart Test Covid-19 Vytra	Imunocromatografía	IgM/IgG	Sangre, soro, plasma	VYTTRA DIAGNOSTICOS IMPORTACAO E EXPORTACAO S.A	81692610175	Padrão	🔗



- [1] Prudent use of SARS-CoV-2 antibody testing: Avoiding false assumptions, ECRI. Disponible en: https://assets.ecri.org/PDF/COVID-19-Resource-Center/COVID-19-Clinical-Care/COVID-Position-Paper_Antibody-Testing.pdf
- [2] WHO Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. Disponible en www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en
- [3] Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, Kim BT, Kim SJ. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020 ; 30(3): 313~324
- [4] Chen Y, Chan KH, Kang Y, Chen H, Luk HK, Poon RW, et al. 2015. A sensitive and specific antigen detection assay for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg. Microbes Infect.* 4: e26.
- [5] Meyer B, Drosten C, Muller MA. 2014. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res.* 194: 175-183.
- [6] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. 2020. A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 382: 727-733.
- [7] Global Initiative on Sharing All Influenza Data -GISAD. Disponible en: <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app/>
- [8] Coronavirus-2: A Narrative Review Matthew P. Cheng, MDCM; Jesse Papenburg, MD, MSc; Michaël Desjardins, MD; Sanjat Kanjilal, MD, MPH; Caroline Quach, MD, MSc; Michael Libman, MD; Sabine Dittrich, PhD; Cedric P. Yansouni, MD *Ann Intern Med.* 2020.
- [9] Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, et al. Complexity of the basic reproduction number (R0). *Emerg Infect Dis.* 2019;25:1-4. [PMID: 30560777] doi:10.3201/eid2501.171901
- [10] Cheng MP, Lee TC, Han DHS, et al. Generating randomized trial evidence to optimize treatment in the COVID-19 pandemic. *CMAJ.* 2020. doi: 10.1503/cmaj.200438.
- [11] Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat Biotechnol.* 2020. [PMID: 32203294] doi:10.1038/d41587-020-00010-2
- [12] Korean Society of Infectious Diseases. Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e112. [PMID: 32174069] doi:10.3346/jkms.2020.35.e112
- [13] Lee VJ, Chiew CJ, Khong WX. Interrupting transmission of COVID-19: lessons from containment efforts in Singapore. *J Travel Med.* 2020. [PMID: 32167146] doi:10.1093/jtm/taaa039
- [14] Wang CJ, Ng CY, Brook RH. Response to COVID-19 in Taiwan: big data analytics, new technology, and proactive testing. *JAMA.* 2020. [PMID: 32125371] doi:10.1001/jama.2020.3151
- [15] Webb GF, Blaser MJ, Zhu H, et al. Critical role of nosocomial transmission in the Toronto SARS outbreak. *Math Biosci Eng.* 2004;1:1-13. [PMID: 20369956]
- [16] Wong T, Wallington T, McDonald LC, et al. Late recognition of SARS in nosocomial outbreak, Toronto. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:322-5. [PMID: 15752456]



- [17] Diario Infobae 18 de abril 2020. Disponible en <https://www.infobae.com/sociedad/2020/04/19/coronavirus-en-argentina-ya-son-431-los-profesionales-de-la-salud-infectados/>
- [18] Michael J. Loeffelholz & Yi-Wei Tang (2020) Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art, *Emerging Microbes & Infections*, 9:1, 747-756, DOI: 10.1080/22221751.2020.1745095
- [19] Chen Y, Chan KH, Hong C, et al. A highly specific rapid antigen detection assay for on-site diagnosis of MERS. *J Infect.* 2016;73(1):82–84. doi:10.1016/j.jinf. 2016.1004.1014.
- [20] Lau SK, Woo PC, Wong BH, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in SARS patients by enzymelinked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 2004;42(7):2884–2889. doi:2810.1128/JCM.2842.2887.2884-2889.2004.
- [21] Sastre P, Dijkman R, Camunas A, et al. Differentiation between human coronaviruses NL63 and 229E using a novel double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay based on specific monoclonal antibodies. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(1):113–118. doi:110.1128/CVI.00355-00310.
- [22] Liu IJ, Chen PJ, Yeh SH, et al. Immunofluorescence assay for detection of the nucleocapsid antigen of the severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus in cells derived from throat wash samples of patients with SARS. *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2444–2448. doi:2410.1128/JCM.2443.2445.2444-2448.2005.
- [23] Sizun J, Arbour N, Talbot PJ. Comparison of immunofluorescence with monoclonal antibodies and RT-PCR for the detection of human coronaviruses 229E and OC43 in cell culture. *J Virol Methods.* 1998;72(2):145–152. doi:110.1016/s0166-0934(1098)00013-00015.
- [24] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1953–1966. doi:1910.1056/NEJMoa030781.
- [25] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814–1820. doi:1810.1056/NEJMoa1211721.
- [26] Hamre D, Kindig DA, Mann J. Growth and intracellular development of a new respiratory virus. *J Virol.* 1967;1(4):810–816.
- [27] Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J.* 1965;1(5448):1467–1470.
- [28] Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003;361(9366):1319–1325. doi:1310.1016/s0140-6736(1303)13077-13072.
- [29] Chan CM, Tse H, Wong SS, et al. Examination of seroprevalence of coronavirus HKU1 infection with S protein-based ELISA and neutralization assay against viral spike pseudotyped virus. *J Clin Virol.* 2009;45(1):54–60. doi:10.1016/j.jcv.2009.1002.1011.
- [30] Shao X, Guo X, Esper F, et al. Seroepidemiology of group I human coronaviruses in children. *J Clin Virol.* 2007;40(3):207–213. doi:210.1016/j.jcv.2007.1008.1007.
- [31] Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386–389. doi:310.1080/22221751.22222020.21729071.



- [32] Zlateva KT, Coenjaerts FE, Crusio KM, et al. No novel coronaviruses identified in a large collection of human nasopharyngeal specimens using family-wide CODEHOP-based primers. *Arch Virol.* 2013;158(1):251–255. doi:210.1007/s00705-00012-01487-00704.
- [33] Kuypers J, Martin ET, Heugel J, et al. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics.* 2007;119(1):e70–e76. doi:10.1542/peds.2006-1406.
- [34] Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol.* 2005;79(2):884–895. doi:810.1128/JVI.1179.1122.1884-1895.2005.
- [35] Chan JF, Choi GK, Tsang AK, et al. Development and evaluation of novel real-time reverse transcription-PCR assays with Locked nucleic acid probes targeting leader sequences of human-pathogenic coronaviruses. *J Clin Microbiol.* 2015;53(8):2722–2726. doi:2710.1128/JCM.01224-01215.
- [36] Dare RK, Fry AM, Chittaganpitch M, et al. Human coronavirus infections in rural Thailand: a comprehensive study using real-time reverse-transcription polymerase chain reaction assays. *J Infect Dis.* 2007;196(9):1321–1328. doi:1310.1086/521308.
- [37] Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol.* 2010;48(8):2940–2947. doi:2910.1128/JCM.00636-00610.
- [38] Babady NE, England MR, Jurcic Smith KL, et al. Multicenter evaluation of the ePlex respiratory pathogen panel for the detection of viral and bacterial respiratory tract pathogens in nasopharyngeal swabs. *J Clin Microbiol.* 2018;56(2). doi:01610.01128/JCM.01658-01617
- [39] Babady NE, Mead P, Stiles J, et al. Comparison of the Luminex xTAG RVP fast assay and the Idaho Technology FilmArray RP assay for detection of respiratory viruses in pediatric patients at a cancer hospital. *J Clin Microbiol.* 2012;50(7):2282–2288. doi:2210.1128/JCM.06186-06111.
- [40] Tang YW, Gonsalves S, Sun JY, et al. Clinical evaluation of the Luminex NxTAG respiratory pathogen panel. *J Clin Microbiol.* 2016;54(7):1912–1914. doi:1910.1128/JCM.00482-00416.
- [41] Kozel TR, Burnham-Marusich AR. Point-of-care testing for infectious diseases: past, present, and future. *J Clin Microbiol.* 2017;55(8):2313–2320. doi:2310.1128/JCM.00476-00417.
- [42] Beal SG, Posa M, Gaffar M, et al. Performance and impact of a CLIA-waived, point-of-care respiratory PCR Panel in a pediatric clinic. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(3):188–191. doi:110.1097/INF.0000000000002544.
- [43] Listado de reactivos autorizados ante la ANMAT para la detección de COVID-19 <https://www.argentina.gob.ar/noticias/reactivos-para-deteccion-covid-19>
- [44] WHO Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. Disponible en www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en
- [45] Técnicas y sistemas de diagnóstico para COVID-19: clasificación, características, ventajas y limitaciones Disponible en: <http://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/TecnicasDiagnosticoCOVID19-ICN2.pdf>



- [46] WHO. Disponible en www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en
- [47] Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. 2020. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 395:470-473.
- [48] Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 25. 25(3).doi: 10.2807/1560-7917.
- [49] WHO Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>. Accessed 02 Mar. 2020.
- [50] Ministerio de Salud de Colombia. ASIF-13. Documento de Soporte. Abril 2020. LINEAMIENTOS PARA EL USO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE SARS-COV-2 (COVID-19) EN COLOMBIA <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS21.pdf>
- [51] Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, Bleicker T, Brunink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders D, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MPG, Drosten C, (2020) Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RTPCR. *Euro Surveill*;doi: 10.2807/1560-7917. ES.2020.25.3.2000045
- [52] Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, Ng DYM, Wan CKC, Yang P, Wang Q, Peiris M, Poon LLM, (2020) Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem*; doi: 10.1093/clinchem/hvaa029
- [53] Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, Ma S, Chen X, Long B, Si G, Yu H, Jiang L, Yang X, Shi Y, Yang Z, (2020) Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis*;doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.050
- [54] Yam WC, Chan KH, Poon LL, Guan Y, Yuen KY, Seto WH, Peiris JS, (2003) Evaluation of reverse transcription-PCR assays for rapid diagnosis of severe acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus. *J Clin Microbiol* 41: 4521-4524
- [55] Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L, (2020) Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*;doi: 10.1148/radiol.2020200642
- [56] Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, Li Q, Gu S, Xu T, Li Y, Lu B, Zhan Q, (2020) Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis*;doi: 10.3201/eid2606.200299
- [57] Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Waleed Alhazzani et al. ccmjournal.org.
- [58] Chan PK, To WK, Ng KC, Lam RK, Ng TK, Chan RC, Wu A, Yu WC, Lee N, Hui DS, Lai ST, Hon EK, Li CK, Sung JJ, Tam JS, (2004) Laboratory diagnosis of SARS. *Emerg Infect Dis* 10: 825-831
- [59] Junxiong Pang et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 623; doi:10.3390/jcm9030623



- [60] Corman, V.M.; Landt, O.; Kaiser, M.; Molenkamp, R.; Meijer, A.; Chu, D.K.; Bleicker, T.; Brünink, S.; Schneider, J.; Schmidt, M.L.; et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-ncov) by real-time rt-pcr. *Eurosurveillance* 2020, 25, 2000045.
- [61] Brasil. Anvisa. http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/WvKKx2fhdjM2/content/prioridade-de-analise-em-situacoes-de-aumento-da-seguranca-de-uso-dos-produt-1/33912?redirect=/produtos-para-a-saude&inheritRedirect=true
- [62] ANVISA. Brasil. 12-4-20. http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/WvKKx2fhdjM2/content/prioridade-de-analise-em-situacoes-de-aumento-da-seguranca-de-uso-dos-produt-1/33912?redirect=/produtos-para-a-saude&inheritRedirect=true
- [63] WHO. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
- [64] FDA. USA. 21 march 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-first-emergency-use-authorization-point-care-diagnostic>
- [65] Australian Governmet. Public Health Laboratory Network (PHLN). 22 March 2020 <https://www.health.gov.au/resources/publications/phln-statement-on-point-of-care-serology-testing-for-sars-cov-2-the-virus-that-causes-covid-19>
- [66] Ministerio de Salud de Colombia. ASIF-13. Documento de Soporte. Abril 2020. LINEAMIENTOS PARA EL USO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE SARS-COV-2 (COVID-19) EN COLOMBIA <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS21.pdf>
- [67] OMS. Comunicación de prensa 3 de marzo 2020. La escasez de equipos de protección personal pone en peligro al personal sanitario en todo el mundo. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/detail/03-03-2020-shortage-of-personal-protective-equipment-endangering-health-workers-worldwide>
- [68] Our World in Data. To understand the global pandemic, we need global testing – the Our World in Data COVID-19 Testing dataset. Disponible en <https://ourworldindata.org/covid-testing>
- [69] Ministerio de Salud de la Nación. Argentina.gob.ar. Año 2020. Extraído de :<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/medidas-gobierno>
- [70] Redacción Médica. España. Disponible en 16 de abril 2020 <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/coronavirus-oms-apela-al-test-test-test-para-evitar-muertes-en-ninos-5431>
- [71] Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19, OMS. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf
- [72] Ministerio de Salud de la Republica Argentina. Actualización de definición de caso sospechoso. 16 de abril de 2020. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/noticias/ministerio-de-salud-actualizo-la-definicion-de-caso-sospechoso-de-covid-19>
- [73] MSAL NACION REPORTE DIARIO MATUTINO NRO 71 SITUACIÓN DE COVID-19 EN ARGENTINA. 19 de abril 2020.
- [74] Entrevista Dra. Carla Vizzoti. Diario La Nación abril 2020. <https://www.lanacion.com.ar/politica/coronavirus-todo-tiempo-analizamos-si-hay-testear-nid2355009>



[75] Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. JAMA. Published online April 10.

[76] Patient Treatment & Management, Republic of Korea, Coronavirus Disease-19, Republic of Korea. Año 2020. Extraído de:
http://ncov.mohw.go.kr/en/baroView.do?brdId=11&brdGubun=112&dataGubun=&ncvContSeq=&contSeq=&board_id=&gubun=

[77] Lineamientos del instituto Robert Koch https://www.rki.de/SharedDocs/Bilder/InfAZ/neuartiges_Coronavirus/Grafik_CT_HCW.jpg?__blob=poster&v=2

[78] Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19, OMS. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf

[79] COVID-19: rapid tests for use in community pharmacies or at home. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-rapid-tests-for-use-in-community-pharmacies-or-at-home/covid-19-rapid-tests-for-use-in-community-pharmacies-or-at-home>

[80] FAQ - Covid-19, domande e risposte, Ministero della salute. Disponible en: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=228#7>

[81] Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>

[82] Ministry of health, Singapore. Disponible en: <https://www.moh.gov.sg/covid-19/faqs>

[83] Ministério da Saúde, Brasil. Disponible en: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#diagnostico>

[84] Mizumoto Kenji, Kagaya Katsushi, Zarebski Alexander, Chowell Gerardo. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill. 2020;25(10):pii=2000180. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>

[85] N Imai, KAM Gaythorpe, S Abbott et al. Adoption and impact of non-pharmaceutical interventions for COVID-19. Wellcome Open Research, 02-04-2020; 5:59. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15808.1>

[86] R Verity, LC Okell, I Dorigatti et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infectious Diseases, 30-03-2020; in press. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)

[87] Kroon FP, Weiland HT, van Loon AM, van Furth R. Abortive and subclinical poliomyelitis in a family during the 1992 epidemic in The Netherlands. Clin Infect Dis. 1995;20(2):454-6. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.2.454> PMID: 7742455 6.

[88] Mbabazi WB, Nanyunja M, Makumbi I, Braka F, Baliraine FN, Kisakye A, et al. Achieving measles control: lessons from the 2002-06 measles control strategy for Uganda. Health Policy Plan. 2009;24(4):261-9. <https://doi.org/10.1093/heapol/czp008> PMID: 19282484 7.

[89] Smallman-Raynor MR, Cliff AD, editors. Poliomyelitis: Emergence to Eradication. New York: Oxford University Press; 2006;32.



- [90] Miura F, Matsuyama R, Nishiura H. Estimating the Asymptomatic Ratio of Norovirus Infection During Foodborne Outbreaks With Laboratory Testing in Japan. *J Epidemiol.* 2018;28(9):382-7. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20170040> PMID: 29607886 9.
- [91] Mizumoto K, Kobayashi T, Chowell G. Transmission potential of modified measles during an outbreak, Japan, March–May 2018. *Euro Surveill.* 2018;23(24). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.24.1800239> PMID: 29921344
- [92] Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145-51. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003> PMID: 32064853
- [93] Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;41(2):NEJMc2001899. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001899> PMID: 32069388
- [94] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
- [95] Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:377–381. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>
- [96] Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, Jung S-Mok, Hayashi K, Kinoshita R, Yang Y, Yuan B, Akhmetzhanov AR, Linton NM, Miyama T, Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19), *International Journal of Infectious Diseases* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>
- [97] Hsieh Y, Tsai C, Lin C, et al. Asymptomatic ratio for seasonal H1N1 influenza infection among schoolchildren in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2014;14: 80. doi: 10.1186/1471-2334-14-80.
- [98] Mizumoto Kenji , Kagaya Katsushi , Zarebski Alexander , Chowell Gerardo . Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10):pii=2000180. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- [99] Alta de caso de COVID-19, Ministerio de Salud de Argentina. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/alta>
- [100] Ministerio de Salud de la Republica Argentina. Actualización de definición de caso sospechoso. 16 de abril de 2020. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/noticias/ministerio-de-salud-actualizo-la-definicion-de-caso-sospechoso-de-covid-19>
- [101] Autoridades anuncian uso de test de anticuerpos de COVID-19 en trabajadores de la salud, Ministerio de Salud de Chile. Disponible en: <https://www.minsal.cl/autoridades-anuncian-uso-de-test-de-anticuerpos-de-covid-19-en-trabajadores-de-la-salud/>
- [102] Operational Considerations for the Identification of Healthcare Workers and Inpatients with Suspected COVID-19 in non-US Healthcare Settings <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/guidance-identify-hcw-patients.html>



[103] COVID-19: management of exposed healthcare workers and patients in hospital settings
<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-management-of-exposed-healthcare-workers-and-patients-in-hospital-settings/covid-19-management-of-exposed-healthcare-workers-and-patients-in-hospital-settings#staff-exposures>

[104] https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_Personal_sanitario_COVID-19.pdf

[105] Chinese Center for Disease Control and Prevention. Epidemic update and risk assessment of 2019 novel coronavirus. Beijing: CCDC; 2020. Available from: <http://www.chinacdc.cn/yyrdgz/202001/P020200128523354919292.pdf>.

[106] Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(5).

[107] Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(6).

[108] Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptom onset data. *medRxiv*. 2020:2020.03.05.20031815.

[109] Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *Journal of Medical Virology*.n/a(n/a).

[110] 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. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(12):1177-9.

[111] Cereda D, Tirani M, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, Poletti P, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy 2020. Available from: <https://arxiv.org/abs/2003.09320v1>.

[112] World Health Organization (WHO). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Geneva: WHO; 2020 [accessed 27 March 2020]. Available from: <https://www.who.int/publicationsdetail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.

[113] Istituto superiore di sanità. Sorveglianza integrata COVID-19 in Italia: Aggiornamento 22 marzo 2020. Rome: Istituto superiore di sanità; 2020. Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_22marzo%20ITA.pdf

[114] Manejo de personal de salud ante exposición a paciente sospechoso de COVID-19. Disponible en: https://www.rki.de/SharedDocs/Bilder/InfAZ/neuartiges_Coronavirus/Grafik_CT_HCW.jpg?__blob=poster&v=2

[115] Information on work attendance and testing for health and residential aged care workers. Disponible en: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/03/coronavirus-covid-19-information-on-work-attendance-and-testing-for-health-and-residential-aged-care-workers.pdf>

[116] Testing and case management for healthcare workers, CDC. Disponible en: <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/testing-and-case-management-for-healthcare-workers>

[117] Diario BAE. Disponible en <https://www.baenegocios.com/sociedad/Un-14-de-los-infectados-de-Covid-19-corresponde-al-personal-de-salud-2020041>



[118] Informes de ETS sobre barbijos, mamelucos y máscaras faciales de RedArets. Disponibles en www.redarets.com.ar

[119] Disponible en <https://www.straitstimes.com/world/europe/nearly-17000-italian-health-workers-infected-with-virus-study>

[120] COVID-19: management of exposed healthcare workers and patients in hospital settings
<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-management-of-exposed-healthcare-workers-and-patients-in-hospital-settings/covid-19-management-of-exposed-healthcare-workers-and-patients-in-hospital-settings#staff-exposures>

[121] Manejo de personal de salud ante exposición a paciente sospechoso de COVID-19. Disponible en: https://www.rki.de/SharedDocs/Bilder/InfAZ/neuartiges_Coronavirus/Grafik_CT_HCW.jpg?__blob=poster&v=2

[122] Interim Operational Considerations for Public Health Management of Healthcare Workers Exposed to or Infected with COVID-19: non-US Healthcare Settings. Center of disease control. USA. 2020. Extraído de: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/public-health-management-hcw-exposed.html>

[123] Prudent use of SARS-CoV-2 antibody testing: Avoiding false assumptions, ECRI. Disponible en: https://assets.ecri.org/PDF/COVID-19-Resource-Center/COVID-19-Clinical-Care/COVID-Position-Paper_Antibody-Testing.pdf

[124] Listado de reactivos autorizados ante la ANMAT para la detección de COVID-19 <https://www.argentina.gob.ar/noticias/reactivos-covid-19>

[125] Brasil. Anvisa. http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/WvKKx2fhdjM2/content/prioridade-de-analise-em-situacoes-de-aumento-da-seguranca-de-uso-dos-produt-1/33912?redirect=/produtos-para-a-saude&inheritRedirect=true



RedARETS

Red Argentina
Pública de Evaluación
de **Tecnologías Sanitarias**