

Impulsar a los clientes hacia un futuro moldeado por el crecimiento

Informe técnico de Frost & Sullivan

Diagnóstico del SARS-CoV-2

Utilización de las pruebas en el punto de atención en la estrategia frente a la COVID-19

Autores: Atiya Hasan, MD, MBA, Consultora y Sudeep Basu, Ph.D., Director de prácticas, Innovation Services

En colaboración con Cepheid



Índice

- 3** Antecedentes de la COVID-19
- 4** Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2
- 5** Elección de un diagnóstico eficaz para el SARS-CoV-2
- 7** Diagnóstico en el punto de atención para el futuro
- 9** Conclusión
- 10** Notas finales

Antecedentes de la COVID-19

La COVID-19 causada por el virus ARN SARS-CoV-2 surgió en 2019 y tardó solo unos meses en propagarse a países de todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote mortal como una pandemia mundial el 11 de marzo de 2020. Más de 15 meses después, sigue siendo un reto sanitario de gran alcance. Están surgiendo múltiples variantes del coronavirus. En la actualidad, cuatro variantes del virus —Alfa, Beta, Gamma y Delta— han sido calificadas como variantes preocupantes por la OMS y se encuentran bajo un estrecho seguimiento.¹ Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) informan que la variante delta altamente contagiosa es ahora la cepa dominante en los Estados Unidos.² La OMS ha identificado cuatro variantes más —Eta, Iota, Kappa y Lambda— con características de alta transmisión comunitaria, y las ha etiquetado como variantes de interés. El creciente número de casos infectados con estas variantes indica un riesgo emergente para la salud pública mundial. Esto destaca la importancia crítica de que existan pruebas precisas y rápidas en Estados Unidos y en todo el mundo.

En el contexto incierto anterior a la existencia de vacunas o medicamentos antivirales, el objetivo principal era limitar la propagación del virus. Los retrasos en el diagnóstico y el tratamiento dieron lugar a estancias hospitalarias prolongadas (el 50 % de los pacientes hospitalizados presentaron disnea una semana después de la infección y los casos más graves progresaron a síndrome de insuficiencia respiratoria al no recibir un tratamiento oportuno³) y a cuarentenas innecesarias de personas en las que finalmente se constató que no tenían el virus. Las pruebas diagnósticas demostraron rápidamente su valor en la lucha inicial y en las olas posteriores al permitir tomar medidas eficaces de cuarentena, rastreo de contactos y gestión clínica.

Incluso con las vacunas de la COVID-19 disponibles actualmente, menos de la mitad de la población estadounidense (y solo alrededor del 13 % en todo el mundo) está totalmente vacunada.⁴ Factores desconocidos, como la duración de la inmunidad y la eficacia de las vacunas frente a las variantes, significan que las pruebas diagnósticas seguirán estando en primera línea de batalla contra la COVID-19 durante algún tiempo. Es imprescindible equipar a los consultorios médicos, clínicas y centros de atención urgente con la prueba diagnóstica adecuada.

Idealmente, una prueba diagnóstica debe presentar una alta sensibilidad y especificidad, facilidad de uso, tiempo de respuesta rápido y escalabilidad, tal como se muestra en la figura 1. Un resultado rápido y preciso permite a un médico tomar rápidamente las decisiones de tratamiento correctas. Las pruebas que se pueden realizar fácilmente en lugares cercanos a los pacientes permiten la detección precoz de la enfermedad, lo que se traduce en una atención más rápida y un menor coste general de la atención. Las pruebas de mayor precisión también ayudan a reducir los costes y recursos adicionales que conllevan las pruebas repetitivas y de confirmación, las estancias hospitalarias prolongadas debido a retrasos en el diagnóstico, y las cuarentenas innecesarias de las personas.

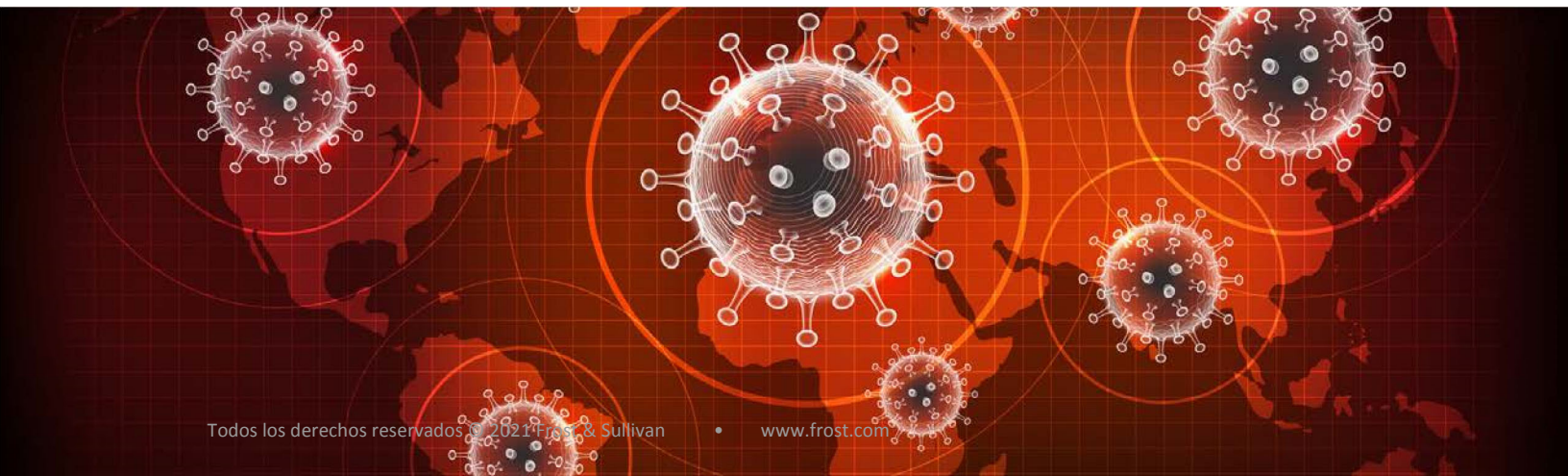
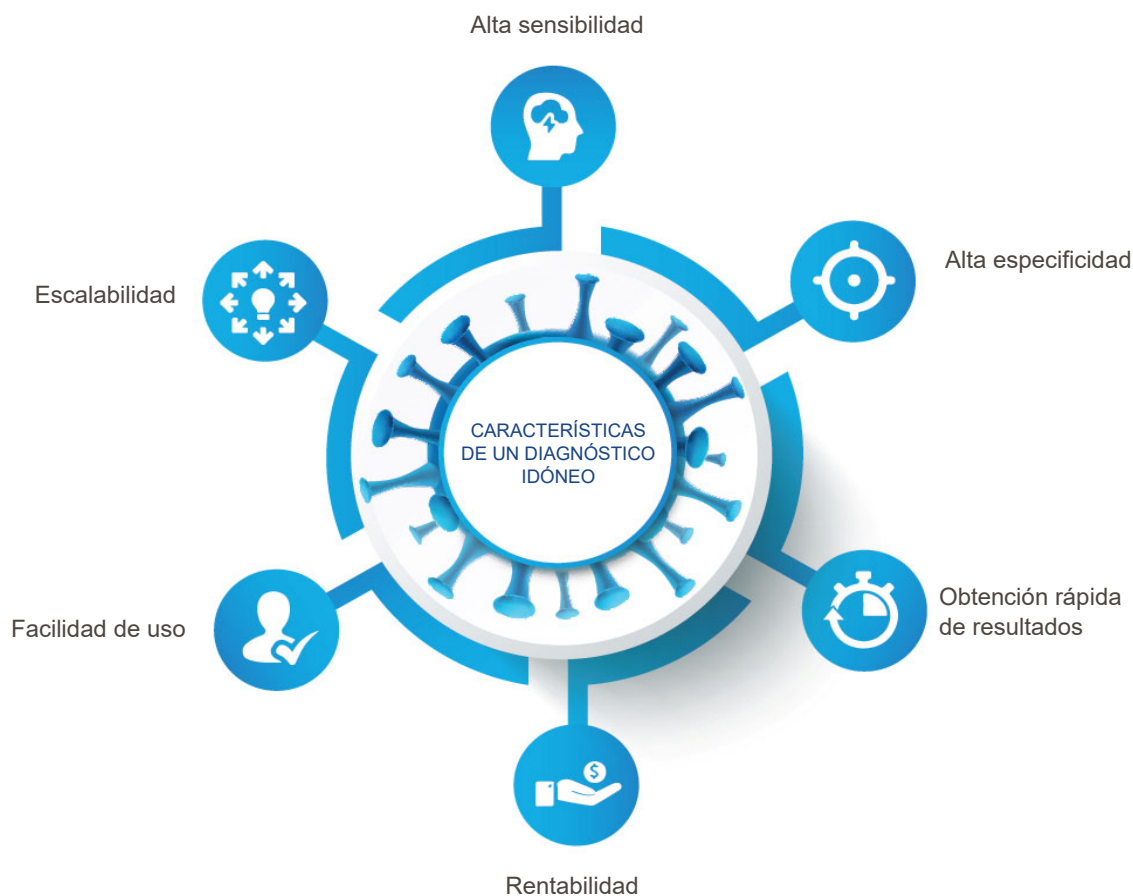


Figura 1: Atributos de referencia de un diagnóstico de Covid-19



Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos recomiendan actualmente una prueba diagnóstica para cualquier persona con síntomas de COVID-19, que tenga antecedentes de contacto estrecho con pacientes positivos para COVID-19 o con exposición a un entorno de alto riesgo. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) y los enzimoimmunoensayos (EIAs) son las más comunes.

- Las **NAAT** detectan la presencia de secuencias de ARN (el material genético del virus SARS-CoV-2) en una muestra de hisopo nasal o nasofaríngeo. La prueba predominante, la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), implica la extracción y purificación de ARN y ciclos térmicos precisos para la amplificación. La amplificación isotérmica es una tecnología alternativa a las NAAT que utiliza una temperatura constante para el proceso de amplificación.
- Los **EIAs** son pruebas rápidas que detectan la presencia del antígeno viral en una muestra mediante el uso de un anticuerpo unido a enzimas que convierten un sustrato en un producto final fluorescente o de color. Las pruebas rápidas de antígenos detectan la presencia de proteínas virales en muestras de hisopos nasales o nasofaríngeos. Por otra parte, las pruebas rápidas de anticuerpos detectan la respuesta del huésped al virus (IgG o IgM), pero no se utilizan para el diagnóstico.

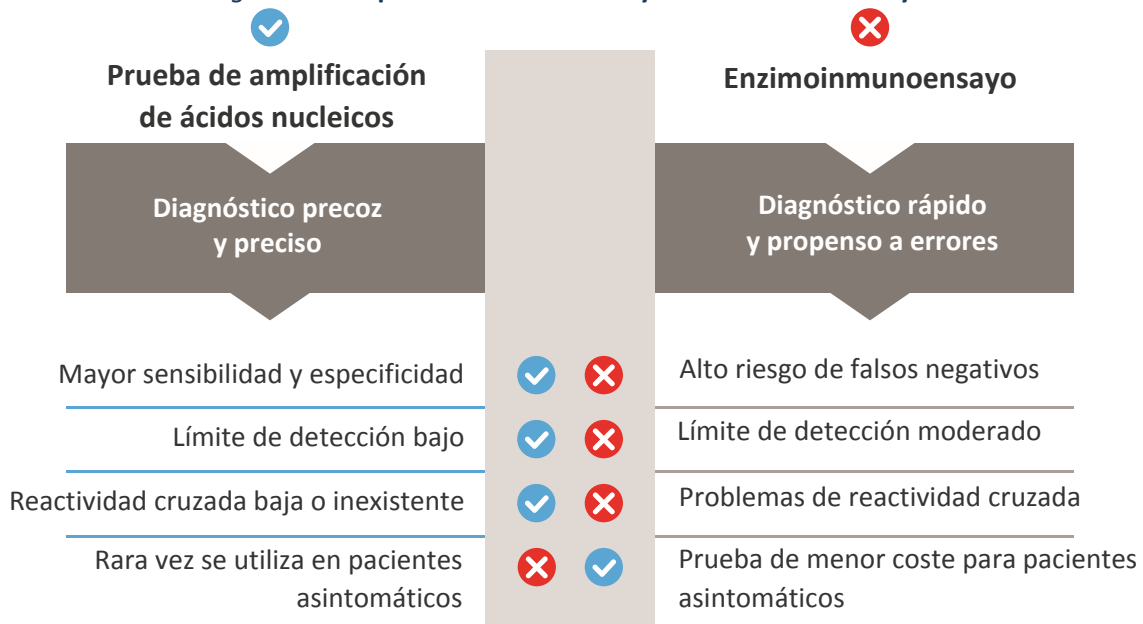
Elección de un diagnóstico eficaz para el SARS-CoV-2

Debido a su velocidad y precisión, se recomienda utilizar las NAAT para identificar la infección por SARS-CoV-2 y los CDC de los Estados Unidos las consideran pruebas de confirmación. El método de referencia es la prueba de RT-PCR, pero históricamente su complejidad hacía que únicamente técnicos sumamente capacitados pudieran realizarla en un laboratorio certificado según la normativa de las Modificaciones de la Ley de Mejora de Laboratorios Clínicos de 1988 (CLIA) para utilizar sistemas de pruebas de complejidad moderada o alta. La centralización de las pruebas dio lugar a tiempos de respuesta de varios días, lo que retrasó los esfuerzos de contención y desalentó a las personas de acudir a los centros de pruebas por temor a la cuarentena o simplemente por la ansiedad general de esperar a los resultados de las pruebas, que se retrasaban a menudo.

Por estas y otras razones, el diagnóstico en el punto de atención se convirtió en la modalidad de elección. Los beneficios de las decisiones clínicas rápidas, el seguimiento eficaz de los contactos y la cuarentena inmediata de los pacientes solo cuando realmente era necesaria fomentaron las pruebas en la población más amplia.

Las pruebas rápidas de antígenos son portátiles y tienen un tiempo de respuesta de solo 15 a 30 minutos, pero son menos precisas que las NAAT, como se muestra en la figura 2. El antígeno del SARS-CoV-2 puede eliminarse del organismo de forma natural entre cinco y siete días después de la aparición de los síntomas y obtenerse un resultado falso negativo. El alto riesgo de falsos negativos es una desventaja importante de las pruebas de antígenos. Debido a que los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 persisten en la sangre durante unos meses después de la infección, las pruebas serológicas no pueden detectar la infección en curso. En cambio, las NAAT implican la amplificación del material genético viral, por lo que pueden detectar la infección incluso cuando el número de copias del virus es bajo. Esto reduce los falsos negativos y hace que estas pruebas sean las más adecuadas para la detección precoz. El uso de primers con el diseño adecuado evita la reactividad cruzada y la amplificación de otros tipos de ARN vírico. La redundancia de las dianas está integrada en el sistema, por lo que la sensibilidad y la especificidad son muy altas.

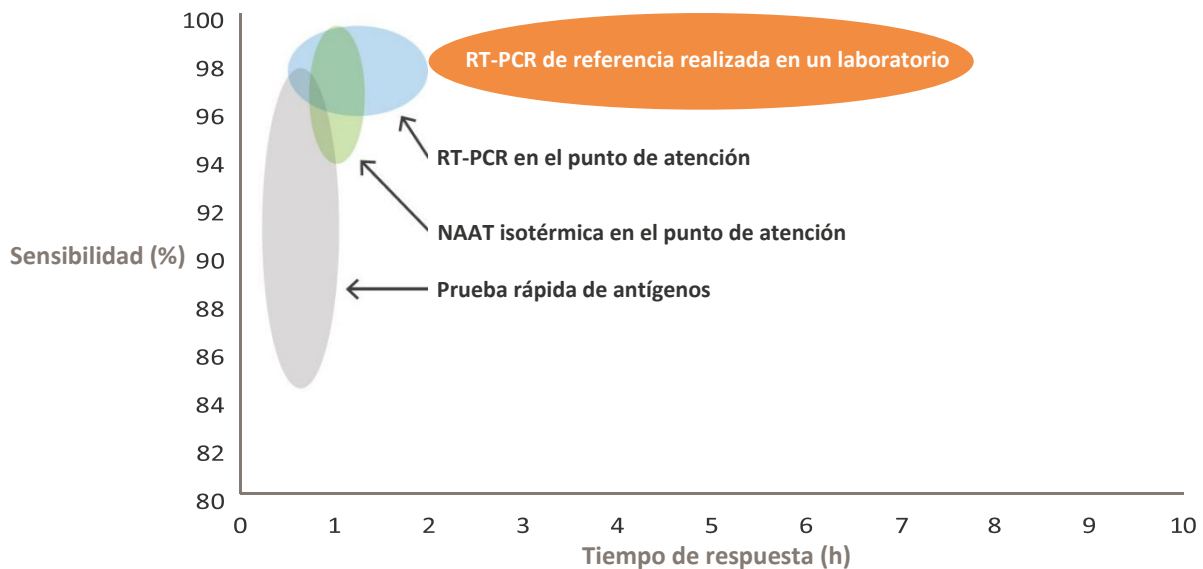
Figura 2: Comparación entre NAAT y enzimoimmunoensayo



En consecuencia, los CDC postulan un algoritmo complicado de seguir después de una prueba de antígenos; en la práctica, a menudo se realiza después una NAAT de confirmación.⁵ Las pruebas rápidas de antígenos utilizadas para el cribado preliminar de una población en el punto de atención tienen una sensibilidad aproximadamente 100 veces menor que las pruebas de RT-PCR.⁶ Cuando los resultados rápidos de antígenos contradicen los síntomas y el historial de exposición, se llama de nuevo al paciente para realizar una nueva prueba o NAAT de confirmación, lo que supone una mayor carga para el paciente, el médico y el laboratorio (en algunos casos, las políticas de reembolso pueden no permitir el pago de este conjunto completo de pruebas). Por lo tanto, la exactitud juega un papel importante en la utilidad de una prueba en el punto de atención.

En el futuro, las NAAT que ofrezcan una respuesta rápida, alta precisión, facilidad de uso y diseño inherentes para los entornos de punto de atención serán extremadamente valiosas para la gestión eficaz de la COVID-19. La figura 3 muestra la sensibilidad frente al tiempo de respuesta de la prueba rápida de antígenos, la RT-PCR realizada en laboratorio, la RT-PCR en el punto de atención y la amplificación isotérmica en el punto de atención. A pesar de un tiempo de respuesta ligeramente mayor en comparación con las pruebas rápidas de antígenos, las tecnologías de RT-PCR en el punto de atención y de NAAT isotérmica en el punto de atención tienen mayor sensibilidad. Aunque la tecnología de NAAT isotérmica conlleva menos complejidad de los instrumentos y tiene un tiempo de respuesta rápido de 20 a 30 minutos,² la Organización Mundial de la Salud declaró que la RT-PCR era el método de referencia para la detección de SARS-CoV-2 debido a su mayor precisión.⁷ Un panel de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (IDSA) sugiere que se puede aceptar una NAAT isotérmica rápida cuando no se dispone de una RT-PCR rápida y una NAAT realizada en el laboratorio, pero recomienda la confirmación con una de estas pruebas cuando un resultado negativo contradice la sospecha clínica.⁸

Figura 3: Sensibilidad y tiempo de respuesta de las pruebas diagnósticas de la COVID-19



Como se muestra en la figura 4, la RT-PCR en el punto de atención supera en velocidad, escalabilidad, facilidad de uso y coste general a la RT-PCR de alto rendimiento de referencia realizada en un laboratorio, y ofrece mayor precisión que las pruebas rápidas de antígenos y las NAAT isotérmicas en el punto de atención. A pesar del bajo coste de adquisición de las pruebas rápidas de antígenos, la necesidad de repetir las pruebas y realizar NAAT de confirmación en los laboratorios de referencia da lugar a un mayor coste general o coste de uso para el diagnóstico de la COVID-19.⁹ Las pruebas de RT-PCR en el punto de atención permiten

un diagnóstico preciso cerca del paciente, por lo que eliminan la necesidad de realizar pruebas de confirmación en los laboratorios de referencia. Se elimina el transporte de la muestra al laboratorio de referencia, lo que permite ahorrar tiempo, además de ser rentable. El corto tiempo de respuesta en comparación con las pruebas de RT-PCR realizadas en el laboratorio permite tomar decisiones clínicas rápidas, realizar un seguimiento eficaz de los contactos y realizar cuarentenas en el momento adecuado.

Figura 4: Comparación de las características de las pruebas diagnósticas de la COVID-19

| | Características para un diagnóstico idóneo | | | | |
|--------------------------------|--|---|-----------------------------|--------------------------|------------------------|
| | Precisión | Tiempo hasta la obtención de resultados | Facilidad de uso | Escalabilidad | Rentabilidad |
| Prueba rápida de EIA | Baja precisión ✗ | Tiempo de respuesta rápido ✓ | Alta facilidad de uso ✓ | Escalabilidad media ▬ | Alto coste de uso ✗ |
| RT-PCR de alto rendimiento | Alta precisión ✓ | Tiempo de respuesta lento ✗ | Facilidad de uso media ▬ | Baja escalabilidad ✗ | Alto coste de uso ✗ |
| RT-PCR en el punto de atención | Alta precisión ✓ | Tiempo de respuesta rápido ✓ | Alta facilidad de uso ✓ | Alta escalabilidad ✓ | Bajo coste de uso ✓ |
| NAAT isotérmica | Precisión media ▬ | Tiempo de respuesta rápido ✓ | Facilidad de uso media ▬ | Escalabilidad media ▬ | Bajo coste de uso ✓ |

Diagnóstico en el punto de atención para el futuro

Los expertos en salud pública prevén que la COVID-19 se convierta en una enfermedad endémica. A medida que las personas vuelven al trabajo, a la escuela y a las reuniones públicas, y a medida que las restricciones de viaje se van reduciendo en todo el mundo, los centros de análisis por RT-PCR en el punto de atención podrían ser complementarios a la distribución de vacunas como una manera de mantener el virus bajo control. Los hospitales y clínicas podrían examinar rutinariamente al personal y a los pacientes de alto riesgo, y los centros de cuidados de larga duración tendrían otro recurso para garantizar la seguridad de los residentes.

Con la reanudación de las intervenciones clínicas programadas, un diagnóstico rápido y preciso de la infección por COVID-19 en los hospitales aumentará la eficiencia quirúrgica. En los centros de cuidados de larga duración se mejorará la gestión de los pacientes cuando el equipo de RT-PCR en el punto de atención esté disponible in situ o en una clínica cercana. Además, los dispositivos con formatos escalables ofrecerán ventajas en el punto de atención cuando el número de pruebas varíe cada día en una población vacunada.¹⁰

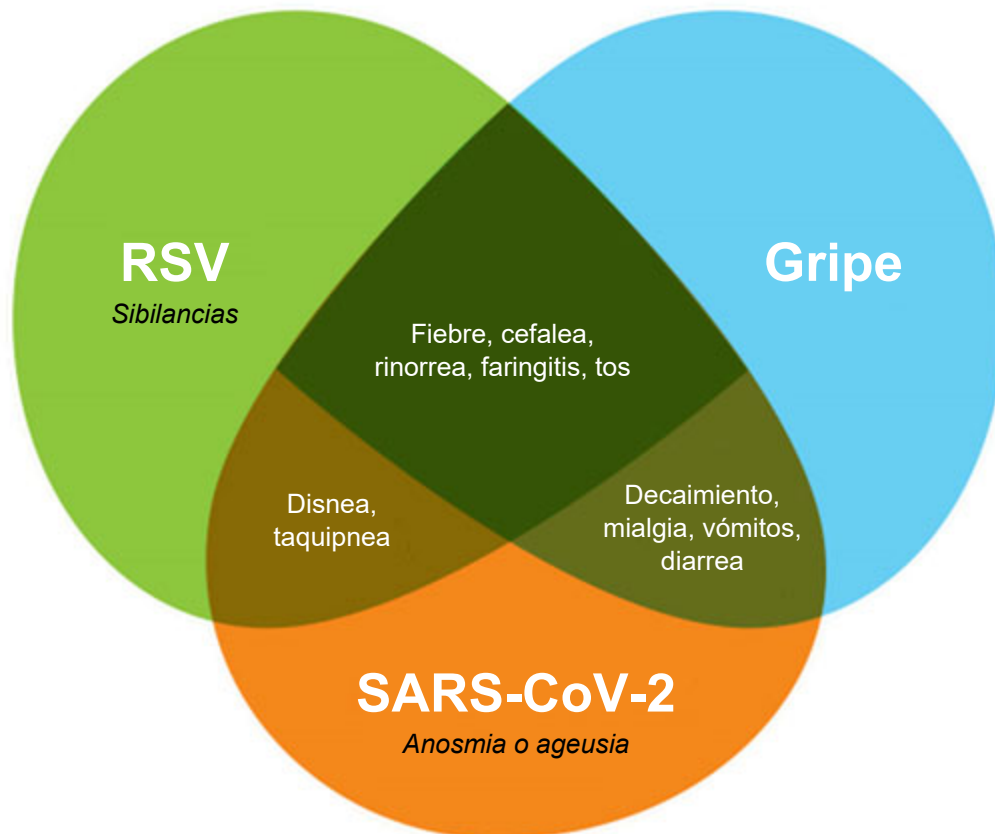
La menor precisión de las pruebas rápidas de antígenos en comparación con las NAAT supondrá un mayor problema en las comunidades vacunadas, donde la prevalencia de pacientes sintomáticos con COVID-19 es baja. La tasa de falsos positivos depende de la probabilidad anterior a la prueba y de la especificidad de la prueba. La baja probabilidad anterior a la prueba en una comunidad vacunada y la baja especificidad de la

prueba de antígenos aumentan la probabilidad de que se produzcan falsos positivos. De nuevo, se recomienda realizar NAAT como pruebas de confirmación cuando los pacientes dan positivo con una prueba rápida de antígenos en una población de baja prevalencia.¹¹

Además, con la probabilidad de que el virus SARS-CoV-2 mute a lo largo del tiempo, las mutaciones en el genoma viral pueden modificar las proteínas virales, lo que podría hacer ineficaces las pruebas rápidas de antígenos. En el pasado, la deriva antigénica o los cambios antigénicos durante la temporada de gripe 2007-2008 y la pandemia de H1N1 de 2009 influyeron en la sensibilidad de las pruebas de detección rápida de antígenos de la gripe.¹² La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos sugiere que las mutaciones genéticas virales tienen menos probabilidades de afectar a las pruebas moleculares dirigidas contra varios genes.¹³ Los diagnósticos por RT-PCR dirigidos contra múltiples secuencias genéticas reducen la probabilidad de falsos negativos.

Las pruebas diagnósticas de RT-PCR multiplex que incluyen la detección de otros patógenos virales proporcionan una enorme ventaja a los médicos. Debido a que el virus SARS-CoV-2 de la COVID-19 produce los mismos síntomas que los causados por el virus respiratorio sincitial y los virus de la gripe A y B (como se muestra en la figura 5), el diagnóstico adecuado de la COVID-19 puede ser un desafío, especialmente durante la temporada de infecciones respiratorias víricas. Un ensayo de RT-PCR multiplex que detecte y distinga el virus causante de la enfermedad respiratoria en el punto de atención permitirá realizar un tratamiento adecuado del paciente y adoptar decisiones clínicas rápidas sobre el curso del tratamiento.

Figura 5: Síntomas del SARS-CoV-2, el virus respiratorio sincitial y el virus de la gripe



Fuentes: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm>, <https://www.cdc.gov/rsv/about/symptoms.html>, para uso bajo Autorización de uso de emergencia de la FDA en los EE. UU.

Conclusión

Los expertos en salud están de acuerdo en que el mundo debe permanecer alerta mientras la tasa de vacunación contra la COVID-19 aumente lentamente y persista la reticencia a vacunarse. Equipar a laboratorios, consultorios médicos y centros de atención urgente con tecnología de RT-PCR en el punto de atención, rápida y de gran precisión, será el camino a seguir y permitirá a los profesionales sanitarios distinguir de forma fiable la COVID-19 de otras enfermedades respiratorias y adoptar las medidas adecuadas para contener rápidamente los brotes. Será una herramienta rentable de cribado sistemático para centros de alto riesgo, además de escalable para su implementación según lo exijan las necesidades de una comunidad.

La complejidad y las ineficiencias de los procesos en el entorno de atención clínica, desde la atención primaria hasta los centros de atención urgente, han aumentado significativamente en el entorno de la COVID-19. La realización de las pruebas en entornos «cerca del paciente» en una plataforma de tecnología avanzada como la RT-PCR en el punto de atención reduce drásticamente la complejidad, el tiempo de obtención de resultados y la ansiedad del paciente. También hace que el proceso sea más eficiente para los proveedores, dando lugar a una mayor satisfacción del paciente y una mayor retorno de la inversión. También es probable que se obtenga una mayor aceptación por parte de los pagadores que consideran la reducción del «coste real del diagnóstico» como una ventaja importante de la RT-PCR en el punto de atención. De esta forma se alinean los intereses de todas las partes del ecosistema, al mismo tiempo que ayuda a lograr el objetivo más amplio de mitigar la COVID-19.

Los formatos de RT-PCR escalables y multiplex pueden facilitar las pruebas sostenibles en centros de atención urgente, consultorios médicos y otros centros en el punto de atención, al tiempo que reducen el «coste real del diagnóstico» para el paciente, los centros clínicos y la sociedad en general.

Notas finales

- 1 World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Accessed July 20, 2021. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. Variant Proportions. Accessed July 20, 2021. https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-proportions.html#variant-proportions
- 3 Salim MSA, Adebisi MK. Past, present and future of pandemics (COVID-19). *J Infect Dis Epidemiol.* 2020; 6:119.
- 4 Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Accessed July 20, 2021. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- 5 Centers for Disease Control and Prevention. Antigen Test Algorithm. Accessed June 21, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/Antigen_Testing_Algorithm_2020-12-14_v03_NO_DRAFT_SPW_508.pdf
- 6 Valera E, Jankelow A, Lim J, et al. COVID-19 point-of-care diagnostics: present and future. *ACS Nano.* 2021;5: 7899-7906.
- 7 World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: Interim guidance. Published March 2, 2020. Accessed June 21, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
- 8 Infectious Disease Society of America. IDSA guidelines on the diagnosis of COVID-19: molecular diagnostic testing. Published December 23, 2020. Accessed June 21, 2021. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
- 9 Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2. Accessed August 10, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-testsguidelines.html#evaluating-test-results>
- 10 Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A, Koslakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Microbiol.* 2021; 19(3):171-183.
- 11 Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infect Dis.* 2021; S1473-3099(21)00048-7.
- 12 Welch DF. Point-Counterpoint: Role of Rapid Immunochromatographic Antigen Testing in Diagnosis of Influenza A Virus 2009 H1N1 Infection. *Journal of Clinical Microbiol.* 2020; 48(1): 22-25.
- 13 U.S. Food & Drug Administration. SARS-CoV-2 viral mutations: impact on COVID-19 tests. Updated June 3, 2021. Accessed June 21, 2021. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-covid-19-tests>

F R O S T  S U L L I V A N

El crecimiento es un viaje. Trabajamos para ser su guía.

Durante más de seis décadas, Frost & Sullivan ha proporcionado información práctica a empresas, gobiernos e inversores, lo que ha dado como resultado un flujo de oportunidades de crecimiento innovadoras que les permiten maximizar su potencial económico, explorar las megatendencias emergentes y dar forma a un futuro basado en un crecimiento sostenible.

Contacto: [Iniciar el debate](#)

El contenido de estas páginas está sujeto al copyright ©2021 Frost & Sullivan.