

Brote de SARS-CoV-2: diagnóstico, prevención de la infección y percepción pública

The SARS-CoV-2 outbreak: diagnosis, infection prevention, and public perception

► Wang P, Anderson N, Pan Y, Poon L, Charlton C, Zelyas N, Persing D, Rhoads D, Babcock H

Moderadores: Ping Wang^{a*}, Neil Anderson^b

Expertos: Yang Pan^c, Leo Poon^d, Carmen Charlton^e, Nathan Zelyas^f, David Persing^g, Daniel Rhoads^h, Hilary Babcockⁱ

^a Sistema de Salud de la Universidad de Pennsylvania, Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, Escuela de Medicina Perelman, Universidad de Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, Estados Unidos.

^b Departamento de Patología e Inmunología, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St. Louis, Missouri, Estados Unidos.

^c Profesor Asociado de Investigación, Instituto de Control de Enfermedades Infecciosas y Endémicas, Centro de Beijing para el Control y Prevención de Enfermedades. Beijing, China.

^d Profesor, Escuela de Salud Pública, Universidad de Hong Kong, Hong Kong.

^e Microbiólogo clínico, Laboratorio de Salud Pública (ProvLab), Hospital de la Universidad de Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá.

^f Microbiólogo médico, Laboratorio Provincial de Salud Pública (ProvLab). Director del Programa, Programa de Residencia de Microbiología Médica, Universidad de Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá.

^g Vicepresidente Ejecutivo y Director Médico y de Tecnología, Cepheid, Sunnyvale, California, Estados Unidos.

^h Director de Microbiología, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio, Estados Unidos.

ⁱ Profesor de Medicina, Enfermedades Infecciosas, Director Médico, Consorcio BJC de Prevención de Infecciones y Epidemiología, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St Louis, Missouri, Estados Unidos.

* **La correspondencia debe ser dirigida a este autor a:** University of Pennsylvania Health System, and the Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA. Fax: 215-662-7529; correo electrónico: ping.wang2@pennmedicine.upenn.edu.

Traducción: Dr. Diego Lucero. Lipoprotein Metabolism Laboratory. Translational Vascular Medicine Branch. National Heart, Lung, Blood Institute. National Institutes of Health. Bethesda, Maryland, Estados Unidos.

Este artículo ha sido traducido con el permiso de la AACC. La AACC no es responsable de la exactitud de la traducción. Las opiniones expresadas son las de los autores y no necesariamente de la AACC o de la Revista. Tomado de *Clin Chem* 2020 May; 66 (5): 644-51, con el permiso del editor. Derechos de autor original © Asociación Americana de Química Clínica, Inc, 2020. Al citar este artículo, por favor recurra a la fuente original de publicación en la revista *Clinical Chemistry*.

A finales de 2019 y principios de 2020, surgió un brote de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, en China. Los casos fueron causados por un nuevo coronavirus beta, que posteriormente fue nombrado SARS-CoV-2 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde entonces, el virus se ha extendido en China y en otras regiones del mundo, ha infectado a más de 88.000 personas y ha causado cerca de 3.000 muertes hasta el 1 de marzo de 2020. Más de 50 millones de personas permanecen en cuarentena en este momento. Científicos y médicos de todo el mundo están trabajando rápidamente para combatir la COVID-19, enfermedad respiratoria causada por este virus. En particular, los *tests* diagnósticos han tenido un rápido desarrollo en muchos países y un papel importante en el diagnóstico, monitoreo, vigilancia y control de la infección. A partir del 29 de febrero de 2020 se permitió el desarrollo y utilización de pruebas moleculares en los laboratorios de alta complejidad del sistema *Clinical Laboratory Improvement Amendments*,

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

previo a su aprobación de emergencia por parte de la FDA de los Estados Unidos. Aunque la epidemia está evolucionando rápidamente, se han aprendido muchas lecciones valiosas, pero aún quedan muchas preguntas por responder. Aquí hemos invitado a múltiples expertos de laboratorios clínicos de todo el mundo, laboratorios de salud pública, de control de infecciones y de la industria del diagnóstico, para compartir sus puntos de vista sobre el diagnóstico, control de la infección y la percepción pública del SARS-CoV-2.

¿Qué deben saber los médicos clínicos sobre los tests disponibles para la detección de SARS-CoV-2? ¿Qué se sabe sobre el rendimiento de esos tests? ¿Pueden las pruebas detectar el virus en períodos de incubación o recuperación?

Yang Pan. Los dos tipos de métodos tradicionales para evidenciar la presencia de patógenos son la detección de ácidos nucleicos y las pruebas serológicas.



SARS-CoV-2 no es una excepción. Entre todos los métodos disponibles, los de detección de ácidos nucleicos juegan un papel fundamental en la respuesta de salud pública al SARS-CoV-2. Es el método más sensible, que a su vez combina alta especificidad y alta eficiencia. Las pruebas disponibles tienen un límite de detección que alcanza las 10^2 copias/mL, y las reacciones inespecíficas son raras con las configuraciones actuales. Sin embargo, la evaluación rigurosa del rendimiento analítico de la detección de material genético en el análisis de SARS-CoV-2 sigue siendo altamente necesaria y depende de la disponibilidad de paneles de controles adecuados que contengan muestras clínicas con diferentes cargas virales. Además, las pruebas serológicas tradicionales para IgM, IgG o antígenos virales específicos, tales como ELISA, inmunoensayos quimiolumiscentes (CLIA) y las pruebas serológicas rápidas no deben ser desatendidas. Hasta cierto punto, estos ensayos podrían ayudar en la diferenciación clínica de infecciones ante resultados negativos en los análisis de detección de material genético. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de los ensayos serológicos no es tan clara como en los ensayos de detección de material genético. Debe ponerse mayor énfasis para evaluar estos ensayos.

Leo Poon. Mi preocupación es si los ensayos se evalúan adecuadamente. Actualmente hay ensayos que no han sido correctamente validados y esto deriva en resul-

tados falsamente negativos. Al considerar el manejo de los ensayos, recomiendo revisar las múltiples guías descriptas por la OMS (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>), que fueron usadas ampliamente en las fases tempranas del brote.



Teniendo en cuenta la dinámica viral, una creciente cantidad de estudios indican que la carga viral alcanza su pico máximo en la primera semana de aparición de la enfermedad. El ARN viral puede ser detectado en pacientes en la segunda semana de inicio de la enfermedad, pero la carga viral es baja. Hay casos asintomáticos y casos recuperados con RT-PCR positiva documentada.

Carmen Charlton y Nathan Zelyas. Los ensayos utilizados en muchos laboratorios de Canadá y también en otros países son ensayos de PCR en tiempo real dirigidos a dos regiones de amplificación diferentes: los genes E (proteína de envoltura) y RdRp (ARN polimerasa dependiente de ARN).

Al comienzo del brote, todas las provincias canadienses enviaban sus muestras tanto positivas como negativas al Laboratorio Nacional de Microbiología para su confirmación. Sin embargo, a medida que el volumen de ensayos aumentó y debido a que todas las pruebas realizadas en paralelo eran concordantes con los resultados del Laboratorio Nacional de Microbiología, se suspendió el envío de muestras negativas desde aquellas provincias que tuviesen un volumen de pruebas suficientemente alto. Esto es similar a lo que se ha hecho en la Unión Europea, donde las muestras positivas pueden ser enviadas para su confirmación a cualquiera de los Laboratorios Expertos Europeos.



El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos diseñó otro método. Se trata también de un ensayo de PCR en tiempo real que utiliza tres regiones de amplificación diferentes: la NS3 fue diseñada para la detección universal de coronavirus similares al SARS, mientras que las regiones N1 y N2 son específicas para el SARS-CoV-2.

Los ensayos han sido validados en todas las características de desempeño (incluyendo sensibilidad y especificidad); sin embargo, algunas validaciones se han realizado añadiendo secuencias sintéticas a muestras respiratorias. Estas pruebas de tipo “siembra y recuperación” son comunes para realizar validaciones cuando los controles positivos verdaderos son poco frecuentes (por ejemplo, América del Norte) o no se encuentran disponibles comercialmente.

Se han calculado la sensibilidad y especificidad analíticas para cada ensayo, pero debido al número relativamente bajo de casos humanos positivos que hasta ahora se han detectado en América del Norte, aún hay pocos datos para determinar la sensibilidad y especificidad diagnóstica.

En general, las cargas virales respiratorias alcanzan su punto máximo 2 días después del inicio de los síntomas y, por lo tanto, se recomienda la recolección de muestras lo más cerca posible al momento de inicio de los síntomas. Por ejemplo, para el metapneumovirus humano, los métodos de detección de material genético son positivos en casi el 60% de los casos en los primeros 2 días, mientras que se detecta solo un 19% al superar los 4 días después del inicio de los síntomas.

Las demoras en la recolección de muestras pueden dar resultados falsamente negativos para virus respiratorios en general y el tiempo del pico viral promedio varía según el virus, la gravedad de los síntomas y el estado inmune del individuo afectado. Esto sugiere que se necesitarán mayores esfuerzos para determinar el momento exacto del pico viral medio para el virus SARS-CoV-2.

Al igual que otros virus respiratorios, la capacidad del ensayo para detectar el coronavirus dependerá en gran medida de la recolección de la muestra. Si un hisopo no se inserta correctamente en el espacio nasofaríngeo y solo llega hasta las fosas nasales, es probable que se produzca un resultado falsamente negativo, incluso si el paciente está infectado con SARS-CoV-2. Recomendamos enfatizar a los trabajadores de la salud sobre la importancia de una recolección adecuada de la muestra, porque si la muestra no se recolecta de un área donde es probable que se encuentre el virus, éste no será detectado independientemente de cuán bueno sea el método que se utilice.

Aún no se ha determinado el tipo de muestra óptimo para la detección de SARS-CoV-2. Un estudio no revisado por pares mostró que el esputo podría ser el mejor tipo de muestra no invasiva en comparación con los hisopados nasales y faríngeos, aunque se necesitan estudios adicionales para confirmar cuál es el mejor tipo de muestra en el contexto de la sintomatología clínica (síntomas del tracto respiratorio inferior respecto del superior) y el momento de la recolección de la muestra.

Daniel Rhoads. Los métodos para detectar el SARS-CoV-2 han sido desarrollados después de la reciente aparición de la infección; en este corto tiempo han sido pocos los estudios que describieron certeramente la precisión de estos métodos en muestras clínicas. Es notable la rapidez con la que el genoma del virus ha sido secuenciado y publicado. El informe temprano de la secuencia del virus permitió que los fabricantes de *kits* para la detección de coronavirus aprobados por la FDA pudieran reconocer e informar rápidamente que sus ensayos parecían no detectar SARS-CoV-2 de acuerdo con pruebas *in silico*.



David Persing. Hay muy pocos datos publicados sobre las características de rendimiento clínico. Probablemente ninguna modalidad de diagnóstico sea perfecta. Es posible que los hallazgos radiológicos, incluso si son característicos, se limiten a etapas tardías de la enfermedad y que los ensayos de detección de material genético sean falsamente negativos al principio, especialmente si se aplican sobre el tipo de muestra incorrecto. Probablemente la capacidad de realización de pruebas por parte de la salud pública se vea sobrepasada en áreas de actividad de la enfermedad muy extendida y, posiblemente, los tiempos de respuesta se prolonguen. Probablemente las pruebas deberán descentralizarse y estar disponibles a nivel hospitalario.



¿Deben requerirse resultados de análisis de material genético para diagnosticar la infección por SARS-CoV-2 en regiones endémicas, además de las presentaciones clínicas y los hallazgos de la tomografía computada? ¿Cómo se deben manejar los resultados falsamente negativos?

Yang Pan. En algunas regiones de China, donde el virus es epidémico en la comunidad y las necesidades de diagnóstico clínico exceden la capacidad de los análisis de detección de material genético, se ha aplicado una definición de “casos clínicamente diagnosticados” basada en evaluaciones clínicas y presentaciones radiológicas. Esta definición es particularmente útil en clínicas ambulatorias, donde el diagnóstico oportuno reduce la aglomeración de pacientes, acorta la duración de la estadía y promueve el manejo efectivo para el control de infecciones. En aquellos casos diagnosticados

clínicamente, el tratamiento antiviral empírico y las medidas de soporte pueden ser implementadas de inmediato, al mismo tiempo que se activan las investigaciones epidemiológicas necesarias.

Un punto esencial es que el personal de atención médica debe estar entrenado en la interpretación de los resultados de los análisis de material genético. A pesar de la alta sensibilidad, un resultado negativo es insuficiente para excluir la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con alta sospecha clínica. El momento de la recolección de la muestra, la calidad de la muestra (preferiblemente muestras del tracto respiratorio inferior), el desempeño de los métodos, los controles de calidad y la capacitación de los profesionales que realicen el *test*, contribuyen a la precisión de la prueba. Especialmente, para aquellos pacientes con presentaciones clínicas típicas o nexo epidemiológico claro, es necesario comenzar el tratamiento clínico y el manejo del caso, incluso si se observa un análisis de material genético viral negativo en uno o dos puntos temporales. En este caso, se deben considerar otros enfoques analíticos, incluyendo ensayos específicos de IgM e IgG.

Leo Poon. La presentación clínica inicial es inespecífica. Esto se vuelve problemático en la temporada de gripe. Por lo tanto, todavía se recomiendan pruebas virológicas de laboratorio. Sin embargo, todavía no estamos seguros del mejor tipo de muestra clínica para el análisis de casos altamente sospechosos; se deberían tomar múltiples muestras.

Carmen Charlton y Nathan Zelyas. En áreas endémicas, las definiciones de casos probables y confirmados posiblemente serán diferentes a las de áreas con muy baja prevalencia. En una región endémica, si un paciente presentara síntomas similares a los de SARS-CoV-2, ni el tratamiento ni el manejo del paciente cambiarían al realizar un análisis de laboratorio (es decir, un resultado positivo o negativo no afectaría el manejo del paciente), entonces no se requerirían *tests* de detección de material genético. Sin embargo, si un resultado positivo o negativo en un análisis de material genético afecta la prevención de infecciones y los procedimientos de control (es decir, el aislamiento del paciente a una sala especial) o el manejo del paciente (es decir, un tipo de terapia diferente), entonces las pruebas estarían justificadas. Es probable que cada institución maneje esta decisión por separado según su nivel actual de circulación de SARS-CoV-2 y la intervención clínica disponible.

La posibilidad de un resultado falsamente negativo existe con cualquier prueba de laboratorio. En el caso de que un paciente presente síntomas similares a los de SARS-CoV-2 y sea negativo para análisis del material genético, pero no se encuentren otras fuentes de infección, un médico tendría que usar su mejor criterio clínico para tratar al paciente. Según la guía provisional de la

OMS, un solo resultado negativo de la prueba no excluye la infección por SARS-CoV-2 (<https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-en-sospechosos-humanos-casos-20200117>). Además, “se recomienda fuertemente repetir la prueba con una muestra de las vías respiratorias inferiores en enfermedades graves o progresivas” (<https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>). Sin embargo, el hecho de repetir el análisis a todos los negativos esencialmente duplicaría las solicitudes de análisis, y puede que esa capacidad no esté disponible en vista de un aumento en las solicitudes. Algunas jurisdicciones piden que se envíen dos muestras por cada paciente (una combinación de muestra nasofaríngea y de garganta o de las vías respiratorias inferiores) para eliminar la posibilidad de un falso negativo. Un caso en Ontario, por ejemplo, fue identificado en una muestra de garganta, pero no por la muestra nasofaríngea, mientras que todos los demás casos en Canadá han sido identificados a partir de muestras nasofaríngeas.

Daniel Rhoads. El análisis de detección de material genético debería ser parte integral del trabajo de diagnóstico de rutina del SARS-CoV-2, especialmente en áreas no endémicas. Sin embargo, si la probabilidad de positividad previa al estudio es muy elevada debido a la alta prevalencia de la enfermedad y si ya se han confirmado muchos casos de la enfermedad por análisis de material genético en un área endémica, entonces requerir la confirmación de laboratorio o radiológica de la enfermedad es poco útil. Este enfoque propuesto es similar a las recomendaciones del CDC para las pruebas de influenza en los EE. UU. (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/consider-influenza-testing.htm>). Si no se utilizan pruebas de detección de material genético o tomografía computarizada para confirmar el diagnóstico, se deben emplear y utilizar criterios diagnósticos armonizados internacionalmente basados en el síndrome clínico (signos, síntomas, exposición).

¿Quién debería ofrecer las pruebas de SARS-CoV-2 y en qué entornos debería realizarse?

Yang Pan. La preferencia del flujo de las pruebas de SARS-CoV-2 es determinada por los contextos virológico, epidemiológico y clínico. En la primera etapa del brote en China, todas las pruebas fueron completadas por los CDC y los laboratorios de salud pública de China. Con el tiempo, se observó una transmisión interregional sostenida. En esta situación, un *test* diagnóstico rápido se convierte en un componente esencial para el manejo del paciente durante el brote. Los *tests* limitados a los laboratorios centralizados dejan de ser ideales ya que requieren el transporte de las muestras, lo que extiende el tiempo de respuesta y aumenta las

preocupaciones de bioseguridad. Dada la alta tasa de circulación en China en este momento, todos los laboratorios calificados, incluidos los laboratorios del CDC, los laboratorios de salud pública, los laboratorios clínicos de hospitales y los laboratorios independientes deben proporcionar servicios de diagnóstico *in vitro* para este brote. En este momento, lo que sabemos es que cuanto más rápido confirmamos una infección, menos personas se infectarán.

Carmen Charlton y Nathan Zelyas. En la etapa actual del brote, tiene sentido que los laboratorios de salud pública de América del Norte realicen pruebas de SARS-CoV-2. Las pruebas están restringidas a personas con historiales de viaje o exposición específicos, las pruebas comerciales apenas comienzan a estar disponibles y el número de pruebas en general es relativamente bajo, lo que hace que los ensayos sean adecuados para los laboratorios de salud pública. Sin embargo, dada la velocidad con la que se está propagando el virus y la incapacidad de los países para contenerlo adecuadamente, los volúmenes de muestrass probablemente aumentarán sustancialmente. Además, el protocolo de restricción de pruebas (es decir, realizar *tests* solo a aquellos con síntomas compatibles e historial de viaje/exposición) que propone la salud pública superará rápidamente su capacidad y este sistema de restricción ya no será sostenible. Ya hemos visto que esto ocurre tanto en Ontario como en la Columbia Británica (que tienen volúmenes de muestras más grandes) donde el protocolo de intervención del Oficial Médico de Salud debió suspenderse.

Si la infección viral se mantiene en la población de América del Norte, esto impactará sobre dónde se necesitará realizar las pruebas. En ese momento, se requerirá una reevaluación de los recursos para evaluar todos los casos sospechosos. Actualmente, algunas jurisdicciones están examinando cómo incorporar las pruebas de SARS-CoV-2 en los flujos de trabajo de las pruebas rutinarias para virus respiratorios. A medida que el virus se vuelva más común en América del Norte, se necesitará que las pruebas de SARS-CoV-2 puedan diseminarse a laboratorios de urgencias para acomodar los volúmenes de muestras. Esto ya ha comenzado a ocurrir en ciertas áreas de Canadá.

Daniel Rhoads. La ubicación territorial de análisis de detección de material genético para la detección de SARS-CoV-2 debe ser congruente con la prevalencia del virus en equilibrio con las necesidades clínicas y de salud pública. Si la prevalencia de la enfermedad se eleva en los EE. UU. y el virus se vuelve endémico, entonces sería apropiado distribuir las pruebas a todos los laboratorios que actualmente se encuentran en condiciones de realizar pruebas de detección de material genético para virus respiratorios. Si los casos en los EE. UU. conti-

núan siendo limitados en su mayoría a aquellos adquiridos por exposición extranjera, entonces sería razonable continuar limitando las pruebas a los laboratorios de salud pública, donde los laboratorios pueden trabajar estrechamente con epidemiólogos para ayudar a identificar y rastrear casos. Si se identifica un medicamento ampliamente disponible como una medida importante en el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2, entonces el tiempo de respuesta en las pruebas de material genético adquirirá mayor importancia para lograr un manejo médico óptimo más rápidamente; y si esto ocurriera, entonces se justificaría que las pruebas de laboratorio estuvieran más distribuidas, incluso si la prevalencia de la enfermedad fuera relativamente baja.

¿Qué medidas de seguridad se necesitan para los trabajadores de la salud involucrados en pruebas de laboratorio o en el cuidado de pacientes con SARS-CoV-2 y sospechados de tener SARS-CoV-2?

Hilary Babcock. Las pruebas de detección de SARS-CoV-2 y las muestras de pacientes potenciales con COVID-19 no parecen requerir medidas de seguridad diferentes a las que se usan habitualmente para otros patógenos virales respiratorios. Las muestras se pueden procesar de forma segura en el laboratorio utilizando técnicas de seguridad estándar. En entornos clínicos, las recomendaciones de protección están determinadas por rutas de transmisión. Parece que este nuevo coronavirus se transmite a través de grandes gotas respiratorias, de manera similar a la mayoría de los otros virus respiratorios. Estas gotas se expulsan cuando las personas infectadas tosen o estornudan y se alojan en la nariz, la boca o los ojos de otra persona o se depositan en una superficie que alguien puede tocar, lo que puede llevar el virus a la nariz, la boca o los ojos. Las recomendaciones del CDC para el equipo de protección personal mientras se brinda atención a los pacientes infectados incluyen bata, guantes, protección para los ojos y una máscara N95.



Yang Pan. Se informaron numerosas infecciones en el personal de salud durante el brote de SARS. Para el SARS-CoV-2, el personal de salud también tiene un alto riesgo de infección y la infección nosocomial asociada a la atención médica, es otra preocupación clave. Una vez que se localiza la infección nosocomial asociada a la atención médica, se deben acentuar las medidas de control de infección en los hospitales, las cuales requieren amplios recursos. Hasta ahora, la ruta de transmisión del SARS-CoV-2 no se ha dilucidado completamen-

te. Además de propagarse a través de gotas respiratorias y por contacto, que se han confirmado, no se puede ignorar la posible propagación a través de aerosoles y vía fecal. Según estas evidencias y la patogenicidad del SARS-CoV-2, se requiere un laboratorio de nivel de bioseguridad 3 para realizar el aislamiento viral y los análisis relacionados, mientras que las muestras clínicas pueden ser manejadas en un laboratorio de nivel 2 de bioseguridad por especialistas con el equipo de protección personal adecuado. En algunos laboratorios también se procesan las muestras después de los procedimientos de inactivación. Aunque se desconoce su impacto en la sensibilidad analítica, la posibilidad de resultados falsamente negativos causados por los procedimientos de inactivación debe ser tenida en cuenta.

Carmen Charlton y Nathan Zelyas. En un laboratorio, las precauciones universales (bata, guantes, trabajar dentro de una campana de bioseguridad) son suficientes para proteger a los trabajadores de la salud que manipulan muestras primarias. Si los procedimientos de generación de aerosoles se realizan fuera de una campana de bioseguridad, entonces se deben usar precauciones adicionales de nivel 2 (como usar una máscara N95 además de las enumeradas anteriormente).

Los trabajadores de la salud que cuidan al paciente deben cumplir con las precauciones de transmisión por contacto y gotas cuando atienden un caso sospechoso/confirmado. Las muestras de hisopados nasofaríngeos se pueden recolectar de manera segura usando precauciones de transmisión por contacto y gotas, que incluyen el uso de una máscara quirúrgica y protección para los ojos; no se requiere una máscara N95. Si se realizan procedimientos donde se generan aerosoles (intubación, succión del tracto respiratorio), también se deben implementar precauciones para patógenos de transmisión aérea, incluyendo máscara N95 y protección para los ojos.

El uso de nebulizadores podría ser una fuente de contagio cuando los pacientes tienen poca separación entre ellos (<1 m; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20923611>). En el brote de SARS hubo una serie de factores que condujeron a infecciones adquiridas intrahospitalariamente, incluyendo el uso de oxígeno suplementario, la corta distancia entre camas, la disponibilidad de estaciones de lavado de manos y si se realizó la reanimación en la sala en algún momento (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17366443>). Dada la especulación de que el SARS-CoV-2 puede transmitirse por vía fecal-oral, la disponibilidad y el uso de estaciones de lavado de manos pueden ser importantes para prevenir la propagación dentro de las salas del hospital.

Daniel Rhoads. El CDC mantiene recomendaciones de bioseguridad actualizadas para los laboratorios basadas en el conocimiento sobre el virus y la enfermedad.

Actualmente, las prácticas de bioseguridad de nivel 2 de rutina en el laboratorio son apropiadas para manipular muestras de pacientes que pueden tener infección por SARS-CoV-2, a excepción de muestras de estos pacientes que sean potencialmente infecciosas, las cuales deben manipularse solo en una campana de seguridad biológica (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/lab-biosafety-guidelines.html>). El CDC recomienda explícitamente no realizar cultivo viral con muestras que puedan contener SARS-CoV-2.

¿Cómo ha sido el brote actual de SARS-CoV-2 en comparación con brotes anteriores de virus respiratorios?

Leo Poon. SARS-CoV-2 parece tener una alta infectividad, con un R_0 de aproximadamente 2,5. A diferencia del SARS y el MERS, puede propagarse entre humanos tempranamente desde el inicio de la enfermedad. Además, en este brote hay casos asintomáticos, algo que no se había visto en el brote de SARS. Esto hace que sea muy difícil detener la cadena de transmisión. Peor aún, la mayoría de la población mundial no tiene inmunidad, salvo aquellos que se han recuperado de la infección por SARS-CoV-2.

Carmen Charlton y Nathan Zelyas. La transmisión para MERS es bastante diferente de lo que estamos experimentando actualmente con el brote de SARS-CoV-2. MERS no tiene una transmisión sostenida entre humanos y se cree que se reintrodujo desde múltiples fuentes zoonóticas a la población humana. Esta es una de las razones por la que se han identificado relativamente pocos casos (~2.500) y el brote no ha tenido propagación mundial. El R_0 de MERS generalmente se considera <1; sin embargo, en los brotes hospitalarios de la enfermedad, los modelos matemáticos han estimado que el R_0 estuvo entre 2,0 y 5,7.

El SARS, por otro lado, tuvo una transmisión sostenida entre humanos, y condujo a más de 8.000 casos. El R_0 del SARS está entre 2 y 5, y se transmite a través de gotitas en el aire. La transmisión se observó más frecuentemente entre contactos cercanos (miembros del mismo hogar) a través del contacto directo de mucosas, fómites y partículas de gotitas infecciosas. La transmisión del SARS rara vez se observó en contactos casuales y solo en entornos de alta exposición (en un avión, procedimientos de generación de aerosoles para trabajadores de la salud, etc.). Esto es diferente al brote actual de SARS-CoV-2. La transmisión a contactos cercanos y casuales ha sido generalizada, con un valor de R_0 estimado de 1,4 - 3,9. Sin embargo, a medida que se recopile más información sobre el virus, este número podría cambiar.

Hilary Babcock. Hasta ahora, el brote de COVID-19 se ha extendido más y ha afectado a más personas que

los dos últimos brotes de coronavirus, SARS y MERS. Las estimaciones actuales indican que el 80% de los casos son leves y la tasa de letalidad se estima en alrededor del 2%. Sin embargo, todavía no sabemos realmente el alcance de la enfermedad asintomática o muy leve. Es poco probable que esos pacientes sean diagnosticados, por lo que la tasa de letalidad entre todas las personas infectadas, no solo entre aquellos que se presentan a la atención médica para su evaluación, puede ser mucho menor.

Daniel Rhoads. Los virus respiratorios que han surgido recientemente incluyen al de la gripe H1N1 en 2009, del SARS y del MERS. Tanto el SARS-CoV como el MERS-CoV fueron más virulentos que el SARS-CoV-2, pero los brotes fueron de menor magnitud, ya sea porque la transmisión de persona a persona de SARS y MERS fuera menor o porque la contención se logró más fácilmente. De los tres virus mencionados, el H1N1 es probablemente el más similar al SARS-CoV-2 en cuanto a morbilidad y mortalidad. Aunque muchas personas han muerto de SARS-CoV-2 en todo el mundo, la tasa de mortalidad es mucho menor que la del SARS (estimada en un 15% <https://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>) y la del MERS (estimada en un 34% <https://www.who.int/emergencias/mers-cov/en/>). Las tasas de mortalidad de H1N1 y SARS-CoV-2 son sustancialmente más bajas que las tasas de mortalidad del SARS y del MERS (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528954/pdf/kwv054.pdf>; <https://smw.ch/article/doi/smw.2020.20203>).

¿Cómo la percepción pública ha afectado al manejo del brote de SARS-CoV-2?

Yang Pan. El SARS aumentó la conciencia pública de prepararse para un brote de una enfermedad infecciosa, particularmente en China. Con una amplia aceptación social, se implementaron algunas medidas estrictas de contención para controlar el brote, incluido el cierre de las migraciones interregionales, la cancelación de reuniones públicas, el cierre de escuelas y el aislamiento social en el hogar. Considerando la posible transmisión presintomática y la transmisión asintomática, la contención por sí sola puede no ser suficiente para controlar el brote de SARS-CoV-2 en la inmediatez. Se han observado por lo menos algunos efectos positivos a corto plazo, en la reducción del número de casos y en el retardo de la propagación del virus. La eficacia a largo plazo y el costo de tales medidas aún no se han determinado.

Carmen Charlton y Nathan Zelyas. En Canadá (y nos imaginamos en muchas otras áreas), la cobertura de los medios ha provocado un notable nivel de miedo al virus. Se han recibido muchas solicitudes de pruebas de

SARS-CoV-2 basadas en riesgo de exposición percibido, pero no real. Esto ha llevado a algunas jurisdicciones a requerir clasificación de pacientes y evaluación en todos los casos, mientras que, en otras áreas, aunque han aceptado que algunas solicitudes de análisis serán incorrectas, el volumen de las determinaciones es demasiado alto para revisar y por lo tanto se atienden todas las solicitudes.

La gestión de casos desde la perspectiva de la salud pública en Canadá ha sido en gran medida racional. En Alberta, por ejemplo, cualquier caso sospechoso se evalúa a través de los Oficiales Médicos de Salud, y si el paciente no está lo suficientemente enfermo como para justificar una estadía en el hospital, se le recomienda aislarse hasta que se descarte el SARS-CoV-2. Otras provincias están utilizando la misma estrategia para dar de alta a pacientes que están lo suficientemente bien como para regresar a su casa y autoaislarse para no ocupar innecesariamente camas de hospital y para mitigar la propagación del virus a poblaciones vulnerables (personas hospitalizadas).

En raras ocasiones, la percepción pública del virus originado en China ha generado prejuicios raciales y miedo. Algunos de los miembros de nuestro personal asiático, uno de ellos con tos, han sido atacados por temor a la infección por SARS-CoV-2 y se han recibido muchas solicitudes de análisis para personas que no cumplían con los requisitos para la realización del *test*. Hacer que se escuche la voz de los médicos clínicos y de los expertos en salud pública en los medios de comunicación, para educar sobre el origen y las rutas de transmisión del virus, puede ayudar a promover respuestas más racionales.

Daniel Rhoads. La atención pública sobre el SARS-CoV-2 ha aumentado el número de pacientes que, preocupados, se presentan a las guardias de emergencia por temor de haber estado expuestos al virus o tener COVID-19. Las enfermedades comunes siguen siendo comunes y los pacientes que se presentan durante la temporada de gripe con una enfermedad similar a la gripe probablemente tengan gripe y no el nuevo coronavirus. Aproximadamente 1 de cada 15 personas en los EE. UU. ha tenido gripe esta temporada, mientras que la incidencia de SARS-CoV-2 hasta la fecha es mucho menor.

¿Qué se puede aprender hasta ahora para mejorar la estrategia de respuesta y prepararse mejor para brotes futuros? ¿De qué manera pueden las sociedades profesionales, las agencias de salud pública y las agencias reguladoras ayudar en la respuesta a brotes similares al SARS-CoV-2?

Yang Pan. El SARS-CoV-2 mostró algunas características únicas en comparación con los patógenos respiratorios pasados. En comparación con el SARS-CoV y con

el MERS-CoV, mostró una baja tasa de mortalidad con alta transmisibilidad. En comparación con otros coronavirus humanos o influenza estacional, el SARS-CoV-2 causó una alta morbilidad y mortalidad en pacientes mayores y/o con patologías de base. La primera lección que aprendimos del SARS-CoV-2 es que los patógenos siempre están cambiando y que la evaluación inicial y la predicción basada en el conocimiento previo deben revisarse de manera oportuna. En segundo lugar, una mayor conciencia de la identificación temprana de infecciones causadas por nuevos patógenos es esencial tanto en los proveedores de atención médica como en los especialistas en salud pública. El manejo de casos y la protección para los trabajadores de la salud deben implementarse lo antes posible. Tercero, la capacidad de desarrollo de pruebas de diagnóstico rápido debe ser sostenida constantemente para enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes. En este brote de COVID-19 se desarrollaron numerosos métodos de análisis moleculares y métodos serológicos en muy poco tiempo. El genoma completo de SARS-CoV-2 fue secuenciado usando secuenciación de próxima generación, lo que facilitó enormemente el control del brote. En el futuro probablemente se verá el desarrollo de pruebas aún más sensibles, más específicas, oportunas y flexibles para la detección de patógenos emergentes.

David Persing. Necesitamos repensar la estrategia de respuesta de simplemente reaccionar ante la “Enfermedad X”. Más bien, debemos ser proactivos mediante la construcción de sistemas más eficientes y accesibles que conduzcan a mejores diagnósticos y terapias para estar mejor preparados ante un próximo brote.

Carmen Charlton y Nathan Zelyas. Uno de los principales desafíos que enfrentamos en el laboratorio de salud pública es mantener los suministros para la realización de los *tests*. Estamos experimentando una escasez global de muchos reactivos, *kits* de recolección de muestras y máscaras N95. Incluso ha sido un desafío mantener los suministros para las pruebas respiratorias de rutina, y hemos necesitado trabajar con múltiples proveedores para mantener la capacidad normal de realización de *tests*. Tras la aparición de la cepa pandémica de H1N1, se crearon reservas de emergencia de reactivos; sin embargo, se almacenaron los suministros incorrectos. Millones de máscaras quirúrgicas están disponibles para su uso, pero, por ejemplo, no se incluyeron en la reserva máscaras N95. Se debe alentar a los administradores de los hospitales a comunicarse con sus laboratorios de microbiología para la creación de estas reservas de emergencia y así asegurarse de que realmente éstas serán útiles en caso de que emerja un problema.

Hilary Babcock. La respuesta de salud pública debe ser ágil y progresista. La orientación adecuada para un

pequeño número de casos puede no ser factible con una transmisión comunitaria generalizada. El acceso temprano a pruebas confiables es una característica clave de la respuesta que permite una mejor evaluación de los números de casos reales, la distribución geográfica y comunitaria y la idoneidad de las medidas de control.

Daniel Rhoads. La rápida difusión de la información ha sido beneficiosa para la salud pública, los equipos de salud y el público general. Hay una oportunidad de organizar y seleccionar mejor esta información y potencialmente crear un formato planificado para brotes futuros. Por ejemplo, en nuestro sistema hospitalario, tenemos documentos activos para diferentes grupos de proveedores de atención médica, como proveedores de atención primaria, proveedores de medicina de emergencia, médicos internistas, profesionales de control de infecciones, profesionales de laboratorio y servicios ambientales. Cada grupo involucrado en la atención clínica y de salud pública desempeña un papel diferente pero esencial, y también serán importantes en brotes futuros. Tenemos la oportunidad de trabajar juntos para crear recursos virtuales para compartir documentos orientadores y listas de verificación adaptadas a cada función de atención al paciente.

Los desafíos están aún en la interfaz de estos diferentes grupos de atención. Por ejemplo, el CDC prefiere que para las pruebas se obtengan hisopados nasofaríngeos/orofaríngeos, pero nunca se recolecta este tipo de muestra como parte de la atención clínica rutinaria. Nuestras instituciones han tenido que decidir cómo abordar esta discrepancia. Del mismo modo, los proveedores de atención primaria no tienen salas de presión negativa, por lo que, si un proveedor se da cuenta de que un paciente en el consultorio potencialmente tiene esta nueva infección, no hay forma de cumplir con las recomendaciones de control de infección debido a limitaciones edilicias. Estos problemas no son exclusivos de una institución, y existe la oportunidad de proporcionar y difundir información práctica más rápida y unívocamente.

Leo Poon. Aprendimos mucho de los incidentes del SARS y el MERS. La OMS estableció un plan de investigación y desarrollo en 2015 y el coronavirus siempre se ha enumerado como una de las enfermedades priorizadas (<https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>). Así que ya hemos demostrado que podemos aprender del pasado para prepararnos para el próximo gran brote. COVID-19 surgió recientemente. Mucho trabajo se ha realizado en las últimas semanas, algo del cual ha tenido resultados muy exitosos. Según las lecciones que estamos aprendiendo cada día sobre este virus, estoy seguro de que hay cosas que mejoraremos por el bien del futuro.

Contribuciones de autores

Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y que han cumplido los siguientes 4 requisitos: (a) contribuciones significativas a la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de datos; (b) redactar o revisar el artículo en cuanto al contenido intelectual; (c) aprobación final del artículo publicado; y (d) aceptar ser responsables de todos los aspectos del artículo, asegurando así que las preguntas relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del artículo sean investigadas y resueltas adecuadamente.

Declaraciones de los autores o posibles conflictos de intereses

Tras la presentación del manuscrito, todos los autores completaron el formulario de divulgación del autor. Divulgaciones de los autores y/o posibles conflictos de intereses:

Empleo o liderazgo

P. Wang, Clinical Chemistry, AACC; C. Charlton, CACMID; D. Persing, Cefeida; D. Rhoads, *University Hospitals Medical Group*.

Consultor o rol consultivo

N. Anderson, *Diasorin Diagnostics*; L. Poon, *OMS*; C. Charlton, Roche; D. Rhoads, *Luminex*.

Propiedad de acciones

D. Persing, *Danaher*.

Honorarios

Ninguno declarado.

Fondos de investigación

Ninguno declarado.

Testimonio experto

Ninguno declarado.

Patentes

Ninguna declarada.