

Abril 08, 2020

Información y criterios para la priorización de pruebas diagnósticas del SARS-CoV-2 para dirigir las necesidades de adquisición por los sistemas de salud

Preguntas/Respuestas

- *¿Qué tipo de diagnósticos in vitro deben priorizar los países para la confirmación de la infección por SARS-CoV-2, agente etiológico de COVID-19?*

Los países deben priorizar los ensayos basados en la detección de ácidos nucleicos (RT-PCR), ya sea en plataformas abiertas o cerradas. Por su naturaleza, este tipo de ensayos presenta una sensibilidad y especificidad muy alta (dependiendo del diseño, de la toma de la muestra y del operador).

- *¿Cuáles son las limitaciones de las llamadas “pruebas rápidas”? ¿Para qué podrían ser utilizadas?*

Es importante aclarar que las llamadas “pruebas rápidas” pueden ser de dos tipos: las que detectan antígenos (proteínas del virus) y las que detectan anticuerpos (IgM/IgG). Aquellas que detectan “antígenos” pueden ser útiles como criterio para confirmar la presencia del virus en el momento en que se toma la muestra. Sin embargo, aquellas que detectan anticuerpos, solo indican contacto previo con el virus, pero no permiten demostrar ni descartar la presencia del virus en el momento en que se toma la muestra. Por esta razón, se debe tener especial cuidado con su interpretación, teniendo además en cuenta la fase de la infección.

En general, las pruebas rápidas presentan una sensibilidad baja por lo cual un resultado negativo no descarta una infección. Por esta razón, en la actualidad, no se recomienda su uso como parte del diagnóstico de COVID-19 y en particular, no se recomienda su uso para descartar un caso de infección aguda. La presencia de anticuerpos no indica ausencia de virus (dependiendo del momento de la toma de muestra) y tampoco indica necesariamente protección contra el virus.

De estar disponibles, la utilidad podría estar en estudios de investigación epidemiológica o para inferir seroprevalencia en un sitio o área determinada. Su uso en la adecuación de medidas de

salud pública es también de interés y debe ser revisado detenidamente. Si bien la OPS monitorea de manera diaria los productos que salen al mercado y evalúa sus potenciales usos y aplicaciones, es importante que cada país realice sus propios ensayos para la validación de este tipo de ensayos antes de su implementación, utilizando un panel de muestras previamente caracterizadas y bajo las condiciones apropiadas de laboratorio.

- *¿Son todos los productos (kits y/o reactivos) para detección de ácido nucleico de SARS-CoV-2 similares?*

No necesariamente. Los productos varían, entre otros, dependiendo del fabricante y el equipamiento necesario para el ensayo. Los reactivos y protocolos que la OPS ha recomendado hasta el momento para su uso en laboratorios de salud pública fueron sometidos a un riguroso proceso de validación. Además, se ofreció apoyo a los países para su puesta a punto en la red de laboratorios oficiales. Estos tests son considerados “RUO” o sólo para uso en investigación. Esta categoría se utiliza para ensayos in vitro desarrollados por fuera del ámbito comercial para vigilancia sanitaria y/o diagnóstico en enfermedades emergentes. Requieren un cierto grado de experiencia para su puesta a punto y son normalmente utilizados en laboratorios de salud pública de los países y no en laboratorios de diagnóstico clínico convencionales.

Entendiendo que la demanda es creciente y que hay necesidad de aumentar el número de centros de diagnóstico dentro de los territorios nacionales, los países pueden considerar la adquisición de productos comerciales de tecnología similar. Estos kits, en general, permiten la utilización por laboratorios clínicos que cuenten con los equipos necesarios y las condiciones de bioseguridad necesarias pero que no necesariamente son parte de la red de laboratorios especializados.

El mercado ofrece hoy un número creciente de kits de diagnósticos in vitro que permiten la detección de ácido nucleico viral por medio de plataformas abiertas (utilizando un equipo conocido como termociclador y mediante la técnica de amplificación por RT-PCR). Además, hoy hay disponibles kits que requieren poca manipulación por el personal de laboratorio y dependen de la utilización de equipamiento de laboratorio específicamente diseñado para ese fin, las llamadas plataformas cerradas.

- ¿Cómo puede evaluarse la calidad y performance de los productos de origen comercial?
Cuando un país decide adquirir diagnósticos in vitro de origen comercial, el primer elemento de juicio debe ser el estatus regulatorio de ese producto. Las autoridades reguladoras de medicamentos y otras tecnologías sanitarias deben contar con procesos de control de calidad y de desempeño de estos productos que aseguren un rango de especificidad y sensibilidad adecuadas para su uso clínico y una consistencia de lote a lote que asegure la comparabilidad de resultados. Si las autoridades requieren referencias internacionales para informar sus procesos de autorización de mercado para diagnósticos a nivel nacional, pueden instalar procesos de “reliance” en autoridades de reconocida trayectoria en estas tecnologías (ver consideraciones sobre SRA). Otra alternativa es utilizar la lista de productos para uso de emergencia de la OMS (EUL, ver debajo). Por último, la OMS y el Centro Colaborador para pruebas diagnósticas, FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics), una organización sin fines de lucro dedicada a mejorar el acceso a diagnósticos in vitro a nivel global, están colaborando en una iniciativa para comprobar el desempeño de test moleculares e inmunológicos para uso en COVID-19. El resultado de la primera ronda de evaluaciones se hará pública en breve (para más información ver <https://www.finddx.org/covid-19/>).

- *¿Qué opciones tienen los países en el contexto de COVID 19 para acelerar su acceso a productos de calidad de manera efectiva?*

Durante situaciones de emergencia en donde los países enfrentan un nuevo agente patógeno y no disponen por tanto de productos con probada performance en sus mercados, la selección de productos de diagnóstico in vitro se torna más compleja. La adopción de procesos de autorización de emergencia por parte de las autoridades nacionales debe balancear la necesidad de acceso oportuno a estas tecnologías y la fiscalización de la calidad de estas en base a un análisis de riesgo. Por tanto, las autoridades pueden y deben instaurar mecanismos de autorización de emergencia que permitan, mediante recursos propios o en base a las decisiones de otras autoridades regulatorias consideradas de referencia (*reliance*) para la regulación y fiscalización de diagnósticos in vitro, contar con una lista de productos aprobados para la compra y uso dentro de los sistemas de salud. La información de los EUL de OMS y los resultados de evaluaciones de FIND (ver anterior) pueden también ser muy informativos al momento de autorizar estos productos y/o seleccionar.

- ¿Qué autoridades regulatorias son consideradas de referencia para la OMS en la regulación y fiscalización de diagnósticos *in vitro* para la pandemia de COVID-19?

La OMS reconoce a un grupo de autoridades como SRA (*Stringent Regulatory Authority*) para su proceso abreviado de precalificación de pruebas diagnósticas *in-vitro*. Estas autoridades mantienen una estrecha relación con la OMS que permite el intercambio de información y las consultas técnicas. Las autoridades reconocidas por OMS¹ son las siguientes:

Autoridad Reguladora	País	Sitio web
Food and Drug Administration (FDA)	Estados Unidos de América	https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#covid19ivd
Health Canada	Canadá	https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices/covid-19/diagnostic-devices-authorized.html
Therapeutic Goods Administration	Australia	https://www.tga.gov.au/covid-19-test-kits-included-artg-legal-supply-australia
Ministry of Health, Labour and Welfare	Japón	https://www.mhlw.go.jp/english/ https://www.who.int/diagnostics_laboratory/200402_imdrf_collated_table_2_april_2020.pdf?ua=1
Health Sciences Authority (ver nota B)	Singapur	https://www.hsa.gov.sg/announcements/regulatory-updates/hsa-expedites-approval-of-covid-19-diagnostic-tests-in-singapore-via-provisional-authorisation

¹ La lista de autoridades regulatorias puede ser consultada en el documento *Abridged Prequalification Assessment* que se puede consultar en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259172/WHO-EMP-RHT-PQT-2017.08-eng.pdf;jsessionid=E94795813D36205EA97EA1E75F2761DD?sequence=1>.

NOTA A: Aunque sea considerada como SRA, no se ha incluido la Unión Europea (UE) en el listado ya que en este momento UE está aceptando la comercialización con sólo una autodeclaración del fabricante, sin que haya una evaluación previa a la comercialización del producto.

NOTA B: La OMS se encuentra trabajando en la actualización de este documento; la nueva versión propone incluir a la autoridad reguladora de Singapur (Health Sciences Authority) como parte de ese listado; el documento de consulta puede ser accedido en el siguiente enlace:

https://www.who.int/diagnostics_laboratory/pqdx_173_draft_abridged_pq_assessment_for_public_comment_wi_th_annex.pdf?ua=1.

Durante la emergencia de COVID-19, estas autoridades han implementado procesos de autorización de emergencia para asegurar la disponibilidad de diagnósticos in vitro que puedan ser utilizados para diagnóstico en diferentes contextos. Debido a que estos procedimientos no son tan exhaustivos como los procesos habituales de registro y autorización, las autoridades también adoptan procesos de vigilancia post comercialización que aseguren que se puede monitorear la performance de estos productos en el sistema de salud y que puedan informar, de ser necesaria, medidas correctivas o hasta de retiro de mercado.

- *¿En qué consta el listado para uso en emergencias de WHO (EUL de sus siglas en inglés)?*

Durante las emergencias sanitarias la OMS activa un mecanismo denominado EUL para recomendar nuevos productos críticos para los sistemas de salud. A partir de la declaración de emergencia por COVID-19, la OMS abrió una convocatoria para que los productores de tests moleculares (ie detección de ácido nucleico) para la detección de SARS-CoV-2. Este proceso es diferente de la precalificación (PQ). PQ es un proceso exhaustivo que requiere de meses a años. El EUL es un proceso de revisión que permite una recomendación en un tiempo más abreviado y apto para uso en emergencias. Los productos que aparecen en EUL son recomendados para los sistemas de compras de ONU y los sistemas de salud de los países.