

DOCUMENTO TÉCNICO:

**LINEAMIENTOS DE VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS
DIAGNÓSTICOS DEL SARS CoV-2**



ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	3
II.	FINALIDAD	3
III.	OBJETIVOS	3
IV.	BASE LEGAL	4
V.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	4
VI.	DISPOSICIONES GENERALES	4
VIII.	LINEAMIENTOS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS O MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DEL SARS-COV-2	5
VIII.	RESPONSABILIDADES	7
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	8



I. INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, China informó oficialmente la aparición de una infección respiratoria de causa desconocida. Posteriormente, el agente etiológico fue identificado como SARS-CoV-2 y, la enfermedad resultante, como COVID-19. El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de SARS-CoV-2 en China como Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional, y el 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la enfermedad como pandemia de COVID-19.

El diagnóstico de la COVID-19 se basa en los antecedentes epidemiológicos y las características clínicas del paciente, sin embargo, las pruebas de laboratorio permiten la confirmación de casos. Dentro de éstas, los procedimientos para la detección molecular del virus SARS-CoV-2 son las principales herramientas diagnósticas.

Se ha establecido a la Reacción de Cadena en Polimerasa en tiempo real (PCR-RT) como el método confirmatorio para la detección del ARN del virus SARS-COV-2; sin embargo, la OMS ha puesto a disposición diversos protocolos para diagnóstico molecular. A nivel mundial, han surgido muchas propuestas de ensayos, algunos de los cuáles han sido evaluados por la *Foundation for Innovative New Diagnostics* (FIND) o han sido aprobadas para comercialización por autoridades reguladoras nacionales. La OMS recomienda que las autoridades nacionales de salud, con el apoyo técnico de los laboratorios públicos de salud pública supervisen que estos procedimientos puedan ser usados en los establecimientos de salud o en laboratorios descentralizados.

A nivel nacional, diversas iniciativas de instituciones de investigación han desarrollado procedimientos (protocolos) diagnósticos moleculares, por ello, existe una necesidad de establecer pautas estandarizadas, objetivas e imparciales para evaluar los estudios de validación de dichos procedimientos.

Los lineamientos planteados en el presente documento pretenden ser una orientación a los investigadores, instituciones de investigación y otras instituciones públicas y/o privadas para la validación de procedimientos o métodos de diagnóstico del virus SARS-CoV-2.

II. FINALIDAD

Estandarizar el proceso para la validación de procedimientos diagnósticos del virus SARS-CoV-2.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Establecer lineamientos para los estudios de validación de procedimientos diagnósticos del virus SARS-CoV-2.

3.2 Objetivos específicos

- Establecer estándares de validación de procedimientos de diagnóstico del virus SARS-CoV-2, considerando el marco normativo nacional e internacional.
- Orientar a los investigadores, instituciones de investigación y otras instituciones públicas y/o privadas sobre los parámetros de validación de procedimientos de diagnóstico del virus SARS-CoV-2.

**DOCUMENTO TÉCNICO:
LINEAMIENTOS DE VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS DEL SARS CoV-2**

- Determinar las responsabilidades inherentes a la validación de procedimientos de diagnósticos del virus SARS-CoV-2.

IV. BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud, y sus modificatorias.
- Ley N° 29733, Ley que establece la protección de datos personales.
- Decreto Legislativo N° 1161, que aprueba la Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y sus modificatorias.
- Decreto Supremo N° 001-2003-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud.
- Decreto Supremo N° 011-2011-JUS, que aprueba los Lineamientos para garantizar el ejercicio de la Bioética desde el reconocimiento de los derechos humanos.
- Decreto Supremo N° 008-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y sus modificatorias.
- Decreto Supremo N° 008-2020-SA, que declara la Emergencia Sanitaria a nivel nacional por el plazo de noventa (90) días calendario y dicta medidas de prevención y control del COVID-19, prorrogada mediante Decreto Supremo N° 020-2020-SA y N° 027-2020-SA.
- Decreto Supremo N° 010-2020-SA, que aprueba el Plan de Acción y la Relación de bienes y servicios requeridos para enfrentar la Emergencia Sanitaria declarada por Decreto Supremo N° 008-2020-SA, Decreto Supremo que declara en Emergencia Sanitaria a Nivel Nacional por el plazo de noventa (90) días calendario y dicta medidas de prevención y control del COVID-19, y su modificatoria.
- Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA, que aprueba el documento denominado: Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud.
- Resolución Ministerial N° 233-2020-MINSA, que aprueba el Documento Técnico: "Consideraciones éticas para la Investigación en Salud con Seres Humanos.
- Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA, que aprueba el Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú, y sus modificatorias.



V. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El presente Documento Técnico es de aplicación a nivel nacional y de cumplimiento obligatorio para personas naturales y jurídicas, públicas y privadas, nacionales y extranjeras, que realicen o estén vinculadas al desarrollo de procedimientos o métodos de diagnóstico del virus SARS-CoV-2 en el Perú. Los procedimientos diagnósticos incluyen pruebas serológicas y moleculares.

VI. DISPOSICIONES GENERALES

6.1. Definiciones operativas:

- 6.1.1. Analito:** Especie de naturaleza inorgánica, orgánica o bioquímica de interés a determinar en un análisis.
- 6.1.2. Ensayo/Prueba:** Determinación de una o más características de acuerdo con un procedimiento.
- 6.1.3. Ensayo Cuantitativo:** Análisis que presenta una cifra sobre una escala continua de medición donde los límites de medición altos y bajos son conocidos y están en

**DOCUMENTO TÉCNICO:
LINEAMIENTOS DE VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS DEL SARS CoV-2**

relación directa con una cantidad o una actividad relacionada directamente por el analito a medir.

6.1.4. Ensayo Cualitativo: Son análisis que no aportan con información sobre la cantidad del analito, sino únicamente sobre su presencia o ausencia (positivo o negativo) de una condición o enfermedad o eventualmente sobre la presencia o una actividad superior a un valor dado (como en las titulaciones).

6.1.5. Evidencia objetiva: Datos que respaldan la existencia o veracidad de algo.

6.1.6. Método de referencia: Método ampliamente investigado, que describe clara y exactamente las condiciones y procedimientos necesarios, para la medición de uno o más valores de la propiedad, que han demostrado tener exactitud y precisión de acuerdo con su propósito de uso y que puede, por lo tanto, ser usado para evaluar la exactitud de otros métodos por la misma medición.

6.1.7. Parámetros de desempeño del método: Son las propiedades, características o capacidades cuantificables del método que indican su grado de calidad.

6.1.8. Procedimiento diagnóstico: Es el conjunto de operaciones, descritas de forma suficientemente detallada, que se utilizan para la ejecución de mediciones particulares de acuerdo a un método dado. Es usualmente descrito en un documento y proporciona suficientes detalles para que un operador pueda realizar una medición sin necesitar más información.

6.2. El Instituto Nacional de Salud, a través de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) o quien haga sus veces, gestiona la transferencia de muestras, paneles o estándares para las validaciones analíticas, a los grupos que cuenten con un protocolo de validación aprobado por la instancia respectiva de la institución de investigación solicitante. Las instituciones que realizan la validación, opcionalmente, pueden encontrar por otros medios las muestras o paneles en el mercado nacional o internacional.

6.3. Los desarrolladores del procedimiento o método de diagnóstico para el virus del SARS-CoV-2 aseguran el cumplimiento del desarrollo, validación analítica y clínica del procedimiento, según los lineamientos desarrollados en el presente Documento Técnico.

VII. LINEAMIENTOS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS O MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DEL SARS-COV-2

7.1. Los investigadores conducen el desarrollo experimental del procedimiento de diagnóstico.

7.2. Los investigadores sistematizan los resultados de la investigación en un documento denominado "Procedimiento de diagnóstico". El procedimiento incluye la siguiente información técnica:

- a) Título del procedimiento/método.
- b) Objetivo del procedimiento.
- c) Principios del procedimiento.
- d) Equipos y materiales: 1. Instrumentos y equipos; y, 2. Materiales.
- e) Muestra biológica o espécimen (matriz).
- f) Protocolo del ensayo.
- g) Cálculo e interpretación de los resultados.

**DOCUMENTO TÉCNICO:
LINEAMIENTOS DE VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS DEL SARS CoV-2**

- h) Precauciones, restricciones, advertencias, cuidados especiales y/o aclaraciones (cuando corresponda).
- 7.3. Los estudios para determinar el desempeño de un procedimiento diagnóstico son los siguientes: a. Los estudios de validación de desempeño analítico; y, b. Los estudios de validación del desempeño clínico.
- 7.4. Los estudios de validación del desempeño analítico evalúan la capacidad de un procedimiento diagnóstico para detectar o medir un analítico en particular.
- 7.5. La validación analítica del procedimiento será realizada por los investigadores de acuerdo con los criterios establecido en la *Foundation for Innovative New Diagnostics* – FIND. El número recomendado de muestras a analizar es 150, de las cuales 50 (mínimo de 25) son positivas a la prueba de referencia y 100 (mínimo de 50) son negativas a la prueba de referencia. La referencia está determinada por muestras panel positivas que contienen diversas concentraciones del analito, éstas pueden estar disponibles comercialmente; o por muestras obtenidas de pacientes analizadas por el método de referencia aceptado en el Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú, aprobado por Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA, o la que haga sus veces.
- 7.6. El estudio de validación del desempeño analítico genera estimaciones de los siguientes parámetros de desempeño:
- a) Sensibilidad analítica: Cantidad o concentración mínima de sustancia que puede ser detectada con fiabilidad por un método analítico determinado.
 - b) Robustez: Grado de concordancia de los resultados al efectuar variaciones deliberadas en los parámetros del método.
 - c) Especificidad analítica: Capacidad de un ensayo para identificar exclusivamente una sustancia u organismo objetivo en lugar de sustancia similares pero diferentes en una muestra.
 - d) Repetibilidad: Grado de concordancia entre los resultados de sucesivas mediciones de este mesurando realizadas en las mismas condiciones de medición.
 - e) Reproducibilidad: Grado de concordancia entre los resultados de mediciones de este mesurando realizadas en diferentes condiciones de medición.
 - f) Sensibilidad: Capacidad que posee la prueba para identificar correctamente a todos los individuos que tienen la enfermedad.
 - g) Especificidad: Capacidad de una prueba para detectar correctamente individuos que no tienen la enfermedad (proporción de sanos correctamente identificados).
- 7.7. Los estudios de validación de desempeño clínico evalúan la capacidad del método o procedimiento para producir resultados que estén correlacionados con una condición en una población objetivo y usuario previsto.
- 7.8. La validación de desempeño clínico de los métodos de diagnóstico genera estimaciones de los siguientes parámetros:
- a) Sensibilidad clínica: también conocida como sensibilidad diagnóstica es la capacidad de un método o procedimiento para identificar la presencia de una sustancia u organismo objetivo asociado con una enfermedad o condición. También puede definirse como el porcentaje de positividad en muestras de pacientes en los cuales se conoce está presente una determinada condición o enfermedad.
 - b) Especificidad clínica: también conocida como especificidad clínica es la capacidad de un método o procedimiento para reconocer la ausencia de una sustancia y organismo objetivo asociado con una enfermedad o condición.



**DOCUMENTO TÉCNICO:
LINEAMIENTOS DE VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS DEL SARS CoV-2**

También puede definirse como el porcentaje de negativos en muestras de personas en las cuales se conoce que la condición o enfermedad, analito u organismo está ausente.

- c) Valor predictivo positivo: es la probabilidad de que una persona con un resultado positivo con el método o procedimiento diagnóstico tenga la condición o enfermedad bajo estudio.
 - d) Valor predictivo negativo: es la probabilidad de que una persona con un resultado negativo con el método o procedimiento diagnóstico no tenga la condición o enfermedad bajo estudio.
- 7.9. Los estudios de validación de desempeño clínico se realizan en muestras biológicas recolectadas de la población según el uso previsto.
- 7.10. El uso previsto define cómo el procedimiento será ejecutado, por quienes, para qué condiciones, con qué tipo de muestras biológicas, para qué tipo de paciente (por ejemplo: edad, raza, género, procedencia o condición clínica) y qué es lo que se detecta.
- 7.11. Todos los estudios de validación del desempeño analítico y clínico cuentan con un protocolo de investigación. El contenido específico de cada protocolo dependerá de la fase de validación. El contenido incluye como mínimo: la justificación y racionalidad del estudio de validación, los objetivos del estudio, la metodología del estudio y aspectos éticos, que incluye si es protocolo fue aprobado por un Comité Institucional de Ética en Investigación.
- 7.12. La sección metodología del protocolo de investigación tiene una descripción detallada de los métodos de investigación que serán empleados para alcanzar el objetivo del estudio. Los investigadores brindan suficiente información que permitan que un evaluador independiente comprenda y evalúe la validez científica del experimento. Esta sección incluye:
- Descripción del procedimiento diagnóstico, los insumos y reactivos y demás materiales que utilizados en cada ensayo.
 - Descripción de como los resultados del procedimiento diagnóstico son registrados e interpretados.
 - Número y tipo de especímenes o muestras biológicas que serán usadas y como serán adquiridas.
 - Descripción de las estrategias empleadas para minimizar los sesgos.
 - Plan de análisis estadístico.
- 7.13. Para los estudios de validación del desempeño clínico las muestras o especímenes biológicos son obtenidas de sujetos de estudio que representen a la población objetivo para el uso previsto. Además, el tamaño muestral debe ser suficiente para brindar estimaciones representativas del desempeño del método o procedimiento en la población objetivo. Estos estudios —que recolectan muestras biológicas y datos personales— requieren un documento de consentimiento informado debidamente aprobado por un Comité Institucional de Ética en Investigación.

VIII. RESPONSABILIDADES

- 8.1. El Ministerio de Salud, a través del Instituto Nacional de Salud, es responsable de la difusión del presente Documento Técnico hasta el nivel regional.

Asimismo, es responsable de brindar asistencia técnica para la implementación del presente Documento Técnico a las personas naturales y jurídicas, públicas y privadas,

**DOCUMENTO TÉCNICO:
LINEAMIENTOS DE VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS DEL SARS CoV-2**

nacionales y extranjeras, que realicen o estén vinculadas al desarrollo de procedimientos o métodos de diagnóstico del virus SARS-CoV-2 en el Perú.

- 8.2. Las personas naturales y jurídicas, públicas y privadas, nacionales y extranjeras, que realicen o estén vinculadas al desarrollo de procedimientos o métodos de diagnóstico del virus SARS-CoV-2 en el Perú, son responsables de conducir los estudios de validación analíticos y clínicos conforme a los lineamientos contenidos en el presente Documento Técnico.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Technical Guidance Series for WHO Prequalification – Diagnostic Assessment: Principles of performance studies. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Technical Guidance Series for WHO Prequalification – Diagnostic Assessment: Guidance on Test method validation for in vitro diagnostic medical devices Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NCSA 3.0 IGO

Definition and Glossary of Terms Used in GHTF Documents GHTF Steering Committee Final Document GHTF/SC/N4:2012 (Edition 2)

Comparative evaluation of molecular tests that directly detect the nucleic acid of SARS-CoV-2. FIND. Version: 27 apr 2020. Disponible en: <https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2020/04/20200405-NAT-COVID-19-Evaluation-Synopsis.pdf>





Resolución Ministerial

Lima, 01 de SEPTIEMBRE del 2020

Visto, el Expediente N° 20-075561-001, que contienen el Oficio N° 1851-2020-JEF-OPE/INS y el Informe N° 011-2020-OGITT/INS del Instituto Nacional de Salud; y, el Informe N° 908-2020-OGAJ/MINSA de la Oficina General de Asesoría Jurídica;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, señalan que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo. La protección de la salud es de interés público, por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, asimismo, el numeral XV del Título Preliminar de la Ley antes mencionada, establece que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud, así como la formación, capacitación y entrenamiento de recursos humanos para el cuidado de la salud;

Que, los numerales 1 y 9 del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, dispone como ámbito de competencia del Ministerio de Salud, la salud de las personas; y la investigación y tecnologías en salud;

Que, mediante el artículo 4 del citado Decreto Legislativo, se dispone que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en la Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y que tienen impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;

Que, los literales b) y h) del artículo 5 del acotado Decreto Legislativo, modificado por el Decreto Legislativo N° 1504, Decreto Legislativo que fortalece al Instituto Nacional de Salud para la prevención y control de las enfermedades, señalan que son funciones rectoras del Ministerio de Salud formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de promoción de la salud, vigilancia, prevención y control de las enfermedades, recuperación, rehabilitación en salud, tecnologías en salud y buenas prácticas en salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno; así como, dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de la política nacional y políticas sectoriales de salud;



Que, el literal a) del numeral 136.1 del artículo 136 del Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017-SA, señala que el Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Adscrito al Ministerio de Salud;

Que, el literal a) del artículo 6 del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 001-2003-SA, establece como un objetivo estratégico institucional del Instituto Nacional de Salud, desarrollar investigaciones en salud para la prevención de riesgo, protección del daño, recuperación de la salud y rehabilitación de las capacidades de las personas; asimismo, el numeral b) del artículo 22 del citado Reglamento precisa que la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica promueve el desarrollo y ejecución de la investigación y la tecnología apropiada en salud y de su transferencia al sector salud y a la comunidad;

Que, de acuerdo a lo señalado en los documentos del visto, el Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, propone la aprobación del Documento Técnico: Lineamientos de validación de procedimientos diagnóstico del SARS-CoV-2, con la finalidad de promover que el desarrollo experimental de procedimientos diagnósticos para el SARS-CoV-2 sigan pautas estandarizadas para los investigadores a nivel nacional, y que dichas tecnologías puedan ser autorizadas con criterios estándares que aseguren un rendimiento diagnóstico aceptable en base a evidencia objetiva;

Con el visado del Jefe del Instituto Nacional de Salud, de la Directora General de la Oficina General de Asesoría Jurídica, de la Secretaria General y del Viceministro de Salud Pública; y,

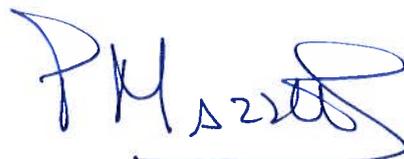
De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, modificado por la Ley N° 30895, Ley que fortalece la función rectora del Ministerio de Salud, y por el Decreto Legislativo N° 1504, Decreto Legislativo que fortalece al Instituto Nacional de Salud para la prevención y control de las enfermedades; y, el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017-SA, modificado mediante los Decretos Supremos N° 011-2017-SA y N° 032-2017-SA;

SE RESUELVE:

Artículo 1.- Aprobar el Documento Técnico: Lineamientos de validación de procedimientos diagnósticos del SARS-CoV-2, que como Anexo forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial.

Artículo 2.- Encargar a la Oficina de Transparencia y Anticorrupción de la Secretaría General la publicación de la presente Resolución Ministerial y su Anexo en el portal institucional del Ministerio de Salud.

Regístrese, comuníquese y publíquese.



PILAR ELENA MAZZETTI SOLER
Ministra de Salud

