

Estado: El preprint no ha sido enviado para publicación

DETECCIÓN DE SARS-CoV-2 EN CONTACTOS ESTRECHOS ASINTOMÁTICOS DE CASOS CONFIRMADOS POR DIAGNÓSTICO MOLECULAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

Laura Fischerman, Regina Ercole, Marina Mozgovoj, María José Dus Santos, Mercedes Didier Garnham, Federico Remes Lenicov, María Luz Benvenuto, Lorena Santana, Laura Dominguez, Santiago Gauna, Lucía Ameri, Teresa Varela, Nicolás Kreplak, Enio García, Marina Pifano

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1843>

Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación se describen en el manuscrito, cuando corresponda.
- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints o publicado en una revista.
- El autor que presenta declara que todos los autores responsables de la preparación del manuscrito están de acuerdo con este depósito.
- Los autores declaran que si el manuscrito se publicará en el servidor SciELO Preprints, estará disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- El autor que hace el envío declara que las contribuciones de todos los autores están incluidas en el manuscrito.
- Si el manuscrito está siendo evaluado o siendo preparando para su publicación pero aún no ha sido publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.

Enviado en (AAAA-MM-DD): 2021-02-11

Postado en (AAAA-MM-DD): 2021-02-18

**DETECCIÓN DE SARS-CoV-2 EN CONTACTOS ESTRECHOS
ASINTOMÁTICOS DE CASOS CONFIRMADOS POR DIAGNÓSTICO
MOLECULAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.**

**DETECTION OF SARS-CoV-2 IN ASYMPTOMATIC CLOSE CONTACTS OF
CASES CONFIRMED BY MOLECULAR DIAGNOSIS, BUENOS AIRES
PROVINCE, ARGENTINA.**

Laura Fischerman*, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

orcid.org/0000-0002-8392-0755

Regina Ercole*, Laboratorio de Virología HIEAyC "San Juan de Dios", La Plata,
Provincia de Buenos Aires, Argentina

orcid.org/0000-0002-5240-3464

Marina Mozgovej, Universidad Nacional de Hurlingham, Buenos Aires, Instituto de
Ciencia y Tecnología de Sistemas Alimentarios Sustentables (UEDD INTA
CONICET), Buenos Aires

orcid.org/0000-0002-9832-5932

María José Dus Santos, Universidad Nacional de Hurlingham, Buenos Aires, Instituto
de Virología e Innovaciones Tecnológicas (UEDD INTA CONICET), Buenos Aires

orcid.org/0000-0002-8523-4732

Mercedes Didier Garnham, Universidad Nacional de Hurlingham, Buenos Aires

orcid.org/0000-0002-8059-0201

Federico Remes Lenicov, Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y
SIDA (Universidad de Buenos Aires / CONICET)

orcid.org/0000-0003-4108-6341

María Luz Benvenuti, Laboratorio HIGA "Dr. José Penna", Bahía Blanca, Provincia de
Buenos Aires, Argentina

orcid.org/0000-0001-8363-8939

Lorena Santana, Laboratorio del HIGA “Dr. Alende”, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Aires

orcid.org/0000-0002-3006-3868

Laura Dominguez, Laboratorio del HIGA “Dr. Alende”, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Aires

orcid.org/0000-0001-6939-1052

Santiago Gauna, Laboratorio HZEMI “Argentina Diego”, Azul, Provincia de Buenos Aires, Argentina

orcid.org/0000-0003-4201-5190

Lucía Ameri, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

orcid.org/0000-0002-7747-7128

Teresa Varela, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

orcid.org/0000-0002-2679-158X

Nicolás Kreplak, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

orcid.org/0000-0002-4005-2572

Enio Garcia, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

orcid.org/0000-0001-5625-9802

Marina Pifano, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

orcid.org/0000-0001-5207-3592

*ambas autoras contribuyeron por igual

Contribuciones de los autores

Laura Fischerman, Regina Ercole y Marina Pifano participaron en el diseño del trabajo, el análisis de los datos, la interpretación de resultado y la redacción general

Marina Pifano y Laura Fischerman además, participaron de la edición final del artículo

Marina Mozgovej, María José Dus Santos, Mercedes Didier Garnham realizaron los estudios de carga viral, evaluaron las muestras por Cts y participaron en la redacción general del artículo

Federico Remes Lenicov realizó el análisis de muestras por Cts y participó de la redacción general del artículo

María Luz Benvenuti, Lorena Santana, Laura Dominguez, Santiago Gauna y Regina Ercole participaron en la elección de casos índices por Cts, la búsqueda de contactos, el seguimiento, los hisopados, procesaron las muestras de contactos estrechos, validaron los resultados analíticos y participaron de la redacción general del trabajo

Lucía Ameri realizó las ilustraciones

Teresa Varela, Nicolás Kreplak y Enio García participaron del diseño general y la revisión final del artículo.

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

Resumen:

La detección de SARS-CoV-2 y su implicancia en el diagnóstico de COVID-19 han sido muy debatidos en la pandemia. El acceso al diagnóstico molecular y su población destinataria fue parte esencial de las políticas públicas. El objetivo de este estudio fue evaluar el costo/beneficio de la detección de SARS-CoV-2 en contactos estrechos asintomáticos mediante el uso de distintas pruebas de diagnóstico molecular. Se estudiaron 51 contactos estrechos de personas con diagnóstico de SARS-CoV-2 confirmado por RTqPCR, clasificadas por Ct (<20, entre 20 y 30 y >30) en hospitales públicos de la Provincia de Buenos Aires. Del total de contactos estudiados el 15,7% resultó confirmado para SARS-CoV-2, no hubo contactos de casos con Ct>30 positivos. La cantidad de contactos positivos de casos con Ct<20 fue significativamente mayor que la de casos con Cts>20. Las muestras con Cts<20 se asociaron a una carga viral estimada de entre 1 a 4 órdenes de magnitud de diferencia con los rangos de Ct >20. Un 13,7% de contactos estrechos positivos fueron de casos con Ct<20. Al estudiar muestras positivas con diagnóstico confirmado por PCR, correspondientes a la SE1 del 2021, sólo un 19,35% correspondían a muestras con Cts<20 y un 50,7% con Cts entre 20 y 30. A partir de estos datos se muestra que con el testeo de contactos estrechos podríamos detectar sólo un 3,7% de casos. El esfuerzo por parte del sistema de salud pública para esta estrategia, con bajo

poder predictivo, puede tener un efecto negativo para el cumplimiento del aislamiento de los contactos y podría generar una demora en los resultados de los casos sospechosos, sin aportar significativamente a controlar la pandemia.

Abstract

The detection of SARS-CoV-2 and its implication in the diagnosis of COVID-19 have been highly debated in the pandemic. Access to molecular diagnosis and its target population was essential for public policy. The objective of this study was to evaluate the cost / benefit of detecting SARS-CoV-2 in asymptomatic close contacts using different molecular diagnostic tests. 51 close contacts of people with a diagnosis of SARS-CoV-2 confirmed by RTqPCR, classified by Ct (<20, between 20 and 30 and > 30), were studied in public hospitals in the Province of Buenos Aires. Of the total contacts studied, 15.7% were confirmed for SARS-CoV-2, there were no contacts of cases with Ct > 30 positive. The number of positive contacts of cases with Ct <20 was significantly higher than that of cases with Cts > 20. Samples with Cts <20 were associated with an estimated viral load of 1 to 4 orders of magnitude difference with Ct ranges > 20. 13.7% of positive close contacts were from cases with Ct <20. When studying positive samples with confirmed diagnosis by PCR, corresponding to EW1 of 2021, only 19.35% corresponded to samples with Cts <20 and 50.7% with Cts between 20 and 30. From these data it is shown that with the close contact test we could detect only 3.7% of cases. The effort by the public health system for this strategy, with low predictive power, may have a negative effect on the fulfillment of the isolation of contacts and could generate a delay in the results of suspected cases, without contributing significantly to controlling the pandemic.

Introducción:

La detección de SARS-CoV-2 y su implicancia en el diagnóstico de la enfermedad COVID-19 ha sido una de las preocupaciones más grandes de esta pandemia. El diagnóstico molecular es una de las herramientas necesarias para contener la propagación del virus y para el manejo de casos. Por esta razón, el acceso al diagnóstico molecular ha cobrado gran interés constituyendo parte esencial de las políticas públicas.

El método indicado para la confirmación estándar de la infección aguda por el SARS-CoV-2 se basa en la detección de secuencias específicas del genoma viral mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, como la transcripción reversa seguida de

la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RTqPCR). Este método consiste en la amplificación del material genético viral luego de su extracción a partir de una muestra de vías respiratorias y es considerado el método *gold standard* para el diagnóstico de personas sintomáticas con sospecha de COVID-19 ¹.

El diagnóstico de la COVID-19 y la detección de SARS-CoV-2, pero sobre todo, cuál debe ser la población destinataria de estudios de diagnóstico molecular ha sido objeto de interés y debate desde los inicios de la pandemia. Mucho se ha discutido acerca de la utilidad de testear personas asintomáticas y, entre ellas, contactos estrechos de casos confirmados². Tanto desde el ámbito científico como desde el no científico han emanado posiciones encontradas. Desde el campo de la investigación, numerosas publicaciones muestran los beneficios del testeo de contactos ^{3,4,5}, fundamentalmente a partir de modelos matemáticos, pero no se reportan evaluaciones del impacto cuantitativo en experiencias concretas de gestión de la pandemia, que incorporen las dimensiones técnicas y logísticas en la obtención de las muestras y la interpretación de sus resultados. Sin embargo, sí ha sido probado ampliamente que el aislamiento de los contactos estrechos y el distanciamiento son las medidas más efectivas ⁵. Tampoco hay dudas acerca de la sensibilidad de las técnicas de diagnóstico molecular utilizadas. La sensibilidad analítica de este método es de aproximadamente un 85-95%, dependiendo del gen blanco y otros factores ^{6,7}. El virus puede ser detectado en las vías respiratorias superiores de 1 a 3 días antes de aparecer los síntomas. La concentración de SARS-CoV-2 en las vías respiratorias superiores alcanza su valor más alto en torno al momento de la aparición de los síntomas, luego va disminuyendo paulatinamente ^{8,9,10,11,12,13,14}. Es por esta razón que para minimizar la probabilidad de un falso negativo la muestra para diagnóstico debe ser tomada en casos sospechosos, es decir personas que presenten síntomas. Esto fijan las directrices internacionales, a las cuales adhiere el Ministerio de Salud de la Nación en su protocolo, que se adecua jurisdiccionalmente en el caso de este estudio a la Provincia de Buenos Aires (PBA). Esta evidencia es consistente con la información de la OMS, el CDC y otras publicaciones nacionales ¹⁵.

También se ha estudiado la transmisibilidad de SARS-CoV-2 en relación con la carga viral de la persona portadora. Existe respaldo en la literatura que asocia cuadros clínicos con mayor expresión sintomática, con cargas virales y, por ende, menores valores de Ct ¹⁶. No obstante, existen casos confirmados asintomáticos cuya carga viral es alta, lo cual complejiza aún más el cuadro epidemiológico ¹⁷.

A pesar de la evidencia reportada, el debate acerca del testeo masivo de asintomáticos continúa cobrando importancia sobre todo en los medios de comunicación, redes sociales y en los espacios no especializados en el tema que, en ocasiones, generan lo que se ha denominado infodemia en la cual predomina la desinformación que impacta sobre la toma de decisiones especialmente a nivel individual ¹⁸. Por esta razón, se consideró necesario estudiar localmente cuán efectiva podría ser la medida de testear a contactos estrechos de casos confirmados que se encuentren asintomáticos teniendo en cuenta aspectos técnicos, operativos y epidemiológicos.

En la República Argentina, bajo un marco normativo general y disposiciones del Ministerio de Salud de la Nación, las jurisdicciones trazan sus estrategias y adecuan la normativa para abordar la pandemia de COVID-19 de acuerdo a las particularidades de su demografía y la capacidad y estructura del sistema de salud y sus subsistemas en su territorio. El gobierno de la PBA, a través de su Ministerio de Salud (MinSal PBA), garantiza de forma pública y no arancelada el acceso al diagnóstico molecular por laboratorio, al constituir y coordinar una red de laboratorios asistenciales públicos de gestión nacional, provincial y municipal y laboratorios de investigación de universidades y otros organismos públicos, a los que abastece total o parcialmente en materia de reactivos e insumos. La articulación entre el MinSal PBA y aquellos efectores que no son de administración provincial se encuentra mediada por la Dirección Provincial de Regiones Sanitarias, que establece un circuito de derivación para las muestras obtenidas para diagnóstico.

El objetivo de este estudio fue evaluar el costo/beneficio de la detección viral de SARS-CoV-2 en contactos estrechos asintomáticos mediante el uso de tres herramientas diagnósticas disponibles y utilizadas en PBA ¹⁹. Estos tres tipos de pruebas fueron la detección de Antígeno por inmunocromatografía (test deAg), que se utiliza para mejorar la oportunidad del diagnóstico sólo en aquellos lugares donde el acceso a métodos de biología molecular son dificultosos; RTqPCR y técnicas de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos. A fin de poder llevar adelante un estudio más profundo se buscó encontrar si existe una relación entre los Cts de las muestras de los confirmados y la transmisibilidad a sus contactos estrechos.

Se consideraron también como aspectos a estudiar en este trabajo la adherencia de los contactos estrechos para ser testeados y la factibilidad logística del testeo de contactos

estrechos a fin de hacer un análisis completo de la utilización del testeo de contactos estrechos como herramienta epidemiológica y su efecto concreto en la salud pública.

Métodos:

El estudio de contactos estrechos se inició a partir de personas con diagnóstico de SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio mediante RTqPCR (DisCoVery SARS-CoV-2RT-PCR Detection Kit, AP Biotech) ²⁰ en cinco laboratorios de Hospitales públicos de PBA: Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos (HIEAyC) San Juan de Dios de La Plata, Hospital Interzonal General Agudos (HIGA) Dr. Alende de Mar del Plata, HIGA Dr José Penna de Bahía Blanca, Hospital Zonal Especializado Materno Infantil (HZEMI) Argentina Diego de Azul y el HIGA Eva Perón de San Martín.

El cálculo del tamaño de la muestra de contactos estrechos se realizó en base a los datos reportados en bibliografía sobre la proporción de positivos encontrados en muestras de contactos estrechos ²¹. Para el cálculo se tomó como valor conocido una proporción del 20% encontrada, un 95% de confianza (riesgo alfa), un 90% de precisión (riesgo beta) y un 10% de pérdida, y se determinó que el número adecuado de la muestra debía ser de 70.

Los equipos de laboratorio eligieron, de los resultados de diagnóstico de COVID-19 por RTqPCR, personas confirmadas clasificadas por rango de Cts.

Los criterios de inclusión para la elección de las personas confirmadas por cada laboratorio fueron los siguientes:

Cts: Se seleccionaron pacientes confirmados con Cts menores a 20, Ct entre 20 y 30, y Ct mayor a 30.

Lugar de residencia: aquellos con residencia dentro del área programática del laboratorio de procesamiento de muestras.

Una vez elegidos los casos, se realizó el relevamiento de los contactos estrechos de los casos confirmados (2 por caso confirmado) bajo la definición de protocolo de la provincia de Buenos Aires ²². Ninguno de los contactos estrechos elegidos presentaba síntomas a la hora de realizar el estudio y todos residían en el área programática del Hospital/Municipio.

Los contactos estrechos fueron mayores de 18 años; en lo posible, no convivientes y no tenían COVID-19 diagnosticado previamente.

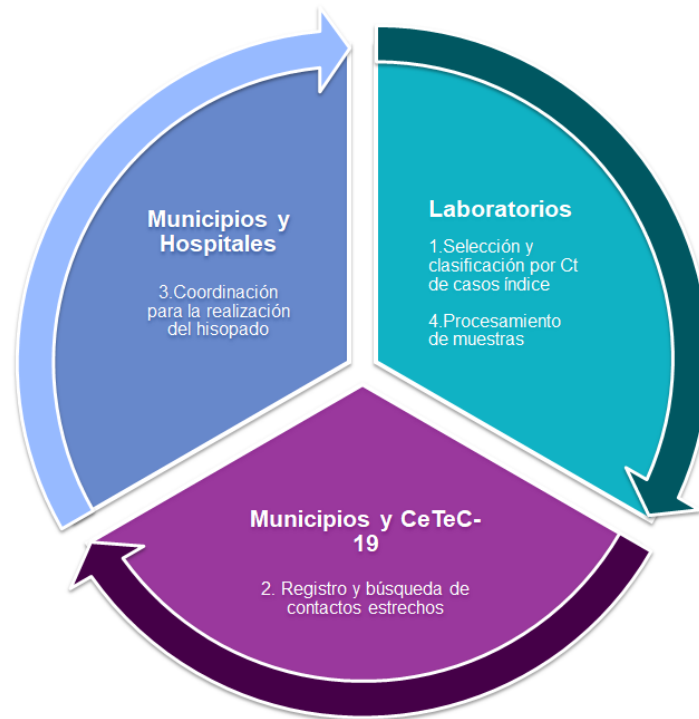
En los casos en que los contactos estrechos no estaban registrados en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS), el Municipio se encargó de comunicarse con la persona confirmada para relevar dicha información.

El Comité de Ética central del MinSal PBA aprobó el estudio a fin de poder utilizar los datos del SNVS para el mismo.

Los contactos estrechos fueron contactados telefónicamente por el Centro de Telemedicina COVID-19 (CeTec-19, MinSal PBA) para su participación, informados sobre el estudio y, de aceptar, firmaron conformidad mediante consentimiento informado. Los contactos estrechos seleccionados que no aceptaron ser parte del estudio no fueron reemplazados ya que el cálculo del tamaño de la muestra contempló una posibilidad de pérdida o no adherencia del 10% y la adherencia constituyó una variable para el análisis.

Una vez confeccionada la lista de contactos estrechos se envió al equipo de muestreo designado (Equipo de Hospital, Municipio o Regiones, según organización local) quien realizó los hisopados en domicilio al día siguiente de la obtención del resultado detectable para el caso confirmado (Figura 1). Para ello, se contó con transporte a disposición e hisopadores con equipos de protección personal.

Figura 1. Descripción para la selección y reclutamiento de contactos de estudio y circuito de toma y procesamiento de hisopado nasofaríngeo



El equipo de muestreo ofreció, mediante consentimiento informado (CI), la posibilidad de participación en este estudio. Se registró cada caso como “Contacto de casos confirmados o probables de SARS Cov-2” en papel y en SNVS.

De cada contacto estrecho se obtuvo un hisopado nasofaríngeo para ser analizado por el método rápido de detección de antígenos cualitativo para SARS-CoV-2, PANBIO COVID-19 Ag Rapid Test Device, Abbott (test de Ag). En aquellos casos en que la muestra no pudo ser enviada en menos de una hora al Laboratorio, se realizó la prueba de Ag en el momento.

Cuando el resultado del test de Ag fue positivo, el municipio o la Región Sanitaria, según corresponda, completó la información necesaria para la notificación del caso en el SNVS y se tomaron todas las conductas establecidas en el protocolo del MinSal PBA. Cuando el resultado fue negativo, se registró también como “Contacto de casos confirmados o probables de SARS Cov-2” en papel y en SNVS y se realizó un segundo hisopado para enviar al laboratorio para la detección de ARN viral de SARS-CoV-2 por RTqPCR y por el método de amplificación isotérmica (Neokit). Todos los resultados del test de Ag se

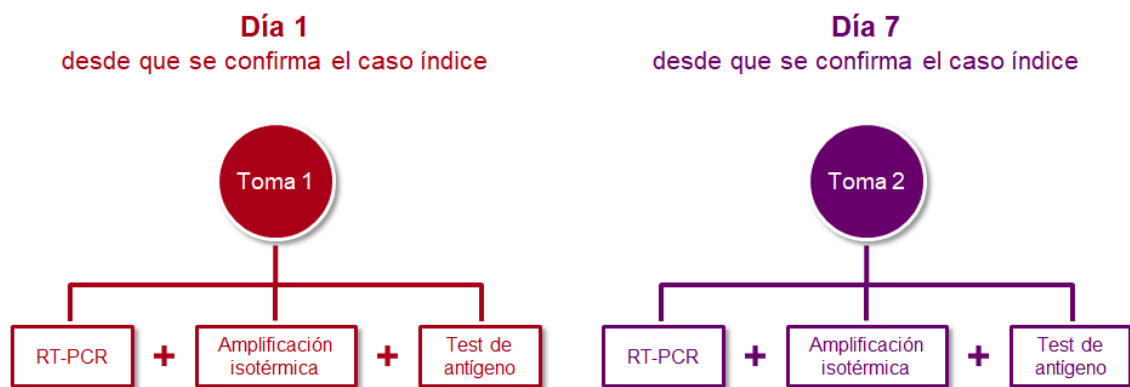
registraron en una planilla, para comparar los negativos con los resultados de la RTqPCR y la amplificación isotérmica.

Las muestras para PCR y amplificación isotérmica (un hisopado por contacto estrecho) fueron enviadas, bajo condiciones de bioseguridad, al laboratorio del hospital para ser procesadas ese día o el día siguiente.

Para los casos positivos por estas técnicas se modificó el resultado en el SNVS.

A los contactos que tuvieron resultado negativo para este primer screening (toma 1: T1) se les realizó otro hisopado a domicilio, para realizar nuevamente las pruebas de RTqPCR, amplificación isotérmica y Ag, luego de 7 días desde el último contacto con el caso confirmado tal como fue descripto para la T1 (Figura 2).

Figura 2. Esquema del cronograma de toma de muestras sobre los contactos seleccionados. En todos los casos se realizó test de Ag y se continuó con técnicas moleculares si el primero resultó negativo



Con esta información se determinó la prevalencia encontrada en función de la clasificación de Cts y se comparó la sensibilidad y especificidad de los métodos empleados contra RTqPCR.

Relevamiento de casos confirmados en la primera semana epidemiológica de 2021

Se realizó un relevamiento del número de muestras con resultado detectable durante la semana epidemiológica 1 del 2021 (SE1) que abarca desde el 4 hasta el 11 de enero. El mismo involucró a 5 laboratorios correspondientes a las regiones sanitarias número 1,

Laboratorio del Hospital Provincial General de Agudos Dr José Penna (con la mayor parte de las muestras recibidas del Partido de Bahía Blanca); 6, Laboratorio de la Plataforma de Servicios Biotecnológicos (PSB) de la Universidad Nacional de Quilmes (con la mayor parte de las muestras recibidas del Partido de Quilmes); 7, Laboratorio de la Universidad Nacional de Hurlingham (UNAHUR) (con la mayor parte de las muestras recibidas de Ituzaingó y Hurlingham); Instituto de Investigaciones biomédicas de retrovirus y SIDA de la Universidad de Buenos Aires emplazado en CABA (con la mayor parte de las muestras provenientes del Partido de La Matanza, Quilmes, Morón, Moreno, Vicente Lopez, San Isidro, Cañuelas, Pilar, Campana) y 11, Laboratorio de Virología del Hospital Provincial Interzonal Especializado de Agudos San Juan de Dios (con la mayor parte de las muestras recibidas del Partido de La Plata).

Las muestras que recibieron los laboratorios fueron procesadas por RTqPCR y en cada caso detectable se reportó el valor de Ct obtenido.

Adicionalmente, en el Laboratorio de la UNAHUR, se cuantificó la carga viral (copias génicas/ul) en las muestras que resultaron detectables mediante un ensayo de RT-qPCR desarrollado para tal fin. Para ello, se adaptó la RT-qPCR desarrollada por Corman y col. (2020)²³. Brevemente, se obtuvo la secuencia de un fragmento del gen E empleando el set de primers descritos por dicho autor y una muestra de ARN que había resultado detectable como templado. El amplificado obtenido se insertó en el plásmido pGEM-Teasy (PROMEGA). La construcción obtenida se cuantificó y se empleó para generar la curva de calibración (diluciones seriadas en base 10 desde 10^8 copias/ul hasta 10^1 copias/ul). Esta curva se ensayó por triplicado al momento de cuantificar las muestras seleccionadas y presentó una eficiencia del 98,4% y un $R^2=0,996$. La carga viral se expresó como copias genómicas/ul.

Análisis estadístico

Para la preparación de los datos y los análisis se utilizó el software GraphPad Prism 7.0. Las asociaciones entre variables cualitativas se analizaron en tablas de contingencia mediante test de Chi Cuadrado. Se consideraron estadísticamente significativas las pruebas que presentaron un valor de $p<0.05$. Los datos se muestran como frecuencias, porcentajes o medias ponderadas.

Resultados

Se estudiaron 51 contactos estrechos de personas con diagnóstico de SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio mediante RTqPCR en cuatro Hospitales públicos de la Provincia de Buenos Aires establecidos originalmente.

HIGA Dr. José Penna: N=27 (7<20, 14 entre 20 y 30, 6>30)

HIGA Dr. Alende: N=14 (8<20, 2 entre 20 y 30, 4>30)

HZEMI Argentina Diego: N=8 (1<20, 4 entre 20 y 30, 3>30)

HIEAyC San Juan de Dios: N=2 (<20)

No se alcanzó el número establecido debido a falta de adhesión y problemas logísticos por la complejidad de articulación entre laboratorio, región sanitaria y municipio, esto imposibilitó continuar con el estudio en esos casos donde sólo se llegó a la elección de los casos confirmados por el laboratorio, pero no pudo identificarse a los contactos ni realizar la toma de muestra.

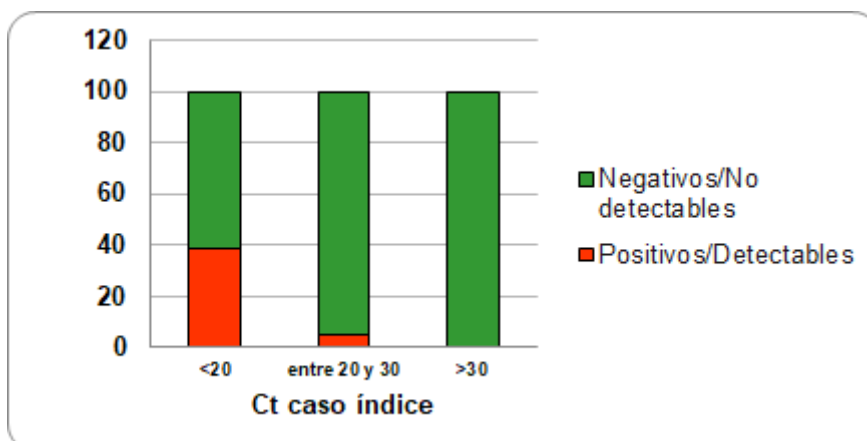
Para evaluar la asociación entre el resultado arrojado y el Ct del caso confirmado se realizó una prueba de Chi Cuadrado. Existe asociación entre estas variables ($p=0,0032$), los contactos de casos con Cts bajos (medida indirecta e inversamente proporcional de la carga viral) presentan más resultados positivos (tabla 1). En la Figura 3 se pueden observar los porcentajes de contactos con resultado positivo relativos al total de cada categoría.

Tabla 1. Resultado de contactos estrechos asintomáticos clasificados por Ct del caso confirmado*.

Clasificación de casos índice según Ct	Contactos estrechos con resultado positivo/detectable	Contactos estrechos con resultado negativo/no detectable	Total
<20	7	11	18
entre 20 y 30	1	19	20
>30	0	13	13
Total	8	43	51

*Se considera como positivos a aquellas muestras que hayan tenido resultado detectable por al menos uno de los métodos. Los Cts corresponden al Ct arrojado por el diagnóstico de laboratorio por RTqPCR para alguno de los genes del caso confirmado usado como índice para buscar los contactos estrechos asintomáticos. Los datos se encuentran expresados como frecuencias.

Figura 3. Resultado de prueba diagnóstica en contactos estrechos asintomáticos, expresada en porcentaje, clasificados por Ct del caso índice



De los 8 positivos, 6 (75%) son de T1 (tiempo variable del último contacto con el caso confirmado ya que corresponde al otro día de confirmado el caso índice). La mediana de T1 fue de 3 días. Dos de los casos (25%) corresponden a T2 (7 días post último contacto con caso índice).

En T1 el test de antígeno no presentó diferencias con RTqPCR ni con amplificación isotérmica. La concordancia para los resultados obtenidos para RTqPCR y técnica isotérmica fue del 100%.

En T2 dos personas arrojaron resultados positivos por RTqPCR y por amplificación isotérmica y registraron resultados negativos por Test de Ag.

Clasificación de muestras de confirmados por Cts de la RTqPCR de la primera semana epidemiológica del 2021

Para poder analizar e interpretar los resultados arrojados en este estudio se consideró necesario conocer el porcentaje de personas confirmadas en la SE1 a fin de poder evaluar el impacto de los resultados obtenidos.

Para ello se relevó este dato de cinco laboratorios de la Red Pública Provincial de vigilancia y diagnóstico de COVID-19 mediante detección de SARS-CoV-2 por RTqPCR.

La cantidad de muestras con resultado detectable analizadas fueron 2.781, correspondientes a la semana epidemiológica 1 del 2021 (4 de enero al 11 de enero).

El rango porcentual de muestras con Cts menores a 20 fue de 11 a 49% con un promedio ponderado de 19,35%.

A 505 muestras, de las 2.781, procesadas en el laboratorio de la Universidad Nacional de Hurlingham se les estudió la carga viral mediante una RT-qPCR que cuantifica el número de copias del gen E. Estas muestras se encuentran clasificadas por Ct en la tabla 2.

Tabla 2. Muestras con resultado detectable clasificadas por Ct*.

Clasificación según Ct*	Cantidad de muestras	Porcentaje	Carga Viral** promedio	Valores máximo y mínimo de carga viral**
<20	42	19,35	7,74E+07	(1,75E+08; 1,58E+07)
entre 20 y 30	110	50,70	2,39E+06	(1,31E+07; 1,73E+04)
>30	65	29,95	2,76E+03	(1,57E+04; 9,07E+01)
Total	505	100		

* Los Cts son los obtenidos por RTqPCR empleando el kit Discovery (AP Biotech), a partir de las muestras de casos confirmados durante la semana epidemiológica 1 de 2021, registrados en el laboratorio de diagnóstico de COVID-19 de la Universidad Nacional de Hurlingham.

** Número de copias del gen E/ul en la muestra original, calculado según se describe en Métodos²³.

Discusión

El estudio de contactos estrechos asintomáticos mostró que la cantidad de contactos con resultado positivo de confirmados con Cts más bajos (<20) es significativamente mayor que la de confirmados con Cts mayores de 20. El número de contactos estrechos de casos con Ct<20 positivos representó un 13,7 % de los contactos evaluados. Sin embargo, es importante considerar que el porcentaje de muestras con Cts menores de 20 oscila entre un 11 y un 49% entre establecimientos, con un promedio de 19,35% al evaluar las muestras tomadas durante la SE1 en 5 laboratorios de la red provincial de diagnóstico de COVID-19, pertenecientes a 5 regiones sanitarias distintas. La cantidad de muestras

positivas de estos 5 laboratorios fue de 2.781 personas con diagnóstico confirmado por PCR. Si se extrapola ese 13,7% al 19,35% el porcentaje final de contactos estrechos que serían positivos es de un 2,7%. Al analizar los contactos estrechos positivos de casos con Cts entre 20 y 30 podemos observar que estos representan un 2% del total de contactos evaluados. El porcentaje de casos con Cts entre 20 y 30 se la SE1 de 2021 arroja que estos son el 50,7%, al analizar estos datos podemos decir que el porcentaje de contactos positivos para este rango sería de un 1%. De este modo el impacto final de detección de casos con esta estrategia sería de 3,7%.

Cabe mencionar que, para las muestras positivas analizadas en el laboratorio de la UNAHUR, la carga viral promedio en aquellas con $Ct < 20$ fue de $7,74 \text{ E}+07$, para las muestras con Ct entre 20-30 fue de $2,39 \text{ E}+06$ y para las muestras con $Ct > 30$ fue de $2,76 \text{ E}+03 \text{ cg/ul}$. En este sentido, un estudio realizado por Kawasuji H y col., demostró que la transmisión de SARS-CoV-2 era favorecida por las personas que presentaban alta carga viral, al ser evaluada en hisopados nasofaríngeos, contribuyendo a un mayor contagio entre contactos estrechos ²⁴. Teniendo en cuenta que la infectividad de una muestra se comprueba mediante el aislamiento viral, en una serie publicada por Wendtner et al, se obtuvo cultivo positivo en aquellas que tenían una carga viral mayor a $10 \text{ E}+06 \text{ cg/ml}$, esta carga viral se corresponde en nuestros datos a aquellas con $Ct < 20$. Los mismos autores señalan que en ningún caso hubo aislamiento en muestras tomadas después del día 8 del curso de la enfermedad ²⁵.

En otro trabajo, se reportó que un número significativo de pacientes con altos niveles de virus ($> 8 \log_{10}$ copias/mL) en muestras respiratorias eran responsables de una mayor transmisión tanto a contactos estrechos como al ambiente. En cambio, las personas con baja carga viral (< 1000 copias/ml) presentaban un bajo riesgo de transmisión. Por lo tanto, la detección cuantitativa de SARS-CoV-2 constituye una metodología que aporta información de gran utilidad para controlar la transmisión de la enfermedad ²⁶.

Las pruebas de antígeno no mostraron diferencias con las otras técnicas evaluadas dentro de los primeros días luego del contacto con el caso índice. En las muestras tomadas en el día 7 post contacto con el confirmado se presentaron diferencias entre técnicas. El N es pequeño para sacar conclusiones sobre esta diferencia observada.

Por otra parte, la adherencia de los contactos estrechos al estudio fue baja, de manera que no se alcanzó el N establecido. A esta dificultad se adicionó la complejidad que implica

que los municipios y su coordinación con la estructura provincial contacten e hisopen a los contactos estrechos, lo que implicó que 2 municipios no pudieran llevar a cabo el estudio. Debido a estas razones, el estudio se realizó con 51 personas ya que no se logró alcanzar las 70 personas establecidas originalmente como número mínimo de personas a evaluar.

Uno de los objetivos de este estudio fue el relevamiento de información necesaria para el diseño de estrategias a implementar en la gestión de políticas sanitarias para el control y mitigación de brotes y este resultado aporta información muy valiosa en este sentido. Un contexto en el cual los municipios tienen funciones, junto con el gobierno provincial, en el desarrollo de búsquedas activas de casos, en la vigilancia de instituciones de estancia prolongada y en la respuesta en cuanto a recursos humanos y materiales de sus efectores de salud y de los laboratorios de diagnóstico de la Red Provincial disponibles en sus regiones sanitarias, parece no resultar favorable para la implementación de estrategias que insumen el trabajo de los mismos actores que son requeridos para el resto de las políticas dispuestas. Estas acciones resultan indispensables y han demostrado ser efectivas en el control de la enfermedad a nivel poblacional, por lo que resulta necesario que sean privilegiadas en comparación con aquellas que no tengan efectos significativos en la comunidad sobre la contención de la pandemia. Cabe aclarar que se trata, mayormente de una población de trabajadores cuyo desgaste se ha visto en todo el mundo como común denominador dentro del sector sanitario ^{27, 28, 29}.

Otra característica de los resultados obtenidos es que aquellos municipios que pudieron participar del estudio cuentan con una población urbana que corresponde a ciudades pequeñas a medianas, características de la demografía de la provincia que no corresponde al Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA). Esta configuración urbana en la que la amplitud y la saturación de redes de transporte público, entre otros espacios de aglomeración, no son un factor que contribuye fuertemente a la transmisión viral, brinda las condiciones para que la identificación y seguimiento de los contactos estrechos de casos confirmados sea eficaz. Aquello, con contraposición a la frecuente circulación de personas en las redes de transporte público terrestre (trenes, buses) en forma intermunicipal e interjurisdiccional, fundamentalmente vinculada a la actividad laboral que se da en el AMBA.

Esto permitió también, en la dinámica de la pandemia, que la detección de brotes y la realización de acciones concretas que detienen o circunscriben las cadenas de contagios hayan tenido efectos en morigerar el crecimiento exponencial de casos en forma rápida.

La utilización de metodologías costosas en cuanto a tiempo, recurso humano y disponibilidad, en personas que deban igualmente continuar el aislamiento, disminuye la posibilidad de utilizarlas en quienes presenten síntomas y deban ser estudiados; se corre el riesgo de saturar la capacidad de los laboratorios en pos de brindar resultados que no son informativos. Esta situación, además de generar una demora en los resultados de los casos sospechosos que sí permiten tomar medidas que contribuyen a frenar la diseminación, contribuiría al agotamiento del personal de salud. Este aspecto no es menor, ya que el agotamiento emocional y físico del personal de salud reportado en todo el mundo^{30,31,32} no solo es una alarma a nivel de los individuos y su bienestar sino también en términos colectivos y de contención de la pandemia. La saturación del sistema con estrategias que no contribuyen de manera significativa a reducir el riesgo de propagación de la infección en la comunidad pueden aumentar este estado siendo incluso contraproducentes en este contexto.

Resultaría en este caso una alta relación costo/beneficio en términos de fuerza de trabajo, independientemente de la baja eficiencia en la captación de nuevos casos y, especialmente, teniendo en cuenta que si la adherencia a las medidas de aislamiento por el período establecido en los protocolos vigentes es buena, el riesgo de contagios se ve disminuido^{33,34,35,36}. En relación con esto último, de poder destinarse mayor cantidad de recursos a las tareas de seguimiento, su uso más racional comprendería el que apunte al cumplimiento y sensibilización sobre la importancia del aislamiento como medida más efectiva para cortar cadenas de contagio en la comunidad. No se evalúa en este estudio la contribución de esta estrategia para la detección temprana de casos en establecimientos de estancia prolongada o en poblaciones con mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad y que podría tener implicancias en su abordaje terapéutico.

Según este estudio no resultaría efectivo por el costo, tiempo y logística requerida estudiar a contactos estrechos de casos confirmados con Cts mayores a 20 ciclos. En caso de ser estudiados luego del séptimo día del último contacto con el caso confirmado se recomienda usar RTqPCR o amplificación isotérmica.

El esfuerzo por parte de todo el sistema de salud pública para el testeo de contactos estrechos en la comunidad no contribuye significativamente a la contención de la pandemia. La obtención de resultados negativos en las pruebas de laboratorio, con un bajo poder predictivo, generan una preocupación adicional ya que los mismos tienen un efecto contraproducente en lograr el cumplimiento del plazo de dos semanas para el aislamiento de los contactos. Esto representa la posible multiplicación de conductas de riesgo en términos epidemiológicos y la ocurrencia de mayores daños que si no se interviniera, dada la dificultad que implica en el plano de la comunicación y la divulgación el dar cuenta de las limitaciones en la interpretación de las pruebas de laboratorio a la población general. Sobre esto último, se identifica un punto en el que se justifican los esfuerzos dentro del conjunto de medidas de sensibilización que sí pueden tener impacto en la población para promover el autocuidado y los hábitos de higiene y distanciamiento.

Agradecimientos

Se agradece a los trabajadores de laboratorios de hospitales públicos y universidades que llevaron a cabo el estudio, realizaron la toma, el procesamiento de la muestra y la carga del resultado, así como también a los trabajadores de los CeTec-19 que realizaron el seguimiento de casos y contactos.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la participación activa de los municipios que trabajan de manera mancomunada con los hospitales públicos, las regiones sanitarias y los laboratorios.

Un profundo agradecimiento a la UNAHUR, la Universidad de Buenos Aires, la Universidad Nacional de Quilmes e INTA por ser parte de la red pública de diagnóstico de COVID-19 de PBA y por haber aportado información y experimentos para este estudio.

La solidaridad, el compromiso y el deseo de generar conocimiento para mejorar la toma de decisiones en el contexto de emergencia del personal de salud y los trabajadores de la ciencia ha sido uno de los pilares fundamentales para la contención de la pandemia en la PBA. Desde hace meses los hospitales públicos y las universidades nacionales responden a cada necesidad de generación de conocimiento sumándose una tarea más por el bienestar del pueblo a pesar del cansancio acumulado.

Referencias

1. Kim J, Chen X, Bidokhti SS, Sarkar S. Tracing and testing the COVID-19 contact chain: cost-benefit tradeoffs. medRxiv. 2020.
2. Schuetz AN, Hemarajata P, Mehta N, Campbell S, Mitchell S, Palavecino E, et al. When Should Asymptomatic Persons Be Tested for COVID-19?. *Am Soc Microbiol.* 2020; 59(1): 1-7.
3. Tan JK, Leong D, Munusamy H, Ariffin NH Z, Kori N, Hod R, et al. The Prevalence and Clinical Significance of Presymptomatic COVID-19 Patients: How We Can be One Step Ahead in Mitigating a Deadly Pandemic. 2020 : <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-60558/v1>.
4. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks J, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA network open*, 2020; 4(1), e2035057-e2035057.
5. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 2020; 25(3), 2000045.
6. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al.. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT?. *European journal of radiology*, 2020; 108961.
7. Kucirka L, Lauer S, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False Negative Rate of RT-PCR Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Annals of internal medicine*, 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-1495>.
8. Vashist SK. In vitro diagnostic assays for COVID-19: recent advances and emerging trends. *Diagnostics*, 2020; 10(4), 202; <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040202>
9. He X, Lau EH, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al, Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 2020. 26(5): p. 672-675.
10. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al, Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020; 581(7809), 465-469.

11. Weiss AM, Jellingso M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine*, 2020; 58: p. 102916.
12. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, 2020; 2249-2251.
13. Zou, L., et al., SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*, 2020. 382(12): p. 1177-1179.
14. Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, et al., Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest*, 2020; 130(10).
15. Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, 23 de septiembre 2020 (<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-el-uso-de-pruebas-diagnosticas-para-sars-cov-2>).
16. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness: a living systematic review and meta-analysis. *SARS-CoV-1 and MERS-CoV Viral Load Dynamics, Duration of Viral Shedding and Infectiousness: A Living Systematic Review and Meta-Analysis*. *The Lancet*, 2020; 2(1): 13-22.
17. Hasanoglu I, Korukluoglu G, Asilturk D, Cosgun Y, Kalem AK, Altas AB, et al. Higher viral loads in asymptomatic COVID-19 patients might be the invisible part of the iceberg. *Infection*, 2020; 1-10.
18. Datta R, Yadav AK, Singh A, Datta K, Bansal A. The infodemics of COVID-19 amongst healthcare professionals in India. *Medical Journal Armed Forces India*, 2020; 76(3), 276-283.
19. <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/productos-medicos/reactivos-covid-19>
20. <https://apbiotech.com.ar/pub/media/Content/Datasheet/APB-COV19R2ROX.pdf?v=20210111142935>
21. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020; 20(8), 911-919.

22. <https://portal-coronavirus.gba.gob.ar/docs/protocolo/Protocolo%20COVID-19.pdf>
23. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 2020; 25(3), 2000045.
24. Kawasuji H, Takegoshi Y, Kaneda M, Ueno A, Miyajima Y, Kawago K, et al. Transmissibility of COVID-19 depends on the viral load around onset in adult and symptomatic patients. *PLoS ONE*, 2020; 15(12): e0243597.
25. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020; 581(7809), 465-469.
26. Kleiboeker S, Cowden S, Grantham J, Nutt J, Tyler A, Berg A, et al. SARS-CoV-2 viral load assessment in respiratory samples. *Journal of Clinical Virology*, 2020; 129, 104439.
27. Johnson SU, Ebrahimi OV, Hoffart A. PTSD symptoms among health workers and public service providers during the COVID-19 outbreak. *PloS one*, 2020; 15(10), e0241032.
28. Luceño-Moreno L, Talavera-Velasco B, García-Albuérne Y, Martín-García J. Symptoms of posttraumatic stress, anxiety, depression, levels of resilience and burnout in Spanish health personnel during the COVID-19 pandemic. *International journal of environmental research and public health*, 2020; 17(15), 5514.
29. Khasne R., Dhakulkar BS, Mahajan HC, Kulkarni AP. Burnout among healthcare workers during COVID-19 pandemic in India: Results of a questionnaire-based survey. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 2020; 24(8), 664.
30. Silva-Gomes RN, Silva-Gomes VT. Pandemia de la COVID-19: síndrome de Burnout en profesionales sanitarios que trabajan en hospitales de campaña en Brasil. *Enferm Clin*, 2020; DOI: 10.1016/j.enfcli.2020.10.011

31. de Pablo GS, Serrano JV, Catalan A, Arango C, Moreno C, Ferre F, et al. Impact of coronavirus syndromes on physical and mental health of health care workers: Systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 2020; <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.022>
32. Que J, Le Shi JD, Liu J, Zhang L, Wu S, Gong Y, et al. Psychological impact of the COVID-19 pandemic on healthcare workers: a cross-sectional study in China. *General psychiatry*, 2020; 33(3).
33. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse N., Jarvis C, Russell TW, Munday JD, Kucharski AJ, Edmunds WJ, Funk S., et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob. Heal*, 2020; 8, e488-e496.
34. MacIntyre CR. Case isolation, contact tracing, and physical distancing are pillars of COVID-19 pandemic control, not optional choices. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020; 20(10), 1105-1106.
35. Salathé M, Althaus CL, Neher R, Stringhini S, Hodcroft E, Fellay J, et al. COVID-19 epidemic in Switzerland: on the importance of testing, contact tracing and isolation. *Swiss medical weekly*, 2020; 150(11-12), w20225.
36. Kretzschmar ME, Rozhnova G, Bootsma MC, van Boven, M, van de Wijkert J. H, Bonten MJ. Impact of delays on effectiveness of contact tracing strategies for COVID-19: a modelling study. *The Lancet Public Health*, 2020; 5(8), e452-e459.