

Autores: María Ángeles Marcos¹, David Navarro², José Ramón Paño³
y Pilar Retamar⁴

Editores: Juan Carlos Galán⁵ y José Ramón Paño³

1. Servicio de Microbiología. Hospital Clínic. Barcelona
2. Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia
3. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza
4. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla
5. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

ÍNDICE

1. Introducción	2
2. Objetivos y prioridades del diagnóstico de infecciones causadas por SARS-CoV-2.....	3
3. Estrategia de diagnóstico microbiológico en pacientes con síntomas de infección respiratoria.	4
4. Vigilancia epidemiológica de la infección respiratoria	5
4.1. Introducción	5
4.2. Objetivos	5
4.3. Acciones	6
Referencias.....	8

1. INTRODUCCIÓN

- Mientras no haya disponibilidad de una vacuna segura y eficaz, la identificación precoz de pacientes sintomáticos y su aislamiento, así como la trazabilidad de sus contactos forma parte del núcleo de la estrategia de control frente a la COVID-19.
- Aunque la presentación de la COVID-19 es muy variable, en muchos casos es indistinguible de otras infecciones respiratorias, que representan la primera causa de asistencia sanitaria en otoño e invierno asociándose a una importante morbi-mortalidad en colectivos vulnerables.
- La previsible simultaneidad de casos de infección por diferentes virus respiratorios epidémicos de incidencia estacional (virus de la gripe, virus respiratorio sincitial -VRS-, etc) con la infección por SARS-CoV-2 obligan a establecer una estrategia diagnóstica eficiente y sostenible para el sistema sanitario.
- El enfoque diagnóstico de las infecciones respiratorias agudas puede ser:
 - a) **Etiológico.** Para descartar SARS-CoV-2 y aquellos patógenos que puedan tener interés clínico por tener un manejo específico (p. ej. virus de la influenza o VRS en determinadas poblaciones vulnerables) o epidemiológico (vigilancia)
 - b) **Sindrómico.** Para prevenir la transmisión de otros patógenos y evitar casos secundarios.
- La capacidad de diagnóstico microbiológico está supeditada a los recursos materiales y humanos disponibles siendo fundamental dimensionar y priorizar la demanda esperable para poder planificar la organización de esta actividad.
- En el presente documento se desarrolla:
 1. La definición de los objetivos perseguidos con el diagnóstico microbiológico de las infecciones causadas por SARS-CoV-2 y su priorización.
 2. Una estrategia de diagnóstico de infecciones respiratorias en diferentes niveles asistenciales
 3. Una estrategia de vigilancia epidemiológica de infecciones respiratorias

2. OBJETIVOS Y PRIORIDADES DEL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES CAUSADAS POR SARS-COV-2

El diagnóstico de infecciones causadas por SARS-CoV-2 se realiza para:

a) Clínica.

- Confirmar o descartar una sospecha clínica
- Obtener información pronóstica
- Seleccionar tratamientos específicos en pacientes sintomáticos.

b) Epidemiológica.

- Control de la transmisión.
- Identificar precozmente brotes, especialmente aquellos en entornos en los que puede haber grandes cadenas de transmisión.
- Prevenir brotes en ámbitos estratégicos: hospitales, residencias, colegios, centros penitenciarios
- Detectar cambios de tendencias epidemiológicas y/o reintroducción del virus.

Para optimizar la gestión del trabajo de los Servicios de Microbiología es fundamental disponer de un sistema de priorización de las muestras. Esta priorización debe definirse en la fase preanalítica, idealmente en el momento de la solicitud, siendo de gran ayuda para ello los sistemas de petición electrónica. En la **Tabla 1** se propone un sistema de **priorización** (de mayor a menor) **del diagnóstico microbiológico de la infección por SARS-CoV-2**.

Tabla 1. Priorización del diagnóstico (de mayor a menor) en función del contexto. Anticipación del volumen de muestras esperables y tiempos recomendables de respuesta desde la toma de muestras.

Orden de prioridad	Contexto	Número de muestras	Rapidez de respuesta	Comentario
1a	Paciente sintomático grave	+	< 1-6 h	• Pacientes sintomáticos que requieren hospitalización
1b	Paciente sintomático vulnerable [†]		< 24 h	• Pacientes vulnerables sin datos de gravedad, que no requieren hospitalización
2	Estudio de brotes activos	+ /+++	< 24 h	• Número muy variable de muestras según la fase de la epidemia • Diferenciar estrategia para paciente sintomático y asintomático*
3	Prevención de brotes en ámbitos estratégicos	++	24-48 h	• Número relativamente estable de muestras • Cribado preingreso hospitalario o en residencias de ancianos • Cribado a profesionales sanitarios, de residencias y de centros socio-sanitarios
4	Persona sintomática no grave/no vulnerable [†]	+ /+++	24 - 48 h	
5	Contactos estrechos de pacientes SARS-CoV-2	+ /+++++	24 - 48h	• Número muy variable según la fase de la epidemia
6	Cribados aleatorios o no aleatorios a poblaciones de alto riesgo	+++++	24 - 72 h	

[†] **Población vulnerable:** Enfermedad pulmonar crónica (incluido asma), cardiovascular, renal, hepática, hematológica, trastornos metabólicos, o neurológicos, mujer embarazada, pacientes institucionalizados, inmunodeprimidos o ancianos. *ver tabla 3 del modulo II

3. ESTRATEGIA DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO EN PACIENTES CON SÍNTOMAS DE INFECCIÓN RESPIRATORIA

El diagnóstico microbiológico de los pacientes con síntomas de infección respiratoria de cualquier gravedad implica:

- La **indicación universal de pruebas de diagnóstico microbiológico para SARS-CoV-2** a todos. En caso de imposibilidad por falta de recursos humanos o materiales se debería dar prioridad a los pacientes vulnerables o con síntomas graves.
- La **indicación individualizada de pruebas de diagnóstico microbiológico para otros patógenos** que depende de:
 - la presentación clínica
 - la vulnerabilidad del paciente
 - el ámbito asistencial (comunitario y extrahospitalario vs hospitalario) y
 - la epidemiología de la infección respiratoria y la evidencia de circulación de virus en la comunidad.

En la **Tabla 2** se resume la indicación de pruebas de diagnóstico microbiológico en pacientes con síntomas de infección respiratoria aguda (IRA).

Tabla 2. Indicación de pruebas de diagnóstico microbiológico en pacientes con infecciones respiratorias agudas en función del ámbito asistencial

Ámbito	Población	SARS-CoV-2	Gripe	VRS	Otros virus respiratorios	Otros patógenos	Comentarios
Comunitario	Vulnerable [†]	+	Si sospecha, en pacientes que se benefician de oseltamivir				Su abordaje conllevaría dificultades logísticas importantes y un riesgo considerable de sobrecarga del sistema
	No vulnerable [†]	+ / - ^{†1}					
Residencias y otros centros extrahospitalarios	Todos	+	Si sospecha	Si sospecha	Si brote de IRA no filiado	Según protocolo de actuación local	
Hospitalario	Paciente crítico / UCI	+	+	+	+	Si neumonía:	
	Grandes inmunodeprimidos [§]	+	+	+	+	<ul style="list-style-type: none"> • Antígeno de neumococo (±Legionella) • Hemocultivos • Cultivo de muestra respiratoria baja 	Considerar también la posibilidad de infecciones oportunistas
	Resto de población hospitalaria	+	Durante temporada ^{§§} o si sospecha	Durante temporada en población pediátrica y geriátrica ^{§§}	Si brote de IRA no filiado		

[†] **Población vulnerable:** Enfermedad pulmonar crónica (incluido asma), cardiovascular, renal, hepática, hematológica, trastornos metabólicos, o neurológicos, mujer embarazada, pacientes institucionalizados, inmunodeprimidos o ancianos.

^{†1} Salvo imposibilidad técnica debería realizarse estudio microbiológico específico de SARS-CoV-2 a todo individuo con síntomas de infección respiratoria aguda, independientemente de la gravedad.

[§] **Grandes inmunodeprimidos:** Receptores de trasplante de órgano sólido y de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, neutropenia profunda y / o prolongado, determinadas formas de inmunosupresión farmacológica.

^{§§} En función de la incidencia de gripe / VRS identificada por la red de vigilancia epidemiológica

4. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN

4.1. Introducción

La infección por SARS-CoV-2 constituye un grave problema de salud pública en el mundo. Es imprescindible una adecuada vigilancia virológica y epidemiológica del SARS-CoV-2 que permita detectar y caracterizar precozmente los virus circulantes y evaluar su capacidad de transmisión en la población. Esto, junto con la rapidez en el intercambio de información a nivel nacional e internacional, constituyen los ejes básicos de un sistema de vigilancia.

Actualmente, el Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta de la gripe (Global Influenza Surveillance and Response System, GISRS) es parte esencial del Programa de Vigilancia de Gripe de la OMS a escala mundial. Desde que la OMS consideró la epidemia del COVID-19 como una pandemia, siendo GISRS y ECDC (Centro Europeo para el control de las Enfermedades) las principales plataformas en la vigilancia de la pandemia de COVID-19. (1,2)

La OMS ha manifestado la importancia de la integración de la vigilancia epidemiológica y virológica de COVID-19 en los sistemas de vigilancia nacionales para la gripe ya existentes (3). El Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE) se encarga de la vigilancia de la gripe tanto a nivel nacional como autonómico dentro de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (4).

Las responsabilidades dentro SVGE se reparten entre el Grupo de Trabajo de Vigilancia de la Gripe en España, el Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Centro Nacional de Microbiología (CNM), los centros coordinadores de la vigilancia centinela de gripe de cada red autonómica, los profesionales sanitarios centinela y los laboratorios pertenecientes a la Red de Laboratorios Españoles de Gripe (ReLEG). El SVGE se sirve de diversos sistemas y fuentes de información que comprenden el sistema centinela de vigilancia de la gripe, el sistema de enfermedades de declaración obligatoria, la vigilancia de casos graves hospitalizados, la notificación de brotes y la mortalidad asociada. Por lo tanto, el SVGE está constituido por una sólida infraestructura de redes y laboratorios, y presenta gran flexibilidad y capacidad de adaptación como ha demostrado anteriormente con la pandemia por el virus A(H1N1) pdm09 para abordar la actual pandemia de COVID-19.

Por otra parte, en este escenario de pandemia, a nivel hospitalario debe también monitorizarse la incidencia de infección respiratoria de una manera específica a través del funcionamiento de un equipo multidisciplinar que se responsabilice de coordinar las actividades derivadas de la incidencia de casos.

4.2. Objetivos

El objetivo general de la vigilancia de SARS-CoV-2 es conocer los aspectos epidemiológicos y virológicos de su actividad, para proporcionar información relevante a las autoridades sanitarias, los profesionales de salud pública y de la atención sanitaria, de forma que contribuya a reducir la carga de enfermedad asociada y sirva de guía en la prevención y control de la misma.

Los objetivos específicos de esta vigilancia **a nivel comunitario** son los siguientes:

- Detectar de forma rápida y gestionar los casos de COVID-19
- Identificar los contactos y realizar seguimiento de su cuarentena

- Monitorizar la extensión geográfica, la intensidad de la transmisión, y la gravedad de COVID-19 en la población con el propósito de estimar la carga de la enfermedad, evaluar las tendencias de la enfermedad a lo largo del tiempo, e informar de las medidas necesarias de mitigación.
- Identificar los factores de riesgo para la enfermedad y la transmisión (grupos de edad, distribución de sexo, comorbilidades asociadas) para conocer qué grupos de población requieren más esfuerzos.
- Evaluar el impacto de la pandemia en el sistema de salud y en la sociedad.
- Guiar a las autoridades sanitarias locales y nacionales en la formulación e implementación de las medidas orientadas a la prevención y el control.
- Determinar la aparición de brotes tanto nosocomiales y residencias como comunitarios.
- Detectar y caracterizar los virus circulantes para conocer la evolución genética del virus, el diagnóstico de las reinfecciones lo cual puede tener implicaciones en la transmisión, virulencia, desarrollo de medidas terapéuticas y preventivas.
- Conocer el impacto de la co-circulación de SARS-CoV-2, con otros virus epidémicos como virus de la gripe, otros virus respiratorios así como otros patógenos bacterianos.

Los objetivos específicos a **nivel hospitalario** son:

- Garantizar la provisión de recursos humanos y materiales necesarios para atender a los pacientes que requieren ingreso
- Organizar los circuitos asistenciales y las actividades de prevención y la búsqueda activa de casos nosocomiales y el manejo de brotes.
- Vigilar la posibilidad de posibles reinfecciones

4.3. Acciones

Las acciones clave para llevar a cabo la vigilancia integral de COVID-19 incluyen:

- Utilizar, adaptar y fortalecer los sistemas de vigilancia existentes y valorar su ampliación cuando sean necesarios.
- Reforzar los equipos de la Atención Primaria garantizando la capacidad diagnóstica y de manejo de casos desde este nivel. Desde las Comunidades Autónomas (CCAA) se debe garantizar este diagnóstico y reforzar los centros de salud para el manejo y seguimiento de los casos.
- Reforzar los equipos de control de infección para la monitorización de la infección respiratoria y el manejo de la sectorización de los casos ingresados y de los potenciales brotes nosocomiales.
- Adaptar los sistemas de información sanitaria y de vigilancia epidemiológica que permitan a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) disponer de la información necesaria, con un nivel de desagregación y detalle adecuado, para garantizar una capacidad de reacción rápida que lleve a la adopción de las medidas oportunas de control. Así, cada componente de la RENAVE, a nivel de CCAA y a nivel nacional (tanto el Ministerio de Sanidad como el Centro Nacional de Epidemiología) debe disponer de los recursos humanos, especialmente en las unidades de vigilancia epidemiológica, y de los desarrollos tecnológicos e informáticos necesarios para la obtención y análisis continuo de los casos y para la gestión adecuada de los contactos.

- El seguimiento del nivel de transmisión de la epidemia debe hacerse compaginando la información obtenida de distintos niveles, incluyendo centros sanitarios y socio-sanitarios tanto públicos como privados, laboratorios y servicios de Medicina Preventiva y Prevención de Riesgos Laborales. Por ello, los Servicios de Salud de las CCAA y los servicios asistenciales tanto de la sanidad pública como de las entidades privadas adecuarán sus sistemas informáticos para posibilitar la obtención de la información mínima exigida en el tiempo y forma indicados en las correspondientes aplicaciones informáticas establecidas (5).
- Disponer de un sistema de vigilancia microbiológica sindrómica en: a) pacientes con enfermedades similares a la gripe (ESG) y b) en pacientes con infecciones respiratorias agudas graves (IRAG)
- En pacientes con infecciones respiratorias agudas y graves (que requieren ingreso en UCI) se debe realizar estudio de SARS-CoV-2, gripe, VRS y panel de otros virus respiratorios. En caso de negatividad del estudio microbiológico se consideraría otros abordajes diagnósticos, especialmente ante acúmulos de casos.

REFERENCIAS

1. WHO.int. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. World Health Organization; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329> (cited 25 March 2020).
2. Are coinfections with COVID-19 and influenza low or underreported? An observational study examining current published literature including three new unpublished cases. Antony SJ, Almaghouth NK, Heydemann EL. J Med Virol. 2020 Jun 12.
3. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Clin Microbiol Infect. 2020 Jul 22: S1198-743X(20)30423-7.
4. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza . Timothy M Uyeki, Henry H Bernstein et al. Clinical Infectious Diseases, Volume 68, Issue 6, 15 March 2019,
5. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. G. Caruana, A. Croxatto, A.T. Coste. Clin Microb Inf 26 (2020) 1178e1182
6. Global Influenza Program. http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
7. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Tests for COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/testing.html>
8. World Health Organization. Operational considerations for COVID-19 surveillance using GISRS. <https://www.who.int/publications-detail/Operational-considerations-for-covid-19-surveillance-using-girs-interim-guidance>
9. Sistema de vigilancia de la gripe en España. <http://vgripe.isciii.es>
10. [Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19](#)
11. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf