

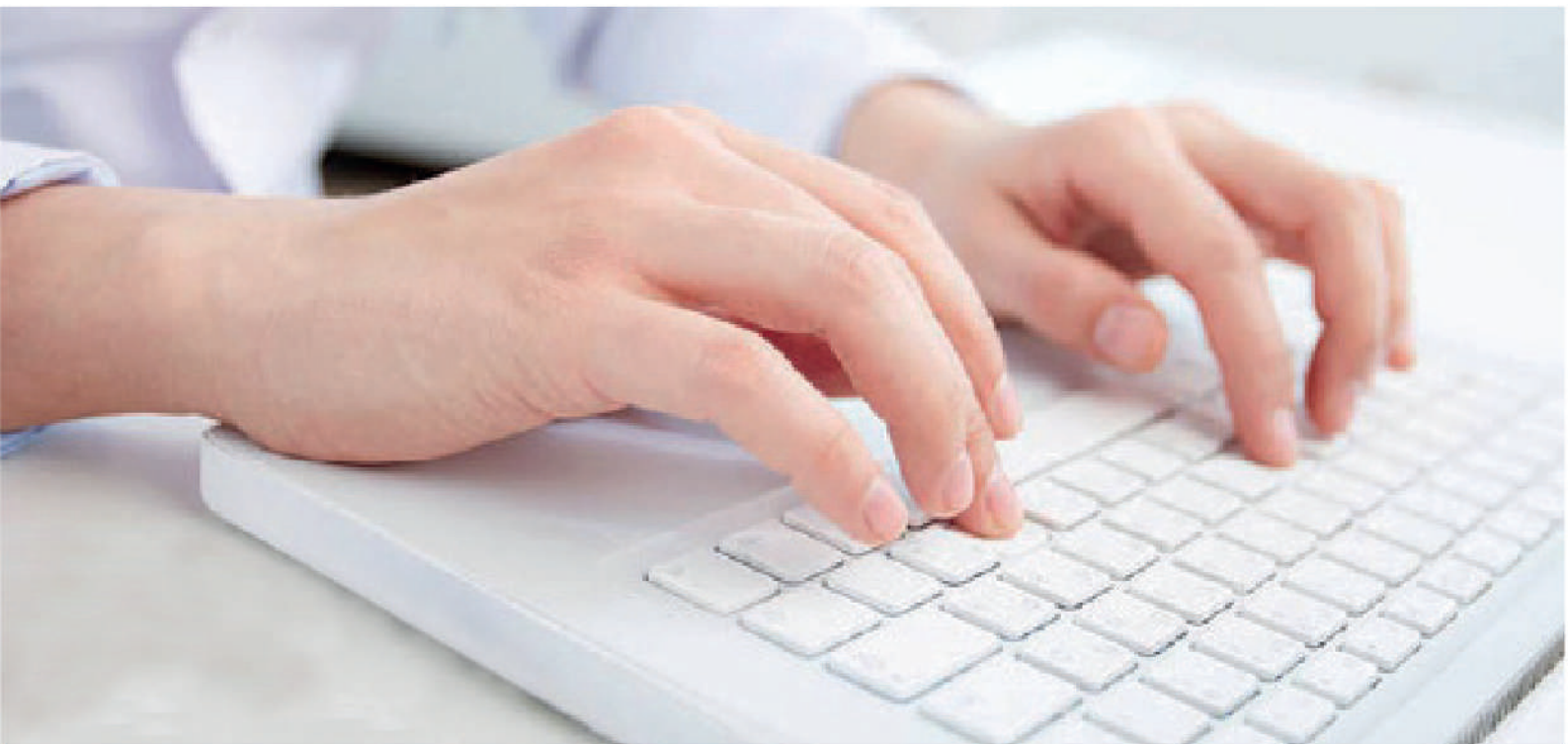


INFORME

ÁREA SALUD, Subgrupo ASPECTOS BIOMÉDICOS BÁSICOS. RESUMEN de la reunión realizada el 01/02/2021.

PARTICIPANTES: HENRY COHEN, GUSTAVO GIACHETTO, JUAN ARBIZA,
RODNEY COLINA, EDUARDO MIZRAJI, OTTO PRISTCH, ENRIQUE BARRIOS.

MONTEVIDEO, 04/02/21





De acuerdo a lo solicitado oportunamente, en esta reunión se trataron los siguientes temas, cuyos respectivos informes se ordenan más abajo.

I. Pertinencia de reportar el Cycle Threshold value RT-qPCR (CT) para la detección de SARS-CoV-2 (Juan Arbiza y Rodney Colina).

II. Perspectivas de estudios de seroprevalencia y otros proyectos (Otto Pristch).

En el curso de la reunión se agregó una tercera inquietud relativa a la relevancia del análisis de secuenciación (Eduardo Mizraji y Enrique Barrios, con aportes de varios integrantes) (ver ítem III).

I. INFORME DEL CT. La técnica “gold standard” para la detección del virus SARS-CoV-2 se denomina “real-time reverse-transcripción cuantitativa polimerasa chain reacción (RT-qPCR); por ser la técnica que posee el mayor nivel de sensibilidad y especificidad respecto a otras como el LAMP o los test de antígenos. Dicho test debe ser realizado a partir de hisopado nasofaríngeo e hisopado orofaríngeo (de pared posterior de faringe) para niños mayores de 5 años y adultos. Ambos hisopos se deben colocar en un mismo tubo con medio de transporte para luego ser enviado al laboratorio (1). Existe una enorme diversidad de empresas biotecnológicas que han generado kits diagnósticos para la detección de SARS-CoV-2 mediante la técnica de RT-qPCR. Sin embargo, ninguna de estos kits realiza la cuantificación de genomas virales, sino que simplemente se expresa la positividad de acuerdo un valor pre-determinado del “Cycle Threshold” o CT de la mencionada técnica. La mayoría de los kits indican que un test es positivo cuando el valor del CT es \leq a 35. A su vez es importante destacar que los distintos kits comerciales utilizan distintos genes virales y diferentes controles internos, en calidad de “target genómicos” para la detección tanto del ARN viral como el ARN celular respectivamente. Por tanto, la sensibilidad y especificidad de los distintos sistemas diagnósticos pueden diferir mucho entre sí.

Varios trabajos han discutido y analizado la utilidad de informar o no el valor del CT como predictor de riesgos asociados a una mayor transmisibilidad del virus o evolución a la gravedad del paciente, etc, etc (2, 3, 4). Se ha demostrado también que no es posible aislar el virus en cultivos celulares con $CT \geq 24$ (5).



En suma: **no sería recomendable adjuntar el valor del CT al informe porque:**

- a)** los kits comerciales no cuantifican y poseen distintas sensibilidades y especificidades; no poseen curva de calibración para calcular cuantitativamente la carga viral.

- b)** el valor de CT no necesariamente está relacionado al número de partículas virales infecciosas; no existe hasta el día de hoy una correlación entre la carga viral y la evolución de la enfermedad COVID 19 en el paciente, por ejemplo, pacientes asintomáticos con valores de CT extremadamente bajos lo que refleja una muy elevada carga viral, otros pacientes con el mismo valor de CT internados en CTI.

- c)** la infección causada por SARS-CoV-2 (al igual que otros virus respiratorios) es dinámica a lo largo del tiempo por lo que no es posible saber con certeza el significado clínico del valor del CT respecto al momento en que se realiza el hisopado y el curso natural de la infección en el tiempo.

- d)** informar el valor del CT puede generar confusiones al personal de salud en cuanto a las pautas y protocolos a seguir de acuerdo al valor del mismo.

Referencias:

1. [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020)

2. Arnaout R, Lee RA, Lee GR, Callahan C, Cheng A, Yen CF, Smith KP, Arora R, Kirby JE. The Limit of Detection Matters: The Case for Benchmarking Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Testing. Clin Infect Dis. 2021 Feb 3. doi: 10.1093/cid/ciaa1382. Epub ahead of print. PMID: 33532847



3. <https://www.sciencemag.org/news/2020/09/one-number-could-help-reveal-how-infectious-covid-19-patient-should-test-results>

4. Choudhuri J, Carter J, Nelson R, Skalina K, Osterbur-Badhey M, Johnston A, Goldstein D, Paroder M, Szymanski J. SARS-CoV-2 PCR cycle threshold at hospital admission associated with patient mortality. PLoS One. 2020 Dec 31;15(12):e0244777. doi: 10.1371/journal.pone.0244777. PMID: 33382805; PMCID: PMC7774957.

5. Bullard, J., Dust, K., Funk, D., Strong, J. E., Alexander, D., Garnett, L., Boodman, C., Bello, A., Hedley, A., Schiffman, Z., Doan, K., Bastien, N., Li, Y., Van Caesele, P. G., & Poliquin, G. (2020). Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, ciaa638. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>

II. ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA . Los test serológicos se utilizan para determinar la presencia de anticuerpos producidos por el sistema inmune de los individuos infectados previamente con SARS-CoV-2 y pueden dar una importante información epidemiológica permitiendo estimar el número de individuos infectados independientemente si fueron confirmados o no por técnicas diagnósticas directas (PCR o test de antígenos). También pueden ser utilizados para determinar la presencia de anticuerpos específicos generados después de la vacunación. Un Grupo de Trabajo Interinstitucional con investigadores de la UdelaR y el IP Montevideo desarrollaron en 2020 test serológicos inmunoenzimáticos en formato ELISA, que fueron validados y registrados en el MSP en consorcio con la empresa ATGen. Estos test fueron puestos a disposición del MSP para ser utilizados en estudios de seroprevalencia a nivel nacional, regional, o por grupos poblacionales específicos con un abordaje epidemiológico.



En el mes de octubre 2020 se realizó un primer análisis de seroprevalencia en la ciudad de Salto a cargo de investigadores del CENUR Litoral Norte, que permitió identificar individuos que habían estado en contacto previo con el virus sin desarrollar sintomatología y sin diagnóstico molecular.

Actualmente desde el MSP, junto con las instituciones del Sistema Nacional Integrado de Salud, la Universidad de la República y el Institut Pasteur de Montevideo, se está implementando un estudio que busca conocer la seroprevalencia de anticuerpos para SARS-CoV2 en todo el personal de salud en la etapa pre-vacunación.

Hasta el momento no se ha planteado realizar acciones para estimar la seroprevalencia de anticuerpos para SARS-CoV-2 a nivel de la población todo el país, lo cual permitiría conocer una línea de base inmunitaria previo al inicio de la vacunación.

Una vez iniciado el Plan de Vacunación, el uso de los test serológicos puede ser relevante para el monitoreo de la respuesta inmune frente a las diferentes vacunas en distintos grupos poblacionales.

Por último, los test serológicos se usan también para cuantificar la concentración de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 específicos en plasmas de pacientes recuperados de COVID-19, permitiendo generar un banco de plasma de donantes convalecientes. Recientemente, se creó un grupo con integrantes de ASSE, Facultad de Medicina, IP Montevideo y GACH que está trabajando activamente en la definición de sus posibles usos terapéuticos.

III. NUEVAS CEPAS. El surgimiento de nuevas cepas de SARS-Cov-2, y en las que se advierte un posible aumento de la transmisibilidad, cambió en las últimas semanas la importancia epidemiológica de realizar la secuenciación de las cepas infectantes en tiempo real.

En efecto, la inclusión en el seguimiento epidemiológico de la información de las distintas variantes virales que circulan en las distintas regiones del país, pasó de ser un dato de interés académico a ser un **dato de relevante importancia en la salud pública.**



Estos datos de secuencia permitirán un ajuste de las condiciones de protección a la población ante la irrupción (muy probable) en nuestro territorio de nuevas variantes virales de propagación aumentada que podrían eventualmente generar una situación epidemiológica de mayor complejidad. Entendemos de importancia **encontrar una fuente de financiación fluida, no sujeta a concursos de proyectos, para que los laboratorios del país puedan acceder a los fungibles necesarios para realizar estas determinaciones genómicas en asociación con el seguimiento epidemiológico de los casos.**

Enfatizamos entonces la necesidad de que **estos procedimientos se puedan hacer en forma sostenida y en tiempo real**, para generar insumos útiles para la toma de decisiones oportunas.

Para que esto pueda funcionar correctamente hay que resolver problemas de articulación interinstitucional, poder vincular datos disponibles en diferentes sectores/instituciones y tener fondos para la ejecución. Los problemas no están, en principio, en los aspectos técnicos o tecnológicos.

A DIRECCIÓN GENERAL DE SECRETARÍA

Se eleva sugiriendo hacer lugar a lo solicitado en los siguientes términos:

"Información real del TC de los PCR o sea en cuantos ciclos se hacen y si ustedes tienen un registro de eso. La eficiencia del PCR va de la mano del TC y si se realizan a más de 22 ciclos hay un alto porcentaje de falsos positivos."

Respuesta: Se adjunta (fs. 19 a 24) informe en el cual el Departamento de Laboratorio de Salud Pública está de acuerdo con su contenido, respecto a la consulta realizada.

"Pregunta: pacientes contemplados para no recibir la inoculación por enfermedades alérgicas o comorbilidades ... Que tipos de enfermedades podrían provocar una reacción alérgica y agravar la Salud del paciente?."

Respuesta: Las contraindicaciones de la vacunas están publicadas en la página del MSP.

Están contraindicadas:

-En personas con historia de reacciones alérgicas graves (por ejemplo, anafilaxia) a algún componente de la vacuna contra la COVID-19.

Adjuntamos link de la página del MSP con toda la información y un documento elaborado por la Sociedad Uruguaya de Inmunología y Alergia del MSP donde explica claramente lo que usted pregunta.

<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/comunicados/comunicado-sobrevacunacion-contra-covid-19-pacientes-alergicos>

"-Que estudio se hizo para inocular menores de 16 años cuando el prospecto de la vacuna Pfizer recomienda no hacerlo?"

Respuesta: El prospecto de la vacuna de Pfizer que está publicado en la página del MSP dice claramente que se puede utilizar en mayores de 12 años por su aprobación de su uso en emergencia en este grupo de edad ya que la vacuna tuvo la aprobación por la FDA.

En el link se adjunta el prospecto de la vacuna con toda la información disponible.

Se adjunta documento realizado de vacunación en adolescentes su justificación.

<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/vacunacion-contra-covid19-adolescentes>

<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/prospectosvacunas-incluidas-certificado-esquema-vacunacion-vigente>

Ministerio de Salud Pública

Dirección General de Secretaría

VISTO: la solicitud de información pública efectuada por
titular de la cédula de identidad , al amparo de lo
dispuesto por la Ley N° 18.381 de 17 de octubre de 2008;

RESULTANDO: que el peticionante solicita información vinculada a:
i) en cuántos ciclos se hace el TC de los PCR y si el Ministerio de Salud Pública tiene un registro al respecto; ii) qué pacientes están contemplados para no recibir la inoculación por enfermedades alérgicas o comorbilidades y qué tipos de enfermedades podrían provocar una reacción alérgica y agravar la salud del paciente; y iii) si existen estudios sobre inoculación en menores de 16 años;

CONSIDERANDO: I) que corresponde hacer lugar a lo solicitado;
II) que de acuerdo a lo dispuesto por el Artículo 16 de la citada disposición legal, el acto que resuelva la petición debe emanar del jerarca máximo del Inciso o quien posea facultades delegadas al efecto;

ATENTO: a lo precedentemente expuesto y a lo establecido por Resolución Ministerial N° 38/991 de 22 de enero de 1991;

EL DIRECTOR GENERAL DE SECRETARÍA

en ejercicio de las atribuciones delegadas

RESUELVE:

- 1º) Autorízase el acceso a la información, en referencia a la solicitud efectuada por titular de la cédula de identidad , al amparo de lo dispuesto por la Ley N° 18.381 de 17 de octubre de 2008.
- 2º) Notifíquese a la parte interesada a través de Secretaría de la Dirección General de Secretaría. Pase al Departamento de

Comunicaciones para su publicación en la página web institucional.

Cumplido, archívese.

Ref. N° 001-3-7961-2021

VC