

Rol de los laboratorios públicos en el diagnóstico SARS-CoV-2 en la pandemia de COVID-19: Experiencia, desafíos y oportunidades

Marzo 2021

Role of public laboratories in the SARS-CoV-2 diagnosis in the COVID-19 pandemic: experience, challenges and opportunities. March 2021

El manejo de la pandemia por COVID-19 ha implicado un enorme esfuerzo de los equipos de salud en todo el mundo, que han visto sobrepasada sus capacidades, obligando a los gobiernos a impulsar un trabajo coordinado entre las instituciones públicas y privadas para enfrentar esta pandemia. Esta situación ha afectado el quehacer de los laboratorios clínicos en general, y más aún, a los laboratorios que cuentan con diagnóstico molecular, los que se han visto enfrentados a una demanda de exámenes de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 jamás antes vista. Sin lugar a duda, el diagnóstico de este virus es la piedra angular del manejo de la pandemia, colocando en el centro de las decisiones clínicas y político/administrativas, tanto la cantidad como la calidad de los resultados que los laboratorios puedan entregar.

Las técnicas de diagnóstico molecular han transformado el diagnóstico convencional en los laboratorios del sector público de este país. En un inicio, debido a los altos costos de estas técnicas, el diagnóstico molecular se realizaba principalmente en entidades privadas, con un acceso limitado para la población general. El desarrollo de plataformas diagnósticas más económicas, la utilidad clínica de estas técnicas para el diagnóstico de enfermedades y monitorización de tratamiento, junto con situaciones epidemiológicas particulares, como por ejemplo influenza AH1N1, tuberculosis, infecciones de transmisión sexual, entre otras, han facilitado la incorporación de técnicas de diagnóstico molecular al sector público, implementado laboratorios y capacitando personal en esta área.

A pesar del aumento del diagnóstico molecular en el sector público/privado, nadie imaginó la demanda de exámenes durante la pandemia COVID-19, llevando a un esfuerzo máximo de la capacidad de los laboratorios ya existentes, junto con la implementación de nuevos laboratorios a lo largo del país, donde contribuyeron las universidades, centros de investigación, empresas salmoneras y entidades privadas, conformando hasta diciembre de 2020, una red de laboratorios registrado por el Instituto de Salud Pública (ISP) de 148 centros con capacidad diagnóstica de PCR SARS-CoV-2 (Figura 1).

Este esfuerzo encomiable no estuvo ajeno a dificultades en su implementación. En esta ocasión, discutiremos los aciertos y errores, proble-

mas y soluciones, dificultades superadas y por superar del diagnóstico de COVID-19 durante el año 2020, con una mirada constructiva para optimizar la red de laboratorios ya establecida para seguir enfrentando esta pandemia que tanta incertidumbre ha generado en el mundo.

Primer caso en Chile

Desde el primer caso detectado de SARS-CoV-2 en Chile, el 3 de marzo de 2020, los laboratorios de diagnóstico se vieron enfrentados a una situación nunca antes vista. Si bien existía consenso sobre el impacto del COVID-19, los comentarios más pesimistas no estuvieron cerca de lo que ocurrió en las semanas posteriores. A pesar de tener la experiencia de Asia y Europa, nuestro país se enfocó en preparar a los equipos de salud y comprar respiradores, estrategia prioritaria desde el punto de vista político, como un indicador del manejo de esta pandemia. Los laboratorios de diagnóstico, por su parte, no se vieron mayormente involucrados en las etapas tempranas, a pesar de las consultas y preparación de algunos centros con técnicas de diagnóstico de RT-PCR. Al momento del primer caso confirmado en Chile, ya se había puesto en marcha el diagnóstico de SARS-CoV-2 en una red de laboratorios públicos y se anunciaba a la población que el país se encontraba preparado ante un eventual aumento de solicitudes de exámenes. Sin embargo, y tal como la peor pesadilla, nadie supuso lo que se venía: un aumento sostenido de casos sospechosos, que al correr de las semanas sobrepasó la capacidad de los laboratorios hasta esa fecha establecidos. La inyección de recursos, contratación y capacitación de personal, junto al compromiso de los equipos de salud, en pocas semanas permitió un aumento progresivo de laboratorios con la autorización del ISP para realizar diagnóstico de SARS-CoV-2.

Implementación de la red de laboratorios

La mayoría de los laboratorios del sector público y hospitales de alta complejidad no contaban con tecnología operativa para realizar

Correspondencia a:

wmacevedo@gmail.com
dona.benadof@redsalud.gov.cl
mfarfan@uchile.cl

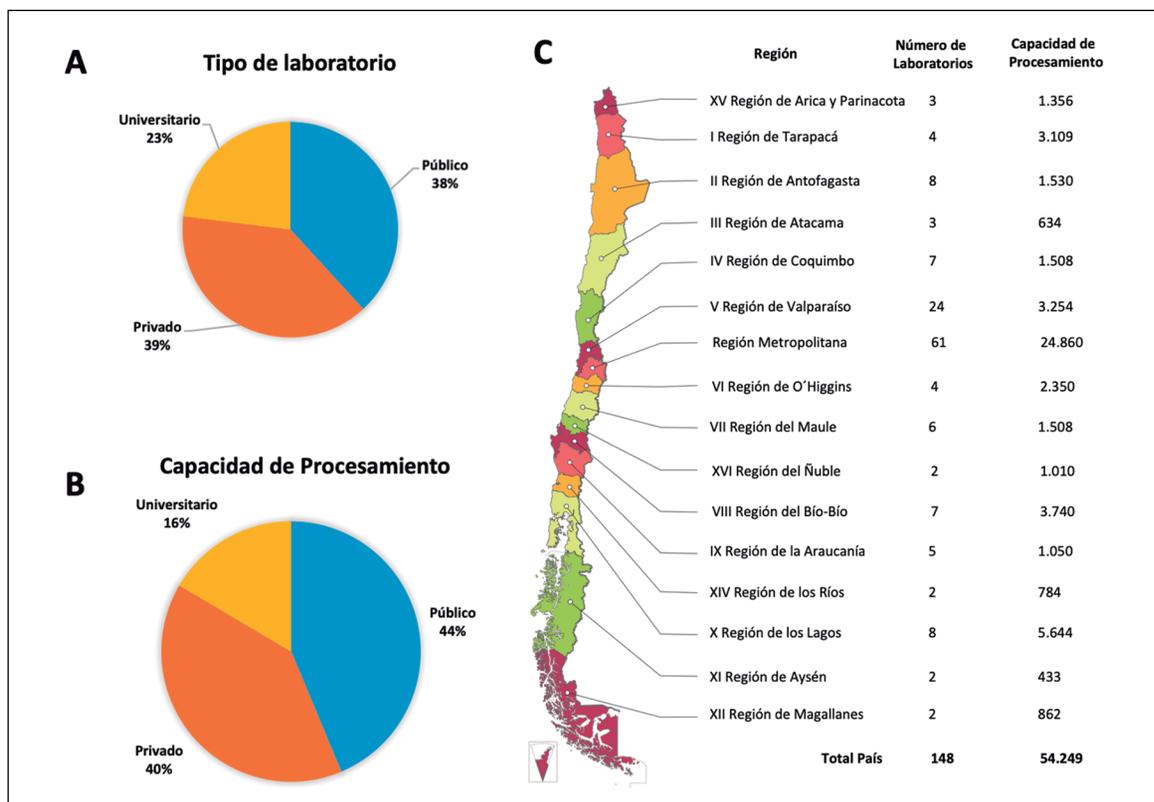


Figura 1. Red de laboratorios con capacidad diagnóstica de PCR SARS-CoV-2 hasta diciembre de 2020.

RT-PCR de SARS-CoV-2. En un inicio, la red de laboratorios, considerada por la Subsecretaría de Redes Asistenciales del Ministerio de Salud para apoyar al ISP como referencia, incluía los laboratorios de los siguientes establecimientos: Centro Oncológico del Norte (Antofagasta), Hospital San Camilo (San Felipe), Hospital San Juan de Dios (Santiago), Hospital Clínico Regional de Concepción Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción), Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco) y Hospital de Puerto Montt. Estos centros contaban con las competencias iniciales para enfrentar la contingencia e implementación de esta nueva técnica, ya que eran parte de la red de vigilancia de virus respiratorios implementada para el diagnóstico molecular de influenza AH1N1.

En una segunda instancia, para ampliar la red de laboratorios se consideró criterios como procesamiento de una alta demanda de muestras, logística para traslado de muestras dada la geografía de nuestro país y la existencia de laboratorios de biología molecular en ámbito público o privado en diferentes regiones. Asimismo, la Subsecretaría de Redes Asistenciales estableció alianzas estratégicas con otros ministerios e instituciones públicas y privadas para explorar opciones de un mayor crecimiento de oferta de exámenes. El Ministerio de Ciencias, Tecnología, Co-

nocimiento e Innovación se centró tempranamente en articular las universidades que contaban con equipamiento y recurso humano altamente calificado en investigación que utilizaban herramientas de biología molecular. Al 23 de marzo de 2020, se inicia la incorporación de los primeros 6 laboratorios universitarios llegando al 30 de noviembre de 2020 a contar con 33 operativos en la red. Además, se incorporan los laboratorios de Estaciones Cuarentenarias de Lo Aguirre, perteneciente al Servicio Agrícola y Ganadero (SAG); empresas privadas pertenecientes a la industria salmonera de la zona extrema sur del país y la Policía de Investigaciones de Chile (PDI) perteneciente al Ministerio del Interior y Seguridad Pública.

El incremento de laboratorios y su capacidad de análisis muestra un aumento sostenido del número de exámenes en el tiempo, destacando a nuestro país, como uno de los líderes mundiales en diagnóstico por total de habitantes (Figura 2). Hasta diciembre de 2020, se implementaron 148 laboratorios del sistema integrado de laboratorios de diagnóstico de SARS-CoV-2, con una capacidad de procesamiento de cerca de 50.000 muestras diarias que ha analizado un total de 6.424.004 muestras. Este encomiable esfuerzo, es sin duda uno de los logros más relevantes en el manejo de la pandemia.

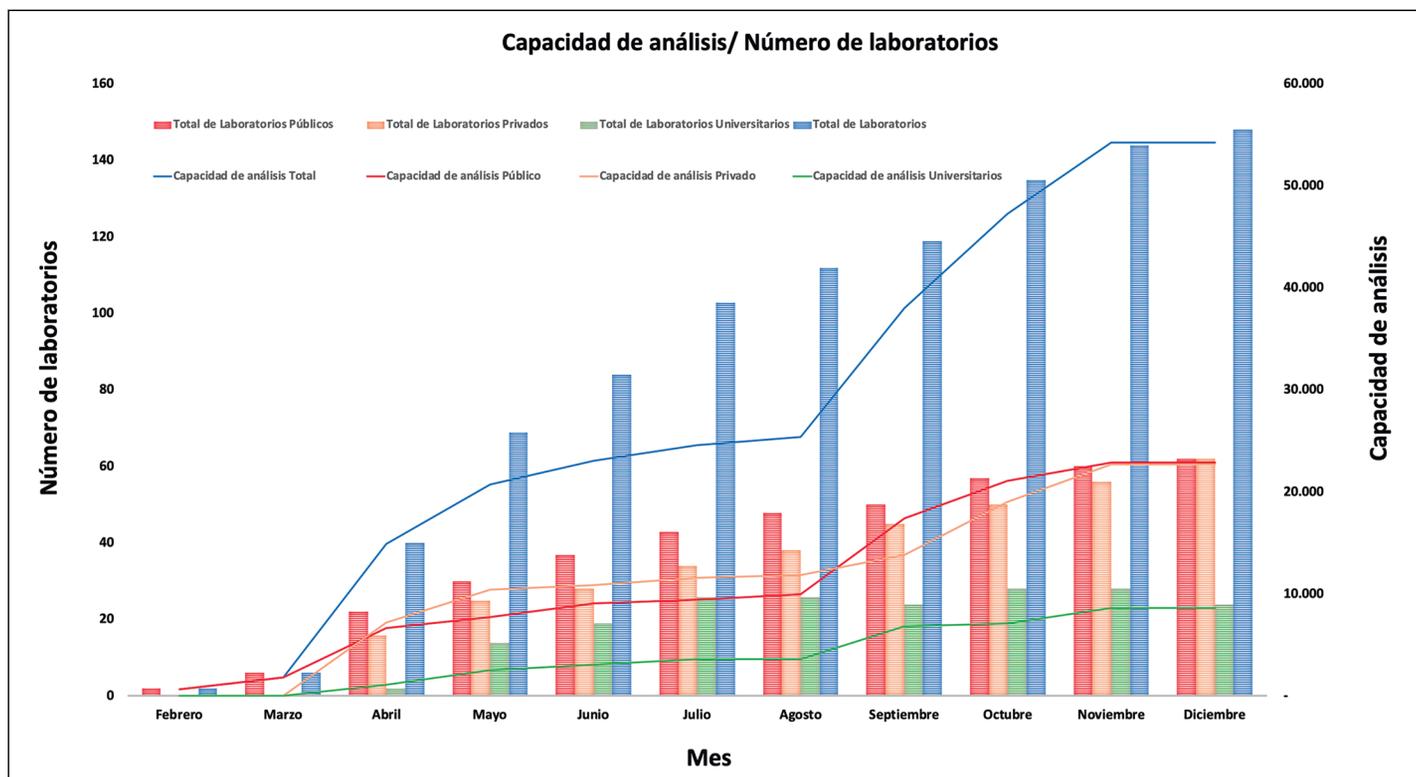


Figura 2. Crecimiento de la capacidad diagnóstica de PCR SARS-CoV-2 hasta diciembre de 2020. Fuente: Departamento de Planificación Estratégica y Gestión territorial.

Registro de capacidad diagnóstica de laboratorios

Inicialmente en pandemia, toda la capacidad diagnóstica estaba centralizada en el ISP. Este mismo instituto capacitó presencialmente al primer núcleo de laboratorios de instituciones públicas. Paralelamente el Ministerio de Salud solicitó al ISP velar por el buen funcionamiento de los laboratorios reclutados progresivamente para procesar RT-PCR de SARS-CoV-2 generando un registro de capacidad diagnóstica. Para poder ingresar al registro y procesar muestras inicialmente se realizaba una prueba de concordancia de resultados con el laboratorio de referencia, se enviaban muestras positivas y negativas con distintos valores de Ct (*Cycle threshold*). Posteriormente se avanzó en solicitar una mayor cantidad de requisitos de calidad que incorporan registros documentales de controles, protocolos de extracción y amplificación, junto con documentos de trabajo para verificar la organización y flujo de trabajo.

Los resultados de la prueba de concordancia eran evaluados directamente en el ISP; si la concordancia era 100% se autorizaba el registro y funcionamiento del laboratorio para procesar muestras clínicas; de no haber

concordancia se enviaba un *set* de muestras ciegas y se retroalimentaba al laboratorio sobre las posibles fuentes de error e instancias a corregir hasta obtener 100% de concordancia requerida para autorizar su funcionamiento como parte de la red nacional de laboratorio para el diagnóstico de SARS-CoV-2.

Producción de los laboratorios

La proyección estimada del proyecto red de laboratorios en Chile fue en ascenso continuamente partiendo de 3.000 análisis diarios en marzo a aproximadamente 50.000 diarios en el mes de diciembre, para cumplir con una tasa de 200 test diarios por cada 100.000 habitantes (considerando una capacidad de 16.000 análisis en el sistema privado), y una capacidad instalada de 90 laboratorios públicos que realicen 300 análisis en promedio cada uno, llegando a 260 test por 100.000 habitantes. Es importante recalcar que desde, septiembre en adelante, la capacidad diagnóstica siguió aumentando debido a la instalación de sistemas de extracción automatizada y termocicladores, acompañado de la incorporación de nuevos laboratorios de biología molecular a la red¹.

En comparación con el resto de los países, según <https://ourworldindata.org/> al 18 de diciembre se registra un aproximado de 309,14 test por cada 1.000 habitantes. Con respecto al número de test realizados por cada muestra positiva la misma organización, registra a la misma fecha 21 test por cada caso confirmado, poniendo a Chile entre los países que realizan un mayor tamizaje en su población, liderando Latinoamérica y posicionándolo entre países desarrollados.

Registros de los resultados

Las estadísticas y registros a nivel país se generaban inicialmente desde los diferentes laboratorios que conforman la red. Se requería la necesidad de programar y proyectar la demanda y oferta de RT-PCR para SARS-CoV-2, por lo que la solicitud, organización y sistematización de la información se coordinó desde el nivel central hacia la red de laboratorios desde inicios de marzo de 2020. Se definió el uso de dos planillas: una planilla con acceso restringido, que incluía el listado completo de datos del paciente junto con sus resultados, y una segunda planilla con un consolidado de producción de cada laboratorio.

Debido al alto flujo en la demanda de exámenes, se generó una plataforma informatizada (Plataforma Nacional de Toma de Muestra, PNTM) a solicitud de la Subsecretaría de Redes Asistenciales para optimizar la trazabilidad de los exámenes y sus resultados. Esta plataforma debuta en junio de 2020 con el objetivo de implementar un sistema de registro y trazabilidad en tiempo real para todas las prestaciones de laboratorio clínico y/o biología molecular que se ejecuten en el país en apoyo al diagnóstico de SARS-CoV-2, permitiendo el ingreso de información por parte del profesional o técnico desde la toma de muestra, trazabilidad al laboratorio a donde es derivada, la etapa del procesamiento y el resultado en tiempo real. Esta plataforma cuenta con niveles de seguridad en el respaldo de la información y su implementación se realizó en tres etapas: conocimiento y difusión de la plataforma, integración con sistemas informáticos locales a nivel de Servicios de Salud o laboratorios y, por último, inicio oficial y obligatorio que se ejecutó desde septiembre por oficio.

En diciembre de 2020, 115 laboratorios a lo largo del país estaban utilizando la plataforma, lo que conformaba en ese entonces el 80% de la oferta de exámenes a nivel nacional. Otro de los objetivos que plantea la División de Gestión de Redes Asistenciales (DIGERA) en esta instancia es la interoperabilidad con sistemas de notificación de enfermedades obligatorias EPIVIGILA donde se concentran las notificaciones de enfermedad por COVID-19 y, a su vez, poder alimentar las estadísticas nacionales para el Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), logrando una mayor eficiencia el recurso

humano que trabaja en los diferentes ámbitos relacionados con esta pandemia².

Lo anterior resume todo el esfuerzo de los laboratorios público/privado/universitarios para incrementar el diagnóstico molecular de SARS-CoV-2. Este colosal desafío representa un hito en la salud pública de nuestro país. Sin embargo, esta tarea no estuvo exenta de dificultades y problemas, acompañada con el desgaste de los profesionales de laboratorios.

Dificultades en la implementación del diagnóstico de SARS-CoV-2

Durante el inicio de la pandemia, especialmente entre los meses de marzo a mayo de 2020, se presentaron variadas dificultades a las que se vieron enfrentados los profesionales de laboratorios. A continuación, se presentan las más importantes.

Obtención de muestra

El proceso de capacitación del personal técnico y profesional para la toma de muestra fue normado desde el nivel central y difundido dentro de la red de salud de diversas maneras. Inicialmente se recomendó el medio de transporte viral como medio para la toma de muestra desde el ISP, el cual sufrió quiebre de *stock* rápidamente, además de presentar como dificultad que no se podía mantener la muestra previo al procesamiento por más de tres días en refrigeración, pues alteraba la estabilidad. Posteriormente, en el contexto de la alta demanda del examen RT-PCR y la necesidad de mantener estable la muestra por varios días, se migró al uso de medio de transporte con estabilizadores de ARN, lo que si bien permite una mayor bioseguridad para los operadores, no estuvo exento de complicaciones para el manejo en los laboratorios, así como también en su compatibilidad con los diversos sistemas de extracción y amplificación utilizados. Otra dificultad, fue el quiebre de *stock* de las tómulas flexibles para toma de muestra nasofaríngea, lo que implicó que durante los meses entre abril y julio se trabajó con tómulas orofaríngeas (más gruesas y menos flexibles) por vía nasofaríngea. Esta situación no estuvo exenta de polémica, incluso mediática, dado que se adquirieron desde el nivel central para distribución nacional, a pesar de las recomendaciones de las sociedades científicas que cuestionaban su uso masivo. También se discutió ampliamente el uso de saliva como muestra en lugar del hisopado nasofaríngeo. Esta técnica fue validada para uso en algunos centros públicos, universitarios y privados, no prosperando su uso masivamente hasta la fecha, siendo uno de los argumentos para no utilizarla las especificaciones técnicas de los *kits* de RT-PCR, junto a la falta de protocolos de validación y verificación en esta matriz de muestra.

Transporte de muestras

La Región Metropolitana concentra la mayor población del país por lo que durante los meses más álgidos de demanda de RT-PCR para SARS-CoV-2 se debieron enviar muestras a los laboratorios de regiones en formato recomendado por ISP para traslado de muestras en forma segura. Los contenedores se trasladaban por *courier* contratados desde nivel central o por aviones de instituciones armadas, todo coordinado desde DIGERA. Para no perder trazabilidad de las muestras, cada envío debía adjuntar un listado de las muestras con los datos especificados desde DIGERA, además de ingresarlos los datos de cada muestra en PNTM donde se centralizaron los datos de paciente y los resultados. Sin embargo, este traslado de muestras ocasionó un aumento en los tiempos de respuestas, lo que afectó las estrategias de trazabilidad.

Verificación de técnicas

En la incorporación de nuevos laboratorios a la red nacional de diagnóstico SARS-CoV-2 no existió un criterio uniforme para la implementación de técnicas diagnósticas. Por otro lado, ha existido un bajo nivel de participación o incorporación de profesionales, con las debidas competencias, en la discusión efectiva de estos temas. La percepción al respecto, en el contexto de los requerimientos de países con más recursos que consumieron la mayor parte de los insumos y reactivos disponibles, es que finalmente, países como el nuestro, se vio obligado a incorporar lo que se tenía a disposición, impidiendo la estandarización de protocolos de diagnóstico que se mantuvieran en el tiempo. Estos reactivos en su mayoría son para uso en investigación del tipo *Research Use Only* (RUO), con falta de protocolos de validación y donde sólo se han realizados algunos esquemas de verificación. En este sentido, los laboratorios tuvieron que realizar la verificación de los protocolos de diagnóstico que hay actualmente en uso en nuestro país.

Stock de reactivos

Debido a la alta demanda de exámenes a nivel mundial, una de las grandes dificultades ha sido la disponibilidad de insumos y reactivos para los análisis de RT-PCR, presentándose falencias en *stock* que amenazan, hasta el día de hoy, la productividad de los laboratorios. Esto llevó en muchos casos a trabajar de forma colaborativa, formal e informalmente, entre los laboratorios de la red, obligando en muchos casos a utilizar diferentes insumos y reactivos desde la toma de muestra hasta los análisis de RT-PCR. Asimismo, la falta de reactivos de extracción para las diferentes plataformas automatizadas, indujo a muchos laboratorios públicos a retomar procesos de extracción manual que repercutieron en la productividad de exámenes realizados diariamente.

Tiempos de respuesta

El tiempo transcurrido desde la toma de muestra hasta el informe del resultado del examen RT-PCR es un parámetro clave para el manejo de la estrategia de testeo, trazabilidad y aislamiento (TTA) planteado por el gobierno para el control de la pandemia. A medida que fue aumentando la demanda de exámenes RT-PCR para SARS-CoV-2, los tiempos de respuesta aumentaron, debido al retraso entre la toma y transporte de la muestra, como también en el procesamiento en el laboratorio. En el período mayo y junio de 2020, muchos laboratorios estaban sobrepasados y con tiempos de respuestas superiores a los 4 días, lo que afectaba enormemente la estrategia TTA. La implementación de nuevos laboratorios a la red, junto con la automatización de los procesos ha tenido un impacto importante en reducir estos tiempos de respuestas.

Agotamiento del personal

El enorme esfuerzo de los equipos de salud para enfrentar la pandemia ha tenido un tremendo impacto en el agotamiento del personal de salud, conocido como el síndrome de *Burnout*. Para los profesionales y técnicos de los laboratorios de la red de diagnóstico molecular de SARS-CoV-2, esto no ha sido la excepción. Durante la pandemia, muchos profesionales tuvieron extensas horas de trabajos, una alta presión para entregar resultados de forma rápida y con el miedo constante de contagiarse dentro o fuera del laboratorio. Esta situación no ha cambiado en el tiempo, lo que ha traído como consecuencia un aumento de licencias por problemas psiquiátricos y físicos asociado al trabajo de laboratorio.

Desafíos y Oportunidades

Nuevas técnicas de diagnóstico de SARS-CoV-2

Pocos días después de secuenciar el primer genoma viral de SARS-CoV-2 aparecieron diversas técnicas de RT-PCR que permitieron su detección con valores de sensibilidad y especificidad adecuados para el manejo de la epidemia, no solo en personas sintomáticas, sino que también asintomáticos. Hoy en día, existe más de un centenar de *kits* diagnóstico por RT-PCR, lo cual plantea nuevos desafíos en su adecuada verificación por los usuarios, una etapa clave en la implementación de nuevas técnicas de diagnóstico clínico que debe ser realizada y mantenida en cada uno de los laboratorios, utilizando guías disponibles en la literatura científica.

A pesar del enorme esfuerzo por aumentar la capacidad diagnóstica, se hizo necesario incrementar el número de exámenes, sin un incremento del gasto. Esto, sumado a la falta de reactivos para las técnicas de RT-PCR a nivel mundial, varios laboratorios nacionales comenzaron a desarrollar e implementar nuevas técnicas o estrategias de diagnóstico, como por ejemplo, omitir el paso de

extracción del ARN viral para realizar la reacción de RT-PCR³, utilizar métodos *in home* de extracción de ARN⁴, técnicas de MALDI-TOF⁵, muestras agrupadas o *pool testing*⁶ y pruebas rápidas de antígenos^{7,8}, entre otras. De estas estrategias, actualmente el *pool testing* y las pruebas rápidas de antígenos han sido las metodologías adoptadas por el MINSAL para diagnóstico de SARS-CoV-2.

Pool testing

La estrategia de *pool testing* ha sido utilizada para otro patógenos como para el VIH, virus hepatitis B, virus hepatitis C, influenza, incluido el SARS-CoV-2. Con fecha 9 de septiembre de 2020, la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud a través del Ord. B51 N° 3833 describe el marco general para realizar *pool testing* en la red de laboratorios clínicos que cuentan con registro de capacidad diagnóstico para SARS-CoV-2 entregado por el ISP, donde la positividad de la detección por SARS-CoV-2 debe ser menor a 10%. Esta estrategia de testeo grupal se recomienda sólo en la búsqueda activa de casos. Hasta la fecha, cerca de 40 laboratorios realizan *pool testing*, en su mayoría utilizando cinco muestras para conformar el *pool*.

Test rápidos y la detección de antígenos

A pesar que las pruebas rápidas de antígenos presentan valores de sensibilidad y especificidad menores que las técnicas de detección viral por PCR, el bajo costo, rapidez (< 15 min) y su uso en estudios de campo sin la necesidad de un laboratorio o equipamiento especial, hacen de estas pruebas una estrategia atractiva para su uso masivo. Para el caso de SARS-CoV-2, existen en el mercado varias pruebas rápidas de antígenos disponibles. Hasta la fecha, los estudios publicados de validación de las pruebas rápidas de antígenos de SARS-CoV-2 en personas asintomáticas que respaldan el uso de estas pruebas en estrategias de búsqueda activa y vigilancia epidemiológica, muestran valores de especificidad altos, transformándolos en una herramienta útil para la pesquisa de personas portadores SARS-CoV-2. Es importante destacar que el *estándar de oro* para el diagnóstico clínico de SARS-CoV-2 sigue siendo la RT-PCR. Considerando la información disponible sobre el uso de las pruebas rápidas de antígenos en pacientes sintomáticos, se recomienda su uso en situaciones o condiciones donde no sea posible realizar una RT-PCR, lo cual fue estipulado recientemente a través del Ord. B51 N° 536, con fecha 4 de febrero de 2020, de la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud.

Nuevas plataformas

Debido al aumento en la demanda de exámenes de RT-PCR y el desarrollo de nuevas plataformas de ampli-

ficación de ácidos nucleicos (*nucleic acid amplification test*, NAAT), existen en el mercado numerosas técnicas de diagnóstico molecular. La mayoría de ellas presentan niveles de sensibilidad y especificidad comparables con las técnicas de diagnóstico molecular ya disponibles. Sin embargo, es importante siempre realizar una verificación local de nuevas técnicas, independientes de los valores declarados por los fabricantes, independientes de las ventajas comparativas que presentan, como disminución de los tiempos de respuesta, necesidad mínima de equipamiento e infraestructura.

Es relevante destacar, que algunas de estas plataformas, sobre todo las del tipo *point of care*, pueden ser una estrategia de testeo relevante para aquellos centros que requieran resultados de forma rápida para el uso de pabellones, trasplante de órganos, ingresos a unidades de cuidados intensivos, entre otras actividades clínicas que requieran un diagnóstico rápido.

Centro de referencia

Tal como se ha mencionado anteriormente, la pandemia de COVID-19 ha puesto una presión, casi sin precedentes en la era contemporánea, a los sistemas de salud del mundo entero. Pero en particular ha constituido un reto significativo para las unidades de laboratorio clínico ya que el diagnóstico, al menos en nuestro país, sigue estando focalizado en las pruebas moleculares de RT-PCR. Hasta esta fecha, el recuento oficial de pacientes sintomáticos/asintomáticos corresponde a quienes tienen una prueba de RT-PCR positiva; por lo anterior, la estandarización de la técnica tiene un significado crucial para la validez de estos datos. En este contexto, la tarea de un centro de referencia es de vital importancia dada la enorme variabilidad de centros que se incorporaron a la red de diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante técnicas moleculares.

Hasta la llegada de esta pandemia, los laboratorios clínicos, tanto públicos como privados, poseían una experiencia variable en diagnóstico molecular. Si bien los laboratorios universitarios, dedicados principalmente a investigación poseían las capacidades técnicas para realizar diagnóstico de SARS-CoV-2, carecían del manejo de criterios clínicos para realizar pruebas de RT-PCR con estas características. Los laboratorios dedicados a la agroindustria y acuicultura debieron realizar una incorporación compleja de todos los aspectos relacionados a salud humana que necesitó la mejor de las disposiciones a cooperar en esta gigantesca tarea. Hasta esta fecha, y cuando la red de laboratorios para diagnóstico de SARS-CoV-2 ya supera el centenar, es imperiosa la necesidad de fortalecer el rol del ISP (y quizás una subred de laboratorios de referencia) que entreguen directrices y protocolos comunes, claros y consensuados, de los

aspectos relacionados al diagnóstico de SARS-CoV-2, u otros patógenos emergentes que requieran de una rápida respuesta del sistema de salud en su conjunto.

En momentos donde se espera un rebrote de contagios de SARS-CoV-2, se debe evitar improvisar y cometer los mismos errores que al inicio de la pandemia, considerando, además, la amplia variabilidad de los test diagnósticos disponibles y la existencia de enormes diferencias entre los test serológicos, de antígenos y/o moleculares, que ameritan indicaciones claras de uso y cobertura.

La irrupción en el mercado de las pruebas rápidas inmunocromatográficas de antígenos y anticuerpos IgG e IgM, que se venden en el mercado, requieren de un control más estricto de su uso y reporte de los resultados, junto con verificaciones del ISP. Lo mismo aplica a la amplia variedad de dispositivos para toma y transporte de muestras. De lo anterior se desprende la necesidad de fortalecer la red de referencia y en particular, modificar la legislación, para regular técnicamente los dispositivos médicos. Del mismo modo, se requiere que las directrices emanadas desde un centro único de referencia que cuente con un comité ampliado que incorpore al sistema de diagnóstico clínico en su totalidad (público/privado) para enfrentar situaciones de este tipo, redactando instructivos que reflejen la realidad del sistema de salud en Chile y que, en definitiva, pueda cumplir su rol con eficacia, sin que termine convirtiéndose en un prestador más de la red. En este sentido, en octubre de 2020 se creó el “Consejo Asesor de técnicas de laboratorios para el diagnóstico de SARS-CoV-2” bajo la resolución exenta 896 del Ministerio de Salud. Este consejo, de carácter consultivo científico/técnico tiene como objetivo asesorar al Ministerio de Salud en el estudio de técnicas de laboratorios que permitan mejorar la oferta y los tiempos de respuestas para el diagnóstico de SARS-CoV-2, así como también discutir y ofrecer soluciones a situaciones prácticas de los laboratorios, considerando el contexto y capacidad de cada uno de los centros que conforman la red. Este consejo está formado por representantes de laboratorios públicos, privados y universitarios, además del ISP y el MINSAL, lo que ha permitido considerar las realidades a las que se enfrenta cada laboratorio en el diseño de estrategias de apoyo para fortalecer la red de laboratorios ya establecida. Algunos de los aportes de este consejo han sido la generación de protocolos de verificación de *pool testing*⁹, estudio de campo para evaluar el desempeño de test de antígeno de SARS-CoV-2 en personas asintomáticas⁷ diseño de algoritmos para implementación de test de antígenos en personas sintomáticas y asintomáticas, entre otros. Este tipo de iniciativas permite llevar la experiencia y realidad de los laboratorios de diagnóstico de la red para implementar políticas de manejo de la pandemia que puedan ser rápidamente incorporadas por los laboratorios.

Control de calidad

Una de las estrategias ampliamente conocidas y usadas a nivel internacional para robustecer el diagnóstico clínico, y sobretodo asegurar la calidad de los procesos y resultados de las técnicas diagnósticas, es la utilización de controles de calidad.

En particular, las técnicas diagnósticas suelen contar con un “control positivo” y un “control negativo”. El primero asegura que el sistema diagnóstico funciona correctamente y detecta el analito que se busca, evitando informar como falso negativo una muestra que es positiva. Este control está presente, tanto en métodos instrumentales como visuales (*point of care* o inmunocromatografías). El segundo, permite detectar contaminación que pudiera dar origen a un mal diagnóstico, entregando como falso positivo a una muestra que es negativa. Este control es ampliamente usado en sistemas instrumentales y es un parámetro de vigilancia de calidad, de vital importancia en pruebas moleculares, dado el enorme riesgo de contaminación de una RT-PCR.

Por otro lado, tenemos los controles de tercera opinión, que corresponde a un analito o muestra comercial adquirida cuyo contenido es conocido y estandarizado, y por lo tanto es usado en rutinas de diagnóstico clínico para verificar que lo que se realiza en el laboratorio está dentro de rangos normales y se detecta lo que se debe. En particular, y debido a lo reciente de esta pandemia, recién comienzan a aparecer controles positivos de tercera opinión en el mercado para el diagnóstico de SARS-CoV-2.

Por último, están los Programas de Evaluación Externa de la Calidad, que corresponde a programas de calidad (nacionales o internacionales) donde un laboratorio especializado y/o de referencia envía muestras positivas y negativas en ciego a los laboratorios que realizan diagnóstico clínico y reciben los resultados emitidos por ellos. De esta manera, el centro de referencia es capaz de evaluar si los laboratorios de la red están diagnosticando de manera correcta o incorrecta a algún analito en particular.

Mantención de la red de laboratorio

El perfeccionamiento de la red, tanto en tecnología como en recursos humanos, ha sido de vital importancia dado el enorme salto que ha significado en muchos laboratorios la incorporación del diagnóstico molecular. Los especialistas de laboratorio aún resultan un recurso escaso en el contexto nacional, por su amplia formación en técnicas moleculares. Sin embargo, es necesario capacitar a los profesionales de laboratorio de manera continua para los retos que impone este nuevo estándar diagnóstico, mucho más sensible y específico.

Las plataformas moleculares requieren un criterio de

experto para interpretación de resultados. La incorporación de tantos actores a la red de laboratorios para diagnóstico de SARS-CoV-2 requiere no solo la voluntad de quienes participan de la red sino también la incorporación de recursos (tecnológicos, humanos y económicos) que permita mantener un estándar homogéneo y activo para la realización de los exámenes de RT-PCR.

Hasta no tener un control de la pandemia, la estrategia de TTA, resulta de vital importancia para la detección precoz de casos y control de brotes. Por otro lado, desconocemos cuán extensa sea la protección inmunológica que nos provean las vacunas y por lo tanto resulta imprescindible mantener la red de laboratorios activa.

Tal como se produjo una reconversión de camas, en los distintos centros de salud públicos y privados del país, es importante generar niveles de actividad de laboratorios que permita ir activándolos aun cuando la pandemia pueda mostrar signos de retroceso. Ya son ampliamente conocidas las experiencias de Europa y otras partes del mundo que demuestran que las olas de contagio pueden resultar tanto o más complejas que las precedentes y por ello es vital contar con un diagnóstico precoz de los casos.

Hasta ahora, uno de los obstáculos más importantes que se ha debido sortear es la falta de integración de la red de salud. La integración pareciera ser un sueño para el manejo de cualquier dato clínico debido a la movilidad de los pacientes y en particular dada la necesidad de contar con dicha información a la brevedad. Son muchos los beneficios que una red integrada de salud puede producir en la población; sin embargo, el requerimiento que ha significado para el manejo de esta patología, el poder disponer a la brevedad de los resultados de laboratorio quizás constituya un pequeño gran salto en la incorporación de un sistema unificado de salud que permita, guardando la confidencialidad de los datos, contar con un sistema integrado de laboratorios y que permita un flujo expedito de la información. En la actualidad existe un sistema para todo Chile respecto a los datos de laboratorio para patologías específicas como VIH, hepatitis B y hepatitis C, que podrían contribuir a un desarrollo masivo a nivel nacional para otros exámenes.

En particular, para la RT-PCR de SARS-CoV-2 se ha desarrollado una plataforma nacional de toma de muestras (PNTM) que busca integrar a toda la red nacional; no obstante, su desarrollo e implementación debe adaptarse a las necesidades que esta pandemia requiere.

Rol de los laboratorios y su participación en la toma de decisiones

Debido a los retos específicos que nos ha planteado el SARS-CoV-2 y dado que la prueba de oro para su diagnóstico es por técnicas moleculares, resulta funda-

mental contar con profesionales que tengan competencias específicas en esta área. Por otro lado, considerando que el laboratorio está en el centro del diagnóstico y monitoreo de esta patología, es relevante incluir a los profesionales de laboratorios de estos servicios en las mesas técnicas en conjunto con microbiólogos y/o infectólogos, en conjunto con las sociedades científicas en las cuales estos profesionales participan.

Las buenas decisiones emergen desde acuerdos multidisciplinarios donde se consideran las experiencias de los profesionales respectivos (laboratoristas, bioquímicos, microbiólogos, infectólogos, etc). Sin embargo, en nuestro país existe una falta de comunicación entre las decisiones políticas y técnicas que debe ser resuelta. La peor de las evidencias radica en varios documentos que emergen desde las oficinas administrativas para llevar a la práctica alternativas poco viables en la realidad debido al desconocimiento que se tiene de la misma. Uno de los frentes más robustos que tiene Chile para el manejo de la patología, y que lo ubica incluso entre los primeros a nivel mundial, es la amplia disponibilidad de la RT-PCR para detección de SARS-CoV-2, sumado recientemente a la necesidad de realizar vigilancia genética de las posibles variantes que circulan a nivel mundial y local. Por lo anterior, resulta necesario que los profesionales que usan estas herramientas a diario puedan participar activamente en la toma de decisiones.

Vigilancia

Como un gran reto final, donde comulguen todas las experiencias recogidas de esta pandemia, deberíamos establecer como país un sistema y red de vigilancia que nos permita detectar en fases muy iniciales nuevos casos de COVID-19, posibles nuevos brotes y de esa manera, contener a tiempo la diseminación a la población y acotar al máximo las transmisiones comunitarias. El reto que tenemos como sociedad se refiere a que ya no basta con el uso de técnicas clásicas para estos agentes, ya no basta con saber si están o no presentes, sino que como varían genéticamente en el tiempo y en la población. Es una carrera que debemos correr con cierta ventaja para no vernos sobrepasados. Tanto para agentes de este tipo como para otros que nos imponen nuevos retos a futuro. En este sentido, la creación auto-gestionada del Consorcio Genomas CoV2 (CGC), conformado por investigadores e investigadoras de diversas universidades chilenas que trabajan en genómica y bioinformática, es una iniciativa que debe fortalecerse con la red de laboratorios ya implementada para apoyar el estudio de secuencias de SARS-CoV-2 circulando en el país. Durante el primer trimestre del 2021, el Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación ha tratado de articular un plan

nacional de vigilancia genómica, sin resultados a la fecha. Este tipo de iniciativas, acopladas al trabajo de vigilancia realizado por ISP, sin duda permitirá no sólo tener una vigilancia de las variantes que circulan en Chile, sino que además, en caso de ser necesario, adaptar las estrategias de diagnóstico de forma rápida.

Conclusión

La primera etapa para el manejo de la pandemia de COVID-19 es la detección rápida y precisa del virus SARS-CoV-2 mediante RT-PCR. Desde el primer caso reportado en nuestro país, se ha implementado una red de laboratorios a lo largo del país de laboratorios públicos, a la que se sumaron laboratorios privados y de universidades, en un desafío jamás antes visto que ha llevado a nuestro país a destacarse mundialmente por su capacidad diagnóstica. La experiencia en este primer año de pandemia, debe ser considerada para

optimizar la red ya implementada y seguir entregando a la población un diagnóstico oportuno para el control de esta pandemia.

Agradecimientos. Los autores agradecen la colaboración de Pablo Norambuena (encargado Equipo de Testeo, DIGERA, MINSAL) y Rodrigo Fasce (Jefe Subdepartamento Enfermedades Virales, ISP) por la disposición e información para preparar el manuscrito.

**William Acevedo Muñoz¹, Dona Benadof Fuentes²
y Mauricio J. Farfán Urzúa³**

¹Hospital de Enfermedades Infecciosas
Dr. Lucio Córdova. Santiago, Chile.

²Hospital de Niños Dr. Roberto del Río.
Santiago, Chile.

³Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna.
Departamento de Pediatría Infantil Campus
Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de
Chile. Santiago, Chile.

Referencias bibliográficas

- Informe DIGERA "Estrategias desarrolladas en la Red asistencial en respuesta a pandemia por COVID -19.
- Instructivo de uso de plataforma ministerial nacional de registro y control de exámenes de SARS-CoV-2 Subsecretaría de Redes Asistenciales División de Gestión de la Red Asistencial Departamento de Planificación Estratégica y Gestión Territorial.
- Beltrán-Pavez C, Alonso-Palmares LA, Valiente-Echeverría F, Gaggero A, Soto-Rifo R, Barriga G P. Accuracy of a RT-qPCR SARS-CoV-2 detection assay without prior RNA extraction. *J Virol Methods*. 2021 Jan; 287: 113969. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.113969.
- Instituto de Salud Pública. Subdepartamento de Genética Molecular. Extracción No Automatizada de ácidos nucleicos desde muestras nasofaríngeas sospechosas de COVID-19. https://www.ispch.cl/sites/default/files/Extracci%C3%B3n%20No%20Automatizada_a_COVID-19_211020.pdf
- Nachtigall F M, Pereira A, Trofymchuk O S, Santos L S. Detection of SARS-CoV-2 in nasal swabs using MALDI-MS. *Nat Biotechnol*. 2020 Oct; 38(10): 1168-1173. doi: 10.1038/s41587-020-0644-7.
- Farfan M J, Torres J P, O’Ryan M, Olivares M, Gallardo P, Lastra J, Salas C. Optimizing RT-PCR detection of SARS-CoV-2 for developing countries using pool testing. *Rev Chilena Infectol*. 2020; 37(3): 276-280. doi: 10.4067/s0716-10182020000300276
- Peña M, Ampuero M, Garcés C, Gaggero A, García P, Velásquez M S, et al. Performance of SARS-CoV-2 rapid antigen test compared with real-time RT-PCR in asymptomatic individuals. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.12.21251643>.
- Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita J M, Araos R, et al. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct; 99: 328-33. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.098.
- Instituto de Salud Pública. Subdepartamento de Genética Molecular. Protocolo de verificación de testeo grupal (*pool testing*) en muestras respiratorias obtenidas por hisopado nasofaríngeo desde búsqueda activa de casos (BAC). <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/01/Protocolo-de-verificacio%C3%ACn-de-testeo-grupal-pool-testing-5.11.2020-versi%C3%B3n-final-Grupo-Aesor-T%C3%A9cnico-Lab.pdf>