

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Prueba serológica por Quimioluminiscencia para tamizaje de pacientes con COVID-19

Lima, 05 Agosto de 2020

Jefatura Institucional - **INEN** Unidad funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - **UFETS**





"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES" "AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

Directorio:

Eduardo Payet Jefe del Instituto Nacional de Salud

Karina Aliaga Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Equipo Técnico:

Fradis Gil-Olivares

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 02-2020. Prueba serológica por quimioluminiscencia para tamizaje de pacientes con COVID-19; Lima, Agosto de 2020.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias UFETS Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038.
Lima, Perú http://www.inen.sld.pe mesadepartesvirtualufets@inen.sld.pe





"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES" "AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

INDICE

Dire	ctorio:
	ipo Técnico:1
	nte de financiación:
	flicto de intereses:1
	ción:1
	respondencia:1
I.	ANTECEDENTES
II.	DATOS DE LA SOLICITUD
m.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN
a.	PREGUNTA CLÍNICA
b.	RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR
Fue	ntes de información:
	ninos de Búsqueda4
	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA4
	EPIDEMIOLOGIA4
	RESUMEN DE LA EVIDENCIA
a.	META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS
VI.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD10
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS10
Con	respecto a este punto, se encontró que los precios oscilan entre 100 a 250 soles en promedio por cada uno de los kits para la realización de las pruebas rápidas10
VIII.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO10
a.	AGENCIAS REGULADORAS10
IX.	CONCLUSIONES





"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES" "AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Servicio de Infectología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en relación a la utilización de la prueba serológica por quimioluminiscencia para detección de SARS-COV-2

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	detección de SARS-COV-2		
Indicación específica:	Detección de pacientes con diagnóstico d COVID-19	le	

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En la población general que acude a un establecimiento de salud, ¿Cuál es la utilidad de la prueba serológica por quimioluminiscencia para la detección de SARS-COV-2?

Р	Población general
I	Prueba serológica por quimioluminiscencia
С	RT-PCR
0	Sensibilidad Especificidad

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Pubmed,

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 02 años.





"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES" "AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados durante el año 2019 y 2020. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta julio 2020.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
	((("2019 nCoV"[tiab] OR 2019nCoV[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "COVID 19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "new coronavirus"[tiab] OR "novel coronavirus"[tiab] OR "novel corona virus"[tiab] OR "SARS CoV-2"[tiab] OR (Wuhan[tiab] AND (coronavirus[tiab] OR "corona virus"[tiab])) OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) NOT (editorial[pt] OR comment[pt] OR letter[pt] OR newspaper article[pt])) AND ((((covid-19 serological test) OR (serology covid)) OR (covid 19 serology)) OR (covid serology))	MET/RS: 7
	Resultado: 273 Filtros: Meta-Analysis / Systematic Reviews	

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

4.1 EPIDEMIOLOGIA

CHON DE TE

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó la identificación de un nuevo coronavirus durante el 2019 denominado (2019-nCoV) en Wuhan, China, luego se la identificó con el nombre COVID-19 (por sus siglas en inglés)^{1,2}. La mayoría de las personas infectadas con este virus desarrolló una forma leve y el 2%-12% requirió ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos³.

Esta enfermedad es causada por el virus SARS-CoV-2 que está incluido dentro de la categoría taxonómica de los Coronaviridae, CoV, o Coronavirus, llamado así por las extensiones que lleva encima de su núcleo que se asemejan a la corona solar ⁴. Una de las principales características de esta enfermedad viral es que causan afecciones respiratorias como el síndrome respiratorio agudo grave, SARS (por sus siglas en inglés). 5

Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. Turk J Med Sci. 2020;50(SI-1):563-570. Published 2020 Apr 21. doi:10.3906/sag-2004-172 ² Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(4):2006-2011. doi:10.26355/eurrev_202002_20378

Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020,46(5):854-887. doi:10.1007/s00134-020-06022-5 Sarvepalli D. Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Review of Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Ongoing Clinical Trials. Cureus.

^{2020;12(5):}e8076. Published 2020 May 12. doi:10.7759/cureus.8076 Guo G, Ye L, Pan K, et al. New Insights of Emerging SARS-CoV-2: Epidemiology, Etiology, Clinical Features, Clinical Treatment, and





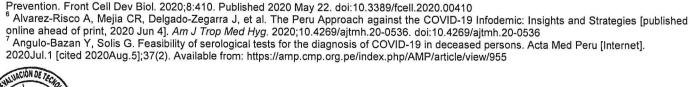
"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES" "AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

Se propaga principalmente de persona a persona, a través de micro gotas o gotas de flügge producidas cuando una persona infectada tose o estornuda. Estas microgotitas pueden terminar en la boca o en la nariz de quienes se encuentran cerca y posiblemente sean inhaladas y llegar a los pulmones. La propagación es más probable cuando las personas están en contacto cercano entre sí (1 metro), por ello que en marzo el gobierno peruano decretó medidas de aislamiento social, cierre de frontera a nivel internacional e inmovilización regional⁶. Como resultado de la vigilancia en salud pública, el viernes 6 de marzo, el MINSA confirmó el primer caso de coronavirus en el Perú, días después se establecieron medidas para mitigar las consecuencias de una propagación masiva de la enfermedad en el país.

Con respecto a los documentos normativos se aprobó la Resolución Ministerial Nº 139-2020-MINSA que aprueba el Documento Técnico: Prevención y Atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú. En este documento se establece la realización de pruebas diagnósticas moleculares y debido a limitaciones de disponibilidad, infraestructura, equipos biomédicos y personal de salud disponible a nivel nacional necesarios para su realización se optó por incorporar pruebas rápidas serológicas como una estrategia de detección de casos en pacientes y profesionales de la salud⁷. En el apartado de tamizaje de dicho documento se establece "En el escenario de transmisión comunitaria, con la finalidad de fortalecer las medidas de contención, es necesario implementar estrategias de tamizaje con la Prueba Rápida IgM/IgG para COVID-19 en personas asintomáticas, pero que se encuentran en mayor riesgo de infección". Se especifica también un instructivo de cómo realizar la toma de muestra y como reportar la información generada. En el Anexo 02 y Anexo 03 de este documento se menciona que en primera instancia debe realizarse la prueba rápida IgM/IgG para el tamizaje de casos ya sean profesionales de la salud o pacientes de alto riesgo. Además; se emite la Resolución Ministerial N° 435-2020-MINSA que aprueba la Directiva Sanitaria N° 107-MINSA/2020/DIGEMID: Directiva Sanitaria para el control y vigilancia de los dispositivos de diagnóstico in vitro: Pruebas rápidas y moleculares para COVID-19 la cual incluye normativas para la adquisición y uso de pruebas rápidas, así como pruebas moleculares a nivel nacional.

V. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Se encontraron 276 referencias en Medline/PubMed publicados en los últimos 02 años; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/meta-análisis se obtuvieron 07 referencias que tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 04 que cumplían con nuestros criterios de inclusión.





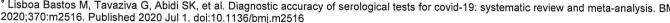




Nombre de la RS o MA	Resumen de la Revisión
Antibody tests for identification of current and past infection with SARS- CoV-2 (Review), Deek ⁸	El estudio fue realizado para evaluar la precisión diagnóstica de las pruebas de anticuerpos, determinar si una persona que se presenta en la comunidad o en atención primaria o secundaria tiene infección por SARS-CoV-2, o ha tenido previamente infección por SARS-CoV-2, y la precisión de las pruebas de anticuerpos para su uso en encuestas de seroprevalencia. En esta revisión se concluye que la precisión es muy baja durante la primera semana de iniciado los síntomas; sin embargo, su utilidad es elevada a partir de la segunda semana del inicio de síntomas. Se mencionan las limitantes dentro de estos estudios que en términos generales suelen ser propias de los estudios de validación de pruebas diagnósticas ya sea en el diseño, ejecución y reporte de los estudios encontrados. La sensibilidad de las pruebas de los estudios incluidos ha sido tomadas tanto en ambientes hospitalarios como en ambientes comunitarios. Se reporta también que no todas tienen la misma sensibilidad y especificidad siendo similares en el caso de las pruebas serológicas de quimioluminiscencia (CLIA) y pruebas serológicas inmunoabsorbentes ligadas a enzimas (ELISA) y de menor sensibilidad y especificidad en las pruebas serológicas de flujo lateral (LFA). Los datos resaltantes con respecto a estas pruebas son los siguientes: Sensibilidad de 94.6% y especificidad de 99.0% (91.6 - 99.9) para IgG; sensibilidad de 80.9% y especificidad de 94.1% en pruebas serológicas por CLIA; Sensibilidad de 85.8% y especificidad de 98.5% para IgM; para IgG/IgM sensibilidad de 90.7% (83.3 a 95.0) y especificidad de 99.4 para el caso de ELISA; sensibilidad de 76.0% y especificidad de 99.4 para el caso de ELISA; sensibilidad de 76.0% y especificidad de 99.0% para IgG; sensibilidad de 51.4% y especificidad de 99.6 para IgM; para el caso de IgG/IgM sensibilidad de 80.9% y una especificidad de 98.2 para LFA.
Diagnotic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta- analysis, Lisboa	El estudio fue realizado para determinar la precisión diagnóstica de las pruebas serológicas para la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19). Realizaron una búsqueda sistemática e incluyeron luego de una selección de 506 artículos a 40 estudios. Se utilizó la herramienta QUADAS-2 y se detectaron algunos riesgos de sesgos relacionados a selección de pacientes, interpretación entre otros. Se encontró que la sensibilidad de las pruebas fue mayor luego de 3 semanas de inicio de síntomas. De los resultados mostrados se evidencia que en una población con un 10% de prevalencia de la enfermedad los resultados positivos fueron mejores con las pruebas de CLIA y ELISA en comparación de la prueba LFA en el caso de pacientes con COVID y en el caso de pacientes sin COVID los valores positivos fueron similares para las 3 pruebas.
Meta- analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health	El estudio revisa la precisión diagnóstica de las pruebas serológicas SARS-CoV-2. Los modelos arrojaron una sensibilidad del 82% para IgM y del 85% para IgG y anticuerpos totales. Por especificidad, la estimación agrupada de ambos anticuerpos fue del 98% para IgM y del 99% para IgG y anticuerpos totales. En poblaciones con ≤ 5% de individuos seroconvertidos, a menos que los ensayos tengan una especificidad perfecta (es decir, 100%), el valor predictivo positivo sería ≤ 88%. Se incluyeron 09 estudios en donde se utilizaron pruebas serológicas en ambientes hospitalarios y pruebas serológicas de tipo rápida. Seis de los nueve estudios se basaron en ensayos comerciales, incluido el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o el inmunoensayo de micropartículas de

⁸ Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. Cochrane Database Syst Rev. 2020;6(6):CD013652. Published 2020 Jun 25. doi:10.1002/14651858.CD013652

§ Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;370:m2516. Published 2020 Jul 1. doi:10.1136/bmj.m2516







Sector Salud

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES" "AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

implications, Caini ¹⁰	quimioluminiscencia (CMIA) / inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA), y tres en pruebas internas, para detectar SARS-CoV-2 anticuerpos. Dentro del análisis de ocho estudios se evaluó la sensibilidad y especificidad por separado para IgG e IgM, mientras que solo en el caso de 04 estudios informó esos valores para los anticuerpos agrupados. En todos los estudios incluidos en esta revisión la RT-PCR en tiempo real siempre fue utilizado como método de referencia para la sensibilidad, mientras que la definición de pacientes con resultados negativos varió dependiendo del estudio. Concluyen que las pruebas serológicas podrían ser usadas en regiones donde se haya detectado un alto impacto de la enfermedad y también para reconocer la prevalencia de la enfermedad en zonas con alto grado de contagio.
Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays, La Marca ¹¹ .	

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

En el estudio de Deek et al, se revisó 38 estudios en base a los resultados obtenidos desde el inicio de los síntomas de los pacientes y la detección mediante las pruebas serológicas. Las pruebas de anticuerpos una semana después de los primeros síntomas solo detectaron el 30% de las personas que tenían COVID-19. La precisión aumentó en la semana 2 con 70% detectado, y fue más alto en la semana 3 (más del 90% detectado). Poca evidencia estaba disponible en la semana 3. Las pruebas dieron resultados falsos positivos en el 2% de aquellos sin COVID-19. En este estudio con respecto a la precisión diagnóstica de las pruebas serológicas por CLIA se establece: Sensibilidad de 94.6% (90.7 - 97.0) y especificidad 99.0% (91.6 - 99.9) para IgG; sensibilidad de 80.9% (63.8 - 91.0) y especificidad de 98.5% (92.3 - 99.7) para IgM; para el caso de IgG/IgM se establece una sensibilidad de 97.5% (94.0 - 99.0) y una especificidad de 94.1 (82.7 - 98.2). Con respecto a la precisión diagnóstica de las pruebas serológicas por ELISA se encontró lo siguiente: Sensibilidad de 85.8% (78 - 91.1) y especificidad 98.8% (96.5 - 99.6) para IgG; sensibilidad de 80.9% (63.8 -91.0) y especificidad de 84.5 (70.7 – 92.5) para IgM; para el caso de IgG/IgM se establece una sensibilidad de 90.7% (83.3 a 95.0) y una especificidad de 99.4% (97.4 a 99.9). En el caso de la precisión diagnóstica de las pruebas serológicas por LFA se encontró lo siguiente: sensibilidad de 76.0% (61.0 a 86.5) y especificidad 99.0% (95.3 a 99.8) para IgG; sensibilidad

¹⁰ Caini S, Bellerba F, Corso F, et al. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications. Euro Surveill. 2020;25(23):10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2000980. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2000980.

¹¹ La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays [published online ahead of print, 2020 Jun 14]. Reprod Biomed Online. 2020;S1472-6483(20)30318-7. doi:10.1016/j.rbmo.2020.06.001



Sector Salud

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES" "AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

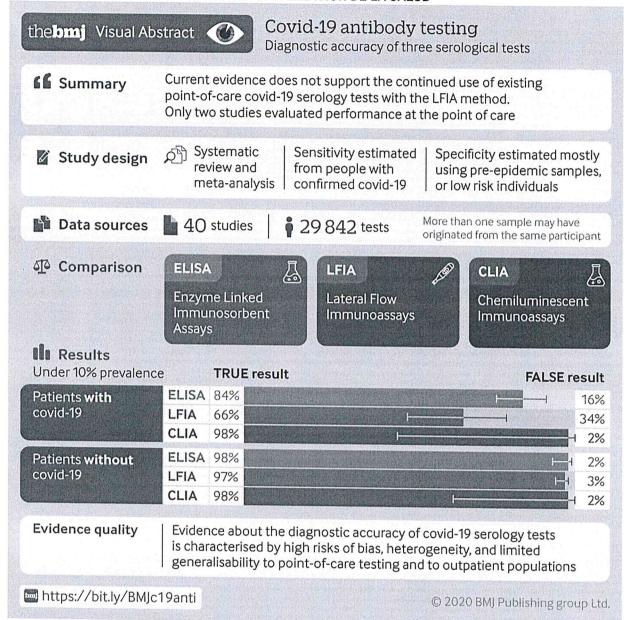
de 51.4% (26.5 a 75.6) y especificidad de 99.6 (97.3 a 99.9) para IgM; para el caso de IgG/IgM se establece una sensibilidad de 88.6% (82.0 a 93.0) y una especificidad de 98.2 (96.3 a 99.1). El estudio concluye con respecto al diagnóstico de caso sospechoso de COVID-19, en pacientes sintomáticos debería realizarse a partir de la segunda o tercera semana de presentados los síntomas en el paciente. Por otro lado, como la mayoría de estudios fueron desarrollados en África, no se conoce con seguridad si los resultados puedan ser generalizados al resto del mundo.

En el estudio de Lisboa et al,. Se realizó una revisión sistemática y metanálisis para evaluar exactitud diagnóstica de las pruebas serológicas para COVID-19. Como parte del diseño del estudio se realizó una búsqueda sistemática en Medline, BbioRxiv y medRxiv de enero a abril del presente año siguiendo una estrategia de búsqueda que permitió identificar los principales estudios relacionados a COVID-19 y pruebas serológicas para COVID-19. Se compararon las medidas de sensibilidad o especificidad con un referente estándar por PCR. Los riesgos de sesgos fueron identificados utilizando la herramienta QUADAS-2. Con la búsqueda sistemática se lograron identificar 5016 estudios de los cuales se eligió 40 estudios según criterios de inclusión y exclusión. La sensibilidad tomando en cuenta ambos anticuerpos en las pruebas de ELISA que miden IgG o IgM fue del 84,3% (intervalo de confianza del 95% del 75,6% al 90,9%), de las pruebas LFA fue del 66,0% (49,3% al 79,3%) y de las pruebas serológicas CLIA del 97,8% (46,2% al 100%). La Especificidad tomando en cuenta ambos anticuerpos en las pruebas de ELISA que miden IgG o IgM fue del 97.6% (intervalo de confianza del 95% del 93,2% al 99,4%), de las pruebas LFA fue del 96,6% (94,3% al 98,2%) y de las pruebas serológicas CLIA del 97,8% (62,9% al 99,9%). En todos los análisis, la sensibilidad agrupada de ambos anticuerpos fue menor para los LFA. Se evaluaron 49 riesgos de sesgos encontrándose el 98% de los riesgos en los estudios seguidos de riesgos en la interpretación en el 73%. Para cada uno de los métodos con respecto a sensibilidad y especifica no fueron asociados a las medidas de inmunoglobulinas. Se evidencio sesgos de heterogeneidad en todos los análisis. La sensibilidad fue mayor cuando las pruebas fueron realizadas por lo menos 03 semanas después del inicio de síntomas. En el estudio se concluye que son necesarios estudios de mayor calidad que evalúen la exactitud diagnóstica de las pruebas serológicas para COVID-19.

De manera gráfica los resultados del estudio de Lisboa nos permiten observar que en una población donde la prevalencia sea menor del 10% de la enfermedad por cada 100 pacientes con COVID-19 a los cuales se le realice los tres tipos de pruebas serológicas las pruebas por CLIA no detectaran a 02 casos en comparación con las pruebas de LFA que no detectarían a 34 casos o las pruebas ELISA que no detectarían a 16 casos. (Ver imagen)







Fuente: https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2516

En el estudio de Caini et al, se revisó la exactitud diagnóstica de las pruebas serológicas para SARS-COV-2. Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos con una estrategia de búsqueda similar a los estudios anteriores (sin fecha de inicio hasta la fecha del 25 de abril). Se encontró 71 manuscritos de los cuales 33 fueron excluidos porque no se encontró datos sobre sensibilidad y especificidad o porque no evaluaban detección de anticuerpos. De los 38 estudios restantes se excluyó 29 estudios debido a que los antígenos no eran específicos o porque no utilizaban métodos cuantitativos quedando 09 estudios para el análisis. Los estudios incluidos se basaron en pruebas comerciales de los tipos ELISA, CLIA y detección rápida. Se encontró que tanto los estudios de ELISA o CLIA mostraron mejores resultados para lograr discriminar o identificar los casos positivos cuando mayor fuera la prevalencia de la enfermedad (Sobre todo en regiones con prevalencia >5%, >10% y >20%. En los estudios reportados que fueron realizados mediante pruebas serológicas CLIA se encontró que la sensibilidad de la IgG fue de 82%, la especificidad de la IgG fue de 88%, la sensibilidad de la IgM fue de 82% y la especificidad de la IgM fue de 0.81%. En el caso de las







"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES" "AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

pruebas de ELISA se encontró que la sensibilidad de la IgG variaba desde 70% hasta 100% y de la IgM varió desde 68% a 93%; la especificidad de la IgG varió entre 99% a 100% y de la IgM varió entre 99% y 100%. El estudio concluye que si bien las pruebas serológicas disponibles han sido realizadas en el transcurso de estudios de investigación la utilización de los mismos solamente es justificada en regiones que hayan sido altamente golpeadas por esta enfermedad o que tengan un elevada prevalencia o aumento sustancial de las mismas y que posteriores investigaciones son necesarias para fortalecer la evidencia al respecto.

En el estudio de La Marca et al. realizó una revisión sistemática de los estudios publicados con respecto a pruebas de anticuerpos para identificar SARS-COV-2. No se realizó metaanálisis pero se describió los estudios que fueron realizados para identificación de SARS-COV-2 mediante pruebas serológicas de ELISA, CLIA, LFA y otras pruebas. En este estudio se manifiesta que a diferencia de las pruebas en las cuales hay una identificación directa del virus o sea donde tan pronto como se conoce la secuencia, se puede construir una prueba de diagnóstico, la tecnología y la metodología de diagnóstico subyacentes al desarrollo de las pruebas serológicas es bastante diferente. La principal diferencia es que las pruebas de anticuerpos requieren la identificación de proteínas distintas que forman la capa viral, con la aclaración de qué proteínas son más divergentes de las proteínas CoV anteriores, luego la identificación de anticuerpos específicos para estas proteínas que son parte de la respuesta inmune adquirida a la exposición viral y, finalmente, realizar pruebas para garantizar que haya una reactividad cruzada limitada con los anticuerpos desarrollados para otros CoV históricos. En revisión sistemática se muestran resultados de diferentes estudios en donde podemos apreciar los siguientes valores con respecto a las pruebas serológicas por CLIA, ELISA o LFA. En el caso de CLIA se reportaron valores de sensibilidad de 64% a 100% y de especificidad de 99%. En el caso de ELISA se reportan valores de sensibilidad de aproximadamente 88% y de especificidad valores desde 97% a 100%. Con respecto a LFA se muestran valores de sensibilidad desde 55% a 85% y valores de especificidad de 65% a 85%. De las pruebas estudiadas solo ELISA y CLIA se consideraron adecuados para la aplicación clínica haciendo un análisis de costos, el tiempo hasta los resultados, la relativa simplicidad y la capacidad de escalar a un rendimiento muy grande.

VI. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

En Perú se ha aprobado el uso de pruebas rápidas serológicas para detectar el SARS-COV-2 en pacientes que acuden a los establecimientos de salud y para los trabajadores de salud. A su vez, hay disponibilidad de adquisición por hasta 05 laboratorios que tienen sede en Lima metropolitana. Dentro de los 03 métodos serológicos de detección de anticuerpos que los estudios incluyen en su análisis, el Estado Peruano está brindando pruebas serológicas por método LFA/LFIA cuantitativos.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Con respecto a este punto, se encontró que los precios oscilan entre 100 a 250 soles en promedio por cada uno de los kits para la realización de las pruebas rápidas.

VIII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS





INTER	"INDIGROIONEO AI NODADAO		
VEN- CIÒN	FDA	EU	DIGEMID-MINSA
Pruebas serológicas por inmunofluorescencia para detectar SARS-COVD-2	Con respecto a este punto se menciona en la página de la FDA que durante el periodo de emergencia se ha permitido el uso de pruebas serológicas. Dentro de las pruebas serológicas notificadas mencionan a las pruebas LFA sin establecer una diferenciación con respecto a incluir una u otra de preferencia sino más bien establecer algunas medidas y criterios según la entidad que lo elabora: https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/faqs-testing-sars-cov-2	La Unión Europea menciona a las pruebas serológicas dentro de sus informes para permitir su uso dentro de la emergencia sanitaria tampoco sin hacer una preferencia, sino más bien mencionan las características y limitaciones de cada uno de ellos incluyendo que su autorizado debe realizarse bajo ciertos criterios que mejoren el rendimiento de la prueba y verificación de cada laboratorio que los esté elaborando: https://ec.euro pa.eu/jrc/en/ne ws/coronavirus -testing- information- test-devices- and-methods- single-place	Mediante Resolución Ministerial N° 435-2020-MINSA se aprueba la Directiva Sanitaria N° 107-MINSA/2020/DIGEMID: Directiva Sanitaria para el control y vigilancia de los dispositivos de diagnóstico in vitro: Pruebas rápidas y moleculares para COVID-19. Deroga la Resolución Ministerial N° 231-2020-MINSA. Esta directiva es aplicable a IPRESS públicas, privadas o mixtas a nivel nacional. En este documento tampoco se establece una prioridad en cuanto a las pruebas a realizar entendiéndose que según la normatividad peruana cada una se realiza siguiendo un protocolo (Documento Técnico: Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú"). Sin embargo en la página 03 menciona "Excepcionalmente las empresas públicas, privadas o mixtas y las instituciones públicas y privadas, pueden adquirir directamente de las droguerías o fabricantes los dispositivos diagnósticos in vitro a efecto de que las mismas sean aplicadas en la vigilancia, prevención y control de la salud de sus trabajadores, en el marco de lo establecido en el Documento Técnico anteriormente mencionado. El ministerio de salud emitió la alerta epidemiológica AE-021-2020 "Alerta epidemiológica para la aplicación de pruebas serológicas en casos de COVID-19 en Perú ¹². En ella se menciona: ▶ Caso sospechoso con fecha de inicio de síntomas menor o igual a 7 días • Al primer contacto con el servicio de salud se deberá tomar una prueba molecular. • Si el resultado es positivo, se confirma el caso. • Si el resultado es negativo, de acuerdo con criterio médico, se tomará una segunda prueba molecular, después de 3 días de tomar la primera muestra ▶ Caso sospechoso con fecha de inicio de síntomas mayor a 7 días • Al primer contacto con el servicio de salud se deberá tomar una prueba serológica. • Si el resultado es positivo, ge de acuerdo con criterio médico, se tomará una segunda prueba serológica, después de 7 días de tomar la primera muestra.

¹² Ministerio de Salud del Perú. Alerta Epidemiológica Código AE-021-2020: Alerta epidemiológica para la abligación de pruebas diagnósticas en casos de COVID-19 en el Perú.



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES" "AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

IX. CONCLUSIONES

- 1) Durante la pandemia se ha permitido el uso de diferentes pruebas serológicas para detectar casos positivos de COVID-19 a nivel internacional y nacional. Siendo las pruebas por métodos de ELISA (Análisis Enzima-conectado del inmunosorbente), de CLIA (quimioluminiscencia) y de LFIA /LFA (immunoensayos laterales del flujo) las más comúnmente aplicadas.
- 2) Dentro de la revisión se identificó 273 estudios en base a la estrategia de búsqueda planteada. De ellos se filtró por revisiones sistemáticas y meta-análisis identificándose 07 estudios para su revisión de título y resumen. Luego de dicha revisión se identificó 04 estudios que cumplían con los requisitos para responder a la pregunta PICO solicitada.
- 3) Con respecto a las pruebas serológicas identificadas en los estudios y disponibles en nuestro medio se encontró que en la mayoría de casos las pruebas serológicas por CLIA presentaron una mayor sensibilidad (detección de casos) y se reportó que podría ser mejor su precisión diagnóstica en zonas o países que hayan sido altamente golpeados por la enfermedad COVID-19 como el Perú.
- 4) En las 04 revisiones sistemáticas revisadas se han reportado riesgos de sesgos en todos los estudios y limitaciones para el uso de las pruebas diagnósticas serológicas incluidas las pruebas por CLIA.
- 5) Para asegurar la exactitud de las pruebas serológicas por CLIA, es necesario que el área correspondiente realice la verificación de las mismas o incluya criterios de agencias regulatorias a nivel internacional y/o nacional para evaluar su calidad antes de su adquisición.
- 6) Se recomienda el uso de las pruebas serológicas por CLIA y pueden utilizarse para: Confirmar casos de infección 7 días después del inicio de síntomas, en casos de alta de pacientes en donde la negatividad de la IgM nos permitiría saber que el paciente ya ha pasado la fase aguda (poco probable que transmita la infección), rastreo de contactos, despistaje de trabajadores y que les permita regresar a actividades laborales, estrategias de vigilancia que se puedan plantear a nivel institucional y otras intervenciones según lo especificado en la normativa peruana incluida en el presente informe.

