UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES FACULTAD DE CIENCIAS DE SALUD



AUTORIZACIÓN SANITARIA PRE-MERCADO DE PRUEBAS SEROLÓGICAS Y PRUEBAS MOLECULARES PARA COVID-19

Para optar el Título de Segunda Especialidad profesional en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios

Autora

Jessica Mirian Vilca Rios

PERÚ

2020

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES FACULTAD DE CIENCIAS DE SALUD



AUTORIZACIÓN SANITARIA PRE-MERCADO DE PRUEBAS SEROLÓGICAS Y PRUEBAS MOLECULARES PARA COVID-19

Trabajo académico aprobado en forma y estilo po:

Mg. José Miguel Silva Rodríguez (presidente)

J. Rames

Dra. Ana Maria Javier Alva (miembro)

Dr. Andy Figueroa Cardenas (miembro)

PERÚ 2020

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES FACULTAD DE CIENCIAS DE SALUD



AUTORIZACIÓN SANITARIA PRE-MERCADO DE PRUEBAS SEROLÓGICAS Y PRUEBAS **MOLECULARES PARA COVID-19**

Los suscritos declaramos que el trabajo académico es original en su contenido y forma

Jessica Mirian Vilca Rios (Autora)

But But Mg. Leslie Baqued Lloclla Sorroza (Asesor)



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ENFERMERIA PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD

ACTA DE SUSTENTACION DE TRABAJO ACADEMICO

LIMA, a dieciocho días del mes de enero del año dos mil veinte, se reunieron en el ambiente del CIEP en Santa Eduvijes 486 - Cercado Lima integrantes del Jurado designados según el convenio celebrado entre la Universidad Nacional de Tumbes y el Consejo Intersectorial para la Educación Peruana a las condiciones del programa representantes de la Universidad Nacional de Tumbes el Mg. José Miguel Silva Rodríguez, un docente del programa la Dra. Luz Javier Alva y un representante del "Consejo Intersectorial para la Educación Peruana el Dr. Andy Figueroa Cárdenas con el objeto de evaluar el trabajo académico de tipo monografía de dominado "Autorización sanitaria pre-mercado de pruebas serológicas y pruebas moleculares para covid-19" para optar el Título Profesional de Segunda Especialidad en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios al señor (a) VILCA RIOS YESSICA MIRIAN.

A las 10 doce horas y de acuerdo a lo estipulado por el reglamento respectivo el presidente del jurado dio por iniciado el acto académico. Luego de la exposición del trabajo la formulación de las preguntas y la deliberación del jurado se declararon aprobado por mayoría con el calificativo de 16.

Por tanto **VILCA RIOS YESSICA MIRIAN**, queda apto (a) para que el Consejo Universitario de la Universidad Nacional de Tumbes, le expida del Título Profesional de Segunda Especialidad en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios.

Siendo las trece horas con treinta minutos el Presidente del jurado dio por concluido el presente acto académico para mayor constancia de lo actuado firmaron en señal de conformidad los integrantes del jurado

Mg JOSE MIGUEL SILVA RODRIGUEZ ALVA

Presidente del jurado

Dra. LUZ JAVIER

Secretario del Jurado

Dr. ANDY KID FIGUEROA CARDENAS

Vocal del Jurado

AUTORIZACIÓN SANITARIA PRE-MERCADO DE PRUEBAS SEROLÓGICAS Y PRUEBAS MOLECULARES PARA COVID-19

INFORME DE ORIGINALIDAD					
	O% E DE SIMILITUD	19% FUENTES DE INTERNET	4% PUBLICACIONES	6% TRABAJOS DEL ESTUDIANTE	
FUENTE	S PRIMARIAS				
1	www.ncb Fuente de Inter	oi.nlm.nih.gov			4%
2	repositor Fuente de Inter	rio.untumbes.ed	lu.pe		3%
3	repositor Fuente de Inter	rio.uroosevelt.ed	du.pe		2%
4	www.sni. Fuente de Inter				2%
5	www.dige	emid.minsa.gob	.pe		2%
6	hdl.hand Fuente de Inter				1 %
7	www.ma: Fuente de Inter				1 %
8	andina.p				1 %

9	Submitted to Universidad Nacional Abierta y a Distancia, UNAD,UNAD Trabajo del estudiante	1%
10	Submitted to Universidade do Porto Trabajo del estudiante	<1%
11	docplayer.es Fuente de Internet	<1%
12	www.defensoria.gob.pe Fuente de Internet	<1%
13	repositorio.upec.edu.ec Fuente de Internet	<1%
14	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1%
15	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	<1%
16	www.vuce.gob.pe Fuente de Internet	<1%
17	quantumconsultores.com Fuente de Internet	<1%
18	blog.pucp.edu.pe Fuente de Internet	<1%
19	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1%
20	kipdf.com	

	Fuente de Internet	<1%
21	www.minsa.gob.pe Fuente de Internet	<1%
22	Submitted to Universidad Europea de Madrid Trabajo del estudiante	<1%
23	extranet.comunidadandina.org	<1%
24	positiva.gov.co Fuente de Internet	<1%
25	www.ute.edu.ec Fuente de Internet	<1%
26	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1%

Excluir bibliografía Activo

Activo

Excluir citas

Excluir coincidencias < 15 words

Mg. Leslie Bequed Lloclla Sorroza

DEDICATORIA

A mi hija Lía Isabella Castillo Vilca, por ser el regalo más hermoso que Dios me pudo dar y ser el mayor motivo de superación.

INDICE GENERAL

RESUM	EN
INTRO	DUCCIÓN12
CAPITU	JLO I14
OBJETI	VOS DE LA MONOGRAFÍA14
1.1.	Ojetivo General
1.2.	Objetivos específicos
1.3.	Justificación
1.4.	Aportes y Relevancias científicas
CAPITU	JLO II
MARCO) TEÓRICO
2.1.	COVID 1918
2.2.	Pruebas serológicas para COVID-1921
2.3.	Pruebas moleculares para COVID-1924
2.4.	Registro Sanitario
2.5.	Autorizaciones excepcionales
2.6.	Control de ingreso, cadena de distribución y comercialización de dispositivos de
	diagnóstico in vitro, en el contexto peruano30
2.7	Directiva Sanitaria para el control y vigilancia de las Disposiciones de diagnóstio
	invitro: Pruebas rápidas y moleculares para COVID-19 basado en R.M. 435-2020-
	MINSA que apueba la D.S. N° 107-MINSA/2020/DIGEMID32
2.8.	Situación Internacional del uso de pruebas de diagnóstico
2.9.	Situación de América Latina frente al COVID-19 y el uso de las pruebas de
	diagnóstico en nuestra región
CONCL	USIONES40
RECOM	IENDACIONES41
REFERI	ENCIAS CITADAS42

RESUMEN

En la presente monografía, trataremos los conceptos básicos relacionados a la autorización Sanitaria Pre-mercado de Pruebas Serológicas y Pruebas Moleculares para la Covid-19 en nuestro país, ya sea mediante el trámite de registro sanitario (inscripción), o por solicitud excepcional; y del control de calidad en estos dispositivos. Además de su accesibilidad actual en nuestro país, bajo los respectivos criterios de nuestra reglamentación, tales como el Decreto Supremo Nº 016-2011-SA, Resolución Ministerial Nº 435-2020-MINSA que aprueba la Directiva Sanitaria N°107-MINSA/2020/DIGEMID

Dentro del presente artículo, se abordará la situación del Covid-19 en ciertos países considerados de alta vigilancia sanitaria, entre ellos los países latinoamericanos, y a su vez podremos apreciar lo importante que es la regulación especial en este tipo de pruebas y su repercusión favorable, para el acceso de estos productos durante el estado de emergencia en nuestro país y en el mundo.

Palabras claves:

Pruebas serológicas – pruebas moleculares – dispositivos médicos.

ABSTRAD

In this monograph, we will deal with the basic concepts related to the Pre-market

Sanitary authorization of Serological Tests and Molecular Tests for Covid-19 in our

country either through the health registration process (registration) or by exceptional

request; and of the quality control in these devices. Besides its current accessibility

in our country, under the respective criteria of our regulations, such as: Supreme

Decree N° 016-2011-SA, Ministerial Resolution N° 281-2020- MINSA that

approves the Sanitary Directive N ° 107-MINSA / 2020 / DIGEMID.

Within this article, we will address the situation of the Covid-19 in certain countries

considered of high sanitary surveillance, among them the Latin American countries,

and at the same time we will be able to appreciate how important is the special

regulation in this type of tests and its favorable repercussion, for the access of these

products during the state of emergency in our country and in the world.

Key words:

Serological tests - molecular tests - medical devices.

11

INTRODUCCIÓN

El reglamento que organiza la labor farmacéutica puede llegar a ser voluble, difícil, difusa, variable y de difícil interpretación. Y bajo la premisa de analizar la viabilidad en la adquisición y el uso de pruebas o test que permitan la detección temprana del COVID-19, puesto que, representa un riesgo en la salud, y que a su vez estas representen confiabilidad para optar por el método de muestreo correcto. Todo ello, ha fomentado una política de salud responsable, que haciéndose mano de diversos métodos de investigación y de la cooperación de distintos grupos de trabajo de investigación, nacional e internacional intenta dilucidar el mejor método de muestreo para una detección temprana en pacientes sintomáticos y asintomáticos.

Aunque, cuando tenemos que analizar los rendimientos administrativos en nuestro país, se hace esencial saber de la responsabilidad y del riesgo que implica la extensión de tiempos, en base a la aprobación de los registros sanitarios bajo una emergencia sanitaria, y lo necesario que es agilizar los rendimientos administrativos en cuanto a la aprobación de productos que representen una alta calidad y confiabilidad, de pruebas de detección contra el COVID-19. Para ello, es necesario tener conocimiento del marco legislativo en el que se despliega la profesión en nuestro país y del mundo con respecto a la actualidad global que representa el COVID-19.

La comercialización y distribución temprana de los productos, en el caso de las pruebas de detección temprana serológicas y moleculares para COVID-19, sin una previa investigación exhaustiva conllevaría a crasos errores, y engorrosos procesos legales y penales. Al desconocer, la procedencia del laboratorio y el grupo de muestreo que tuvo participación el método para su validación y correcta fiabilidad.

Por ende, se nos hace necesario investigar desde un punto de vista crítico, el desarrollo de estas pruebas para COVID-19 en el mundo y su efecto continuo en los resultados publicados por distintos laboratorios y revistas de investigación científica. Por lo tanto, nos hacemos las siguientes preguntas: ¿Qué es una autorización sanitaria? ¿Qué son las pruebas serológicas? ¿Qué son las pruebas moleculares? ¿Qué es la autorización de las pruebas serológicas y pruebas moleculares para COVID-19? ¿Qué beneficios le aporta a la comunidad? ¿Cuál es la situación actual de estas pruebas en otros países, ya sea de Latinoamérica o los que integran los países de alta vigilancia?

Por ende, en beneficio de la labor investigativa es necesario a través de este trabajo, brindar una luz informativa y que permita contrastar la información presentada por diversos autores, para evitar una conclusión sesgada y anticipada sobre la importancia individual de las pruebas detección para COVID-19 y la relación del uso de estas pruebas de diagnóstico molecular y pruebas serológicas durante la emergencia sanitaria.

Asimismo, expreso mi sincero agradecimiento a la Universidad Nacional de Tumbes, por habernos brindado los conocimientos necesarios en base a sus experiencias laborales y por prepararnos para un futuro competitivo.

CAPÍTULO I

OBJETIVOS DE LA MONOGRAFÍA

1.1. Objetivo General

✓ Describir las autorizaciones sanitarias de las pruebas serológicas y las pruebas moleculares para COVID-19.

1.2. Objetivos Específicos

- ✓ Identificar los criterios para las autorizaciones sanitarias pre-mercado de pruebas serológicas y pruebas moleculares para COVID-19.
- ✓ Describir la situación actual de las pruebas serológicas y las pruebas moleculares para COVID-19, en otros países.

1.3. Justificación

Se ha podido comprobar que en un sistema de salud, las tecnologías sanitarias son esenciales, entre ellos los dispositivos médicos, los cuales pueden contribuir en el tratamiento, prevención, diagnóstico y rehabilitación de enfermedades.

Al iniciar la pandemia por Covid-19, también arrancó una carrera de los laboratorios por hallar un tratamiento y una vacuna efectiva contra el virus. Sin embargo, por enfocarnos en la cura, tuvimos que enfocarnos en algo más urgente: las herramientas de diagnóstico y prevención.

Desde que el Covid-19 se declaró como pandemia mundial, las herramientas usadas en su mayoría han sido los dispositivos médicos, dentro de estos se encuentran los de diagnóstico in vitro: Pruebas serológicas y moleculares, los cuales han sido los mejores aliados de los países para afrontar al nuevo coronavirus. En el Perú, estas pruebas sobre todo las pruebas rápidas, han ayudado a tomar decisiones como inmovilización obligatoria y cuarentenas focalizadas; y la comercialización en el sector privado, se ha incrementado los últimos meses.

En el Perú, a siete meses de la declaratoria de emergencia sanitaria, los casos de infecciones siguen en aumento y estas pruebas han terminado siendo escazas, por lo que desde el inicio hasta la actualidad, se han incrementado el uso de estos métodos y por ende sus trámites de registro sanitario.

1.4. Aportes y relevancia científica

Durante el brote de COVID-19 (SARS-CoV), se han desarrollado diferentes ensayos serológicos, hasta los que incluyen ensayos de la inmunofluorescencia (IFA), ensayos como de inmunoabsorción relacionados con las enzimas (ELISA) y los análisis de Western blot (WB). Los resultados de algunos de los estudios del virus, basados en IFA y ELISA arrojaron resultados de sensibilidad del (85-100%) pero, denotaban una carencia de especificidad. Estos resultados arrojaron falsos positivos, y se debieron a la presencia de antígenos bien conservados entre diferentes especies de CoV y a la reacción cruzada de los autoanticuerpos presentes de enfermedades autoinmunes.

Las investigaciones también sugirieron que los análisis de WB y ELISA que están basados en proteínas recombinantes resultan o son muy sensibles (73-100%) y destacan en una especificidad de baja a moderada. Dado que, la proteína S resulta difícil de expresar en procariotas en presencia de su proteína que posee una longitud completa, permitiendo que solo se puedan usar fragmentos en los inmunoensayos.

En relación con algunos estudios, se sugiere que la realización combinada de pruebas de ácido nucleico (NAT) y pruebas serológicas puede mejorar significativamente el resultado en el diagnóstico, así como la tasa positiva en la detección temprana. Si bien los estudios han reportado una sensibilidad que va desde 78,7% a 100%, se ha informado también de una tasa positiva de detección al 98,6% al utilizar un ensayo IgM combinado con una prueba NAT, en comparación de una única prueba RT-PCR que obtiene solo un 51,9%. También se ha sugerido que se puede lograr una mayor sensibilidad a partir de un ensayo combinado IgM-IgG en comparación con NAT e IgM, IgG individualmente. Jia-et-al informa por otra parte una tasa positiva de detección del 72,73% empleando IgM e IgG combinándolas, para pacientes que dieron resultado negativo en la prueba de ácido nucleico para SARS-CoV-2. Sin embargo, debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios disponibles en la actualidad presentan un gran sesgo, es decir que se puede incurrir a un resultado con poca certeza, al considerar los diversos lapsos de tiempo entre la exposición inicial de una persona al virus y la realización de las pruebas serológicas para confirmar la presencia del virus. Como consecuencia, los datos todavía son de poca utilidad en la actualidad.

De hecho, todavía no hay suficiente información concluyente para demostrar si los ensayos serológicos funcionan mejor como prueba de detección, o como una herramienta de diagnóstico junto con la prueba molecular, para así lograr una mayor precisión, con el objetivo de obtener mejores resultados de positividad de presencia de COVID-19, y poder dar una conclusión real de la pandemia. Es por ello, que las aplicaciones potenciales de las pruebas serológicas pueden estar destinadas a la detección y el manejo adecuado de pacientes clínicos que hayan registrado contactos cercanos al virus, especialmente también para aquellos pacientes que resultaron con una prueba ARN negativa. Por lo tanto, una estrategia para detectar el virus en las poblaciones o grupos que frecuenta zonas congestionadas, se suma una herramienta que permita la contabilidad de pruebas serológicas realizadas en la población para comprender de ese modo los activos y mantener un registro del incremento de casos reales y su patogenicidad del SARS-CoV-2 en diferentes regiones y poblaciones, para poder actuar anticipadamente con cercos de cuarentena focalizados.

Parte de estas investigaciones de laboratorio han permitido, mediante análisis de prueba-error en pacientes con sintomatología COVID-19, establecer un patrón inicial en la detección temprana mediante una prueba serológica o el diagnóstico molecular, y han permitido en muchos países establecer medidas de contingencia en los grupos de contagios próximos y así poder minimizar una propagación continua.

Sin embargo, lo importante es saber es que ninguna prueba de laboratorio puede sustituir una observación médica y su práctica in situ en un centro médico especializado. En caso de una sospecha clínica, o un resultado negativo en una prueba, se recomienda no excluir la presencia de la enfermedad.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. COVID-19

El COVID-19, cuyo origen fue reportado por primera vez en la ciudad de Wuhan, China. A fines de diciembre de 2019, y que es causada por el SARS-CoV-2, llegando a afectar en un inicio la vida y el trabajo de miles de personas en el epicentro del brote, en Wuhan, y que posteriormente se trasladaría al resto del mundo, sumando una escalada continua de complicaciones sanitarias y económicas que llegarían afectar a millones de personas y que aún perduran. Todo ello conllevó a sucesivas medidas de restricción impuestas en varios países, como cierre de muchas ciudades, cierre de aeropuertos y actividades tan cotidianas, como salir al mercado, se verían frenadas por una cuarentena que involucro la movilización logística de muchos países y que debilitaría notablemente la economía mundial.

El COVID-19 sería declarado pandemia el 30 de enero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y de importancia mundial para la salud pública y considerado de valor "muy alto", en la evaluación de los riesgos a nivel mundial. Sería a mediados de año, el 19 de julio de 2020, que los casos de coronavirus (COVID-19), confirmados por laboratorio de la enfermedad resultarían en 14 millones y más de 597,583 muertes confirmadas en 215 países. Recrudeciendo los efectos negativos a nivel mundial, llevando a los países a extender por muchos más meses los tiempos de cuarentena establecidos, con el objetivo de disminuir la curva de crecimiento de contagios. Para entender al coronavirus, "Sandrine Belouzard, Victor C. Chu y Gary Whittaker (2009) – Activación de la proteína de pico del coronavirus del SARS a través de la división proteolítica secuencial en dos sitios distintos", señalaron que, el coronavirus es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo. Con características como una gran partícula envuelta de forma esférica pleomórfica y que posee una envoltura viral que presenta una bicapa lipídica en donde se fijan las proteínas estructurales de la membrana (M), una envoltura (E) y una espiga (S).

La mayoría de los virus poseen glicoproteínas que les permiten fijar las células corporales al receptor o su huésped, y en el caso del COVID-19 (SARS-CoV-2), la glicoproteína S es una proteína transmembrana presente y de tipo 1 grande que se compone con dos subunidades funcionales, que son S1 y S2. La subunidad funcional S1, es la que abarca un dominio de unión con el receptor (RBD) que vendría a ser la responsable de fijarse a las células huéspedes de su receptor. Y la subunidad funcional S2, es la que posee los elementos precisos para permitir la fusión del virus. Pero, otro subconjunto de coronavirus (conocidos como beta-coronavirus) también poseen una proteína en su propia superficie y que se caracteriza por poseer una forma de espiga corta, conocida como hemaglutinina esterasa (HE). Dentro de esta envoltura se encuentra un nucleocápside, que se origina a partir de generar múltiples copias de la proteína nucleocápside (N). Siendo está proteína la que permanece unida al genoma del ARN monocatenario. Por lo tanto, está envoltura que presenta la bicapa lipídica, las proteínas que también están presentes en la membrana y en la nucleocápside, son las que se encargan de proteger al virus cuando este se encuentra fuera de las células huéspedes. Son todas estas características propias de su morfología, que le brindan las herramientas necesarias para ser un virus que lo vuelven un riesgo para la salud humana.

Por otro lado, el COVID-19 exhibe una diversidad de manifestaciones clínicas, que comenzaron a evidenciar síntomas leves, que lo asemejan a una gripe estacional, y que posee, hasta afecciones únicas en casos reportados en pacientes positivos y que son potencialmente mortales. Como en toda fase inicial de una enfermedad, está se caracteriza particularmente por la aparición de tos, fiebre, dolor muscular y malestar poco asociado a una gripe común. Por otro lado, pruebas de laboratorio confirmaron neutrofilia, con un recuento de los linfocitos a nivel normal o también reducido y con proteína C reactiva (PCR) elevada. A razón de la continuidad en la sintomatología que presente el paciente, alrededor de una semana después de adquirida la infección, se espera que aumente la inmunidad adaptativa en el paciente.

Pero, en algunos casos los pacientes durante el proceso de inmunidad, está se verá retrasada o limitada debido a factores de riesgo individuales como puede ser: la edad avanzada y comorbilidades como asma, hipertensión, obesidad, diabetes y cardiopatía. Estos factores de riesgo podría ser la principal causa en las complicaciones que presentan los pacientes con COVID-19, que ocurren aproximadamente en el día 12 o días posteriores. Originado posteriormente el aumento en las citocinas proinflamatorias circulantes y además originan que las células inflamatorias se aglomeren finalmente en los órganos diana, en particular los pulmones, causando daño tisular.

Por ello, la búsqueda de métodos efectivos para su pronta detección y encontrar una cura o vacuna, lleva a una carrera en tiempo real por parte de los laboratorios y la industria farmacéutica, como CureVac, GSK, CSL, Johnson & Johnson, Sanofi o Pfizer y entre otros en todo el mundo. Y otros, con el objetivo de encontrar métodos de detección que se aproximen a una detección temprana a un costo accesible por parte de los países. En base a esa premisa, "Na Zhu, Ph.D., Dingyu Zhang, M.D., Wenling WangDwivedi, KK Chopra, (2019) Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019", señala, que en la actualidad el ensayo de RT-PCR en tiempo real es el método estándar más adecuado para diagnosticar el SARS-CoV-2. Dado que la prueba de ARN en el mundo real no es satisfactoria y sumado al hecho que se han informado casos de falsos negativos debido a problemas con la recolección de muestras, o con el transporte de las muestras, la extracción de muestras de ARN, en los inhibidores de enzimas y el método RT-PCR. De hecho, las pruebas de RT-PCR poseen muchas limitaciones debido a la gran carga de trabajo que representan, y además de necesitar hábiles operadores para realizar las pruebas y tomar correctamente las muestras, de instrumentos costosos y lugares de operación adecuados.

Es por ello, durante esta actual emergencia internacional, que significa el COVID-19, la detección y el diagnóstico rápido de los pacientes va a permitir ayudar a la contención de este virus. Por lo tanto, se debe entender las limitaciones del RT-PCR, y que no sea adecuado para su uso en el campo. Esto conduce a las pruebas serológicas, como capaces de rastrear el virus en cada fase del COVID-19 (SARS-CoV-2), sumado a su ventaja de alto rendimiento y su proximidad a evitar los casos en pacientes que resulten en falsos negativos, que pueden producirse con el método RTPCR, lo que genera una gran demanda.

La carrera actual para el desarrollo de kits de prueba que resulten confiables y sobre todo rentables en el mercado, como del desarrollo de técnicas de laboratorio eficientes que permitan confirmar la infección por COVID-19 (SARS-CoV-2), ha abierto una nueva frontera para la innovación en los diagnósticos. Actualmente, el número creciente de empresas de diagnóstico in vitro que están desarrollando o han desarrollado pruebas para detectar los antígenos y anticuerpos, ha ido en aumento constante. Pero, a su vez no representan una confiabilidad igualitaria en todas las pruebas, debido a los propósitos geopolíticos detrás de los países que las realizan.

2.2. Pruebas serológicas para COVID-19

Son las pruebas donde se analiza la sangre para detectar los anticuerpos que se forman contra el COVID-19, una vez que se ha dado la infección. El resultado reactivo indicará que la persona ha tenido o tiene la infección. Esto solo será posible después que nuestro organismo, luego de adquirir el virus forme los anticuerpos necesarios, días después del contagio. Permitiendo identificar los anticuerpos IgM e IgG presentes en nuestra sangre o plasma.

Desde el punto de vista científico el artículo de "Zeeshan Sidiq, M. Hanif, Kaushal Kumar Dwivedi, KK Chopra, (2020) – Beneficios y limitaciones de los ensayos serológicos en la infección por COVID-19" del Centro de Tuberculosis de Nueva Delhi, JLN Marg, Nueva Delhi, India., señala que las pruebas serológicas han generado un interés sustancial como una alternativa o complemento a la prueba RT-PCR y otras pruebas de ácidos nucleicos para el diagnóstico de infección aguda presente en un paciente. Esto es debido algunas de estas pruebas pueden ser más baratas y fáciles de realizar en el punto o centro de atención médica. Otra característica favorable es su clara ventaja de esta prueba sobre una prueba RT-PCR, debido a que permite identificar a las personas infectadas por COVID-19 (SARS-CoV-2), incluso si el paciente nunca se sometió a prueba cuando se encontraba gravemente enfermo. Otro factor, es el hecho que muchas pruebas serológicas para COVID-19 (SARS-CoV-2), han estado disponibles en un período corto, incluidas las comercializadas para su uso como pruebas rápidas en los centros de atención médica. Sin embargo, el ritmo de desarrollo de las pruebas ha superado la evaluación rigurosa de los laboratorios y persiste una importante interrogante sobre su fiabilidad y precisión.

No solamente es el único autor en brindar una valoración de su efectividad como prueba detección para COVID-19, en la publicación de "Nicol, Lefeuvre, Serri, Pirvert, Joubaud, Dubée, Kouatchet, Ducancelle, Lunel-Fabiani y Guillou-Guillemette (2020) - Evaluación de las pruebas serológicas del SARS-CoV-2 para el diagnóstico de COVID-19 mediante la evaluación de tres inmunoensayos: dos inmunoensayos automatizados (Euroimmun y Abbott) y un inmunoensayo de flujo lateral rápido (NG Biotech)", con el objetivo de evaluar el rendimiento clínico de los ensayos con marcado CE disponibles en Europa para detectar anticuerpos contra el SARS-CoV-2: dos inmunoensayos automatizados (ensayos Euroimmun y Abbott) dirigidos a dos proteínas diferentes y también un inmunoensayo de flujo lateral (NG Biotecnología).

En donde los ensayos serológicos empleados fueron ELISA, CLIA, Prueba de flujo lateral, señala bajo su conclusión bajo su estudio se mostró un rendimiento clínico equivalente para IgG en tres inmunoensayos (ELISA, CLIA y LFIA) mayor a 14 días, después haberse presentado los síntomas. Los ensayos realizados tuvieron, como se esperaba una escasa sensibilidad de confirmación, durante los primeros días de haberse presentado los síntomas de COVID-19. Por lo tanto, las pruebas serológicas pueden ser útiles para confirmar COVID-19 pasado los 15 días después del inicio de los síntomas. Además de permitir identificar a un grupo de personas que realizan actividades rutinarias, tales como, regresar al centro de trabajo, pero aun así, su efectividad y confiabilidad sigue siendo tema de discusión. Por lo tanto, se recomienda que pacientes asintomáticos con resultados negativos en pruebas RT-PCR, se debe estimar un umbral de días más alto. Por otro lado, los pacientes asintomáticos con un umbral más bajo, se recomienda de (8 a 14 días) es decir, mayor a 7 días con RT-PCR negativa y presentación clínica compatible con COVID-19. En la actualidad, no se tiene claro si los anticuerpos IgG protegen contra la reinfección del COVID-19. Incluso si el LFIA es confiable en suero o plasma, se recomienda realizar estudios para permitan evaluar su desempeño en las pruebas como la punción digital, que resultan ser un proceso comúnmente utilizado en los estudios de seroprevalencia.

2.3. Pruebas moleculares para COVID-19

Son las pruebas donde se analiza el ARN o ácido ribonucleico del virus, SARS-CoV-2, que consisten en una toma de muestra de secreción de la nariz o del fondo de la garganta del paciente, y se utilizan para identificar a los portadores del SARS-CoV-2 sintomáticos o asintomáticos. La prueba molecular es la que se recomienda para el seguimiento epidemiológico y para la evaluación de pacientes en las pruebas de diagnóstico y de evaluación de intervenciones. La prueba de PCR, está basada en la obtención de ADN complementario (cADN) a partir de una cadena de ARN mediante transcripción reversa (RT), luego se halla pequeñas secuencias de genoma viral mediante PCR en tiempo real. En el artículo científico de "Adeel Alzal (2020) - Tecnología de diagnóstico molecular para COVID-19: limitaciones y desafíos", señala que al ser el SARS-CoV-2 un betacoronavirus (β -CoV) resulta ser estructuralmente similar a otros coronavirus como son, (SARS-CoV y MERS-CoV) de la familia Coronaviridae. Posee un ARN monocatenario con sentido positivo (+ ssRNA) encapsulado en la proteína nucleocápside (N), mientras que las proteínas presentes en la envoltura (E), en la membrana (M) y en la punta (S) le permiten formar una capa externa o envoltura viral. Además, de poseer una glicoproteína con un pico trimérico, responsable de la interacción con las células del huésped, es en aquella conformación predominante en donde la proteína con forma de pico presenta una fuerte unión con receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) a la célula huésped y por medio de uno de sus dominios se acopla al receptor (RBD), al presentar un genoma viral (ARN) que posee aproximadamente 30.000 nucleótidos en su longitud y que comprende una unidad genética estructural que codifica las proteínas S, E, M y N y dos genes de su cadena y de lectura abierta (ORF1a y ORF1b) que cifran sus dieciséis proteínas no estructurales (NSP), incluido el ARN -RNA polimerasa dependiente (RdRp).

Los hallazgos que se realizan de la secuenciación genómica con un alto rendimiento del SARSCoV-2 se almacenan regularmente en una red global que permite compartir y brinda acceso abierto a los datos genómicos de los virus de la influenza y del nuevo coronavirus, y se encuentran registrados en la (GISAID). Tanto así, que el desarrollo de los oligonucleótidos (cebadores y sondas) para el diagnóstico molecular de COVID-19, tan pronto como se iniciaron, estos hallazgos se hicieron públicos el 10 de enero de 2020. Así es como los investigadores de la CDC (EE. UU.), de China CDC, de Charité Alemania, del Instituto Pasteur (Francia), del NIID Japón, de la Universidad de Hong Kong y del NIH de Tailandia se abocaron en desarrollar cebadores y sondas directas e inversas para los diagnósticos moleculares basados en RT-PCR. También publicaron los protocolos integrales establecidos para la detección del COVID-19 (SARS-CoV-2), y que ahora, también se pueden encontrar en la página web de la OMS. Gracias a estos esfuerzos en conjunto en la investigación y el desarrollo, los primeros kits de prueba estuvieron disponibles para el diagnóstico clínico de la enfermedad el 4 de febrero de 2020. Desde entonces, se comercializaron varios kits de diagnóstico molecular para poder detectar el genoma del SARS-CoV-2. Estos diagnósticos están aprobados para uso de emergencia en la actual situación de pandemia por las principales autoridades sanitarias de todo el mundo.

Es por medio de estos hallazgos que estas pruebas han logrado detectar la presencia directa del virus y se ha demostrado su alta sensibilidad y especificidad, no han evidenciado reactividad cruzada con otros coronavirus en los estudios, ni tampoco con otros virus de la vía respiratoria; asimismo permiten que sean usadas en cualquier contexto. Por lo tanto, no se recomienda cuando la carga viral disminuye y el paciente entra en la fase aguda de la enfermedad, o después del séptimo día (entre más cercano al día 14 luego del inicio de síntomas) podría resultar en falsos negativos.

2.4. Registro Sanitario

La obtención de un registro sanitario de un producto o dispositivo, le otorga a su titular para la manufactura, importación, almacenamiento, distribución, comercialización, promoción, dispensación, expendio o uso de estos, en condiciones que establece el Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios (D.S. N° 016-2011-SA). Se excluyen de este requisito los productos manufacturados en el país con fines exclusivos de exportación. Estos productos deben reunir las condiciones de calidad, eficacia y seguridad, los cuales deben durante la fabricación. almacenamiento. mantenerse distribución. comercialización, importación, promoción, dispensación, expendio o uso de los mismos.

La vigencia del registro sanitario de estos productos es de 5 años, contados a partir de la fecha en la que se otorga la aprobación y la respectiva reinscripción se podrá tramitar u año antes del vencimiento del registro sanitario.

Los dispositivos médicos son unos componentes fundamentales de los sistemas de salud, esenciales para el diagnóstico, prevención, tratamiento de enfermedades y dolencias, de una forma eficaz y segura. Son cualquier instrumento, máquina, aparato, implemento, reactivo o calibrador in vitro, aplicativo informático, material u otro artículo similar o relacionado, previsto para ser usado en seres humanos, solo o en combinación, para uno o más de los siguientes propósitos: Diagnóstico, monitoreo, prevención, tratamiento o alivio de una enfermedad.

- Diagnóstico, monitoreo, tratamiento, alivio de una lesión.
- Investigación, reemplazo, modificación o soporte de la anatomía o de un proceso fisiológico.
- Soporte o mantenimiento de la vida.
- Control de la concepción.
- Desinfección de dispositivos médicos.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y drogas (DIGEMID), existen distintos tipos de dispositivos médicos:

- a) Instrumental Médico
- b) Material o Insumo Médico
- c) Equipo Biomédico
- d) Dispositivo Médico de Diagnóstico In Vitro



En el artículo 122 del D.S. N° 016-2011-SA, se cita que "el registro sanitario de los dispositivos médicos se otorga por dispositivo, fabricante y país, de acuerdo al nivel de riesgo, tomando en consideraciones las recomendaciones de la GHTF (Global Harmonization Task Force) y otras normas técnicas según corresponda".

Según TUPA vigente, los requisitos para la Inscripción en el Registro Sanitario de Dispositivos Médicos de Diagnóstico In Vitro, son los siguientes:

Solicitud Única de Comercio Exterior - SUCE

- 1) Certificado de Libre Comercio o similar
- 2) Certificado ISO 13485
- 3) Pruebas de especificidad y sensibilidad
- 4) Vida útil
- 5) Proyecto de rotulados
- 6) Manual de instrucciones o inserto
- 7) Formatos 1 y 2
- 8) Declaración jurada.

2.5. Autorizaciones excepcionales

La autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios, autoriza provisionalmente la importación, fabricación y el uso de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios sin registro sanitario o en condiciones no establecidas en el registro sanitario, y en el artículo 20 del D.S. 016-2011-SA, se citan los siguientes casos debidamente calificados: "a) Uso en situaciones de urgencia o emergencia declarada, Para estos casos se presenta la copia de la Resolución de declaración de emergencia emitida por la autoridad competente y el listado de los productos o dispositivos con sus especificaciones técnicas; b) Fines exclusivos de investigación, la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios autoriza la fabricación e importación de productos farmacéuticos, dispositivos médicos productos sanitarios, previa presentación de la información que sustente su seguridad y calidad, de acuerdo a la etapa y tipo de investigación; c) Para fines exclusivos de capacitación, la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios, sólo autoriza la importación y uso de dispositivos médicos con el debido sustento de una institución educativa debidamente autorizada para ser usada por profesionales debidamente capacitados, por un tiempo limitado. No se autorizan productos farmacéuticos y sanitarios para fines de capacitación;

d) Prevención y tratamiento individual, la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios, autoriza la importación y uso de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios, previa presentación de la debida justificación médica y un informe de las características del producto o dispositivo, esta disposición no aplica para productos dietéticos y edulcorantes y e) Situaciones de salud pública en las que se demuestre la necesidad y no disponibilidad del producto o dispositivo en el mercado nacional, previa presentación de la información que sustente la situación de salud pública en el ámbito donde se presente la necesidad, avalada por la ANM, consignando el tiempo de intervención".

La autorización excepcional de importación no impide a la Autoridad de verificar la documentación y comprobar la calidad de los productos o dispositivos; asimismo, no impide que la citada Autoridad pueda denegar, suspender o cancelar dicha autorización, así como aplicar las medidas de seguridad o sanciones a que hubiere lugar.

El 15 de setiembre del 2020, la Dirección General de Dispositivos médicos, Insumos y Drogas (DIGEMID), emite el comunicado N° 23-2020, sobre "Autorización excepcional de Dispositivos Médicos de Diagnostico in vitro COVID-19 para: Fabricación con fines exclusivos de investigación y Fabricación y uso en situaciones de urgencia o emergencia declarada", donde se detalla los requisitos necesarios para solicitar autorización excepcional de dispositivos médicos de diagnóstico in vitro COVID-19, los cuales son: (Anexo 01: Formato de solicitud bajo declaración jurada.

- Anexo 02: Formato para consultas sobre insumos y materiales para el proceso de manufactura de un dispositivo médico de diagnóstico in vitro en etapa de investigación (DMDIV) en investigación.
- Anexo 03: Criterios para el cumplimiento básico del proceso de Manufactura de DMDIV.
- Anexo 04: Flujogramas de procedimiento a seguir para las autorizaciones excepcionales, según corresponda.

Se indicó que los interesados, podrán utilizar la aplicación WEB de la Ventanilla Virtual de la DIGEMID V1, para las solicitudes de autorización excepcional, tanto para la manufactura y uso de dispositivos de diagnóstico in vitro, ya sea en etapa de investigación, en situaciones de urgencia o emergencia declarada. Y, a través de la VUCE la autorización excepcional para la fabricación con fines exclusivos de investigación.

Las condiciones que deben cumplir los dispositivos médicos de diagnóstico in vitro para su respectiva autorización excepcional, las cuales:

- Especificaciones Técnicas el que debe incluir los parámetros de sensibilidad y especificidad (para el caso de pruebas rápidas indicar la sensibilidad y especificidad para las IgG e IgM para cada uno de ellos).
- Manual de instrucciones de uso o inserto.
- Certificado ISO 13485 vigente o documento que acredite el cumplimiento de normas de calidad específicas al tipo de dispositivo médico.
- Proyecto de rotulado del envase inmediato y envase mediato.

Cabe indicar que con comunicado N° 24-2020 del 17 de setiembre del 2020, la DIGEMID, comunicó que las autorizaciones excepcionales otorgadas en el marco de la emergencia sanitaria, estarán vigentes hasta el término de la mencionada declaratoria.

2.6. Control de ingreso, cadena de distribución y comercialización de dispositivos de diagnóstico in vitro, en el contexto peruano.

La Resolución Ministerial N° 281-2020-MINSA, modificatoria de la Directiva Sanitaria N° 095-MINSA-2020-DIGEMID, se declaran disposiciones sobre el control de ingreso, cadena de distribución y comercialización:

- 2.6.1. Las droguerías comercializan los dispositivos de diagnóstico in vitro: Pruebas rápidas y moleculares para el COVID-19 a la IPRESS (establecimientos de salud o servicios médicos de apoyo) y a los laboratorios autorizados para realizar análisis clínicos.
 - Excepcionalmente las empresas públicas y privadas o mixtas y las instituciones públicas y privadas o mixtas y las instituciones públicas y privadas pueden adquirir directamente de las droguerías o fabricantes los dispositivos de diagnósticos in vitro: Pruebas rápidas para el COVID-19, a efecto 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: "Lineamientos para la vigilancia de la salud de los trabajadores con riesgo de exposición a COVID-19", aprobado con R.M. N° 239-2020-SA y sus modificatorias; realizándose estas pruebas a través de sus servicios de seguridad y salud en el trabajo o IPRESS. Con el fin de que la prueba sea aplicada en condiciones de bioseguridad y sus resultados se restringen en el Sistema Integrado para COVID-19 (SICOVID-19).
- 2.6.2. La Dirección de Dispositivos médicos y Productos Sanitarios de la DIGEMID, luego de autorizar a la droguería el registro sanitario, certificado de registro o autorización excepcional de Pruebas rápidas y moleculares para el COVID-19 (dispositivos de diagnóstico in vitro), solicita al titular, cuando haya hecho las importaciones, que comunique a la Dirección de Inspección y Certificación de la DIGEMID, lo siguiente:
 - Cantidad total de los dispositivos in vitro importados, indicando cantidad y números de lotes por cada lote.

- Cuadro de distribución y comercialización que incluya: datos completos del IPRESS, laboratorios autorizados para realizar análisis clínicos, empresas públicas, privadas o mixtas y de las instituciones públicas y privadas (para vigilancia, prevención y control de la salud de sus trabajadores); que hayan recibido los dispositivos de diagnósticos in vitro, incluyendo como mínimo el la razón social, número de RUC, domicilio fiscal, guías de remisión, los lotes y la cantidad por cada lote.
- **2.6.3.** Por criterio de riesgo, para efectos de la pesquisa, la muestra debe ser seleccionada de los dispositivos de diagnóstico in vitro, que pertenecen al mismo lote, serie o codificación.

La cantidad mínima de muestra a pesquisar lo establece el Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC) del INS con los siguientes criterios:

- Se necesitarán 200 determinaciones
- Dependiendo de la presentación, se requerirán entre 96 y 100 determinaciones.
- La cantidad de muestras solicitadas serán utilizadas solo en el control de calidad del dispositivo.

El CNCC del INS remite informes de ensayo con resultados de control de calidad, a la DIGEMID, en un plazo no más de 3 días hábiles, contados al día siguiente de su recepción, cumpliendo con los requisitos establecidos en el literal g. Si no se llegara a cumplir, el CNCC remitirá un documento a la DIGEMID otorgando un plazo máximo de 5 días hábiles para brindar una respuesta.

2.7. Directiva sanitaria para el control y vigilancia de los dispositivos de diagnóstico in vitro: pruebas rápidas y moleculares para COVID -19 basado en Resolución Ministerial N° 435-2020- MINSA que aprueba la Directiva Sanitaria N° 107- MINSA/2020/DIGEMID

La finalidad de esta Resolución Ministerial es verificar la calidad de las pruebas tanto moleculares como serológicas, para detectar el COVID-19. Con esto se buscó asegurar que sea adecuado el producto y la calificación del fabricante. Teniéndose que el objetivo de esta es establecer cómo se hará el control y vigilancia del ingreso, distribución, comercialización, registro de resultados, identificar si existieran observaciones que puedan conllevar a un riesgo a la salud, control de calidad con las pesquisas respectivas de los dispositivos médicos in vitro: pruebas moleculares y serológicas para el COVID-19 para verificar la calidad para el cumplimiento de las especificaciones técnicas de acuerdo con los registros autorizados. También validar el uso de estos según el manual de uso.

Tenemos que las empresas públicas, privadas o mixtas y las instituciones públicas y privadas, los cuales pueden adquirir las droguerías o fabricantes estos dispositivos, pero si se tiene que cumplir la vigilancia, prevención y control de salud de los trabajadores; que se deben de realizar en los servicios de seguridad y salud en el trabajo o IPRESS (estas se deben registrar en el Registro Nacional de Instituciones prestadoras de servicios de salud), donde se aplica las condiciones de bioseguridad, luego de esto se tiene que registrar todo en el Sistema Integrado para COVID-19 (SICOVID-19).

Asimismo, las droguerías tienen que contar con registro sanitario, certificado de registro sanitario (estos son de acuerdo con la normativa vigente) o autorización excepcional (estos también deban de cumplir las especificaciones técnicas para comercializar los dispositivos de diagnóstico in vitro, para cualquiera de estos productos.

2.8. Situación Internacional del uso de pruebas de diagnóstico

Al situarnos en el desarrollo de pruebas realizadas en el continente europeo, Alemania termina siendo el país que lidera el mayor número de pruebas diagnósticas realizadas, con un total de 1.728.357 según los datos del Instituto Koch, registrados hasta 15 de abril. Consecutivamente Italia por su realidad frente a la cantidad de casos registrados, acumula 1.244.108 diagnósticos hasta el 17 de abril, frente a las 365.589 pruebas que habría realizado Francia, hasta el 12 de abril, otro país que también sufrió las consecuencias de un contagio masivo a principios del año, o las 438.991 del Reino Unido registrado hasta el 17 de abril. Por otro lado, en las proximidades de Europa oriental, Turquía realizaría más de medio millón de test con 78.546 casos diagnosticados en sus tierras y Letonia, con 32.837 pruebas registradas y con 1.535 positivos.

Estados Unidos, por otro parte, el país con mayores casos oficiales de COVID-19, terminó registrando hasta la fecha 3.420.394 pruebas y además, registró a más de 679.000 casos confirmados de COVID-19 hasta el 17 de abril, bajo pruebas de diagnóstico.

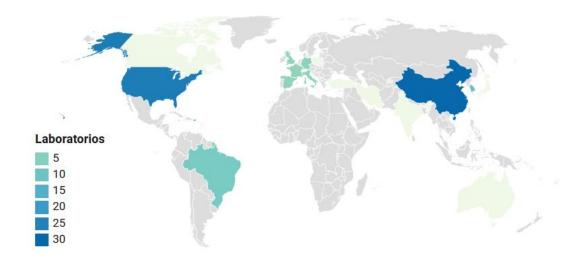
Finalmente, por lo que respecta a China, se desconoce el número exacto de pruebas que han realizado las autoridades del país asiático, a pesar de que mantiene una estrategia de análisis de personas que han tenido contacto con infectados. El país asiático aún mantiene en materia reservada las cifras reales de casos positivos que tuvieron eco en su país. De hecho, hasta el 16 de abril de este año, se habían identificado a 772.909 personas que estuvieron en contacto con algún paciente, de las que 8.970 fueron puestas bajo observación médica.

Figura N° 1. Casos y pruebas diagnósticas de coronavirus en el mundo

PAÍS	Casos confirmados	Pruebas diagnósticas	Fallecidos	Tasa de positividad	Tasa de letalidad
España	182816	930230	19130	19.65	10.46
Italia	172434	1244108	22745	13.86	13.19
Francia	108847	365589	17920	24.4	16.48
Reino Unido	108692	438991	14576	24.75	13.41
Estados Unidos	671493	3420394	33286	19.63	4.95
Corea del Sur	10635	546463	230	1.946	2.16
Turquía	78546	558413	1769	14.065	2.25
Alemania	132766	1728357	4052	7.68	3.05

Fuente: Ministerios de Sanidad, Universidad John Hopkins.

Figura N° 2. Centros de Producción de test COVID-19



Mapa: OjoPúblico

[•] Los datos de cada país corresponden al día en que se informó de pruebas diagnósticas (15 de abril en España, 12 de abril en Francia y Alemania y 17 de abril en el resto).

[•] Fuente: Datos de la OMS y de las autoridades sanitarias de Estados Unidos, Canadá, Australia, Singapur, China, Brasil, Argentina, Rusia, Irán, Corea del Sur e India.

2.9. Situación de América Latina frente al COVID-19 y el uso de las pruebas de diagnóstico en nuestra región

El COVID-19 (SARS-CoV-2), en América Latina registró su primer caso en Brasil el 26 de febrero y su primera muerte registrada el 7 de marzo en Argentina. La situación en los sistemas de salud antes de la pandemia era paupérrima y representaban un reto ante esta nueva emergencia sanitaria global, primero a su limitada capacidad logística y segundo a las necesidades sanitarias que los países de América Latina y el Caribe en particularmente presentan y sumado a una escasez en las políticas para el cuidado de los grupos o personas vulnerables. Sacando a relucir una capacidad de respuesta limitada, con un número limitado de unidades de cuidado intensivo en sus centros atención primaria o centros médicos especializados, así como su situación macroeconómica y la pobreza que impera en gran parte de los países de nuestra región. Sin embargo, debido a que el COVID-19 se extendió tardíamente en los países del continente sudamericano, en comparación del resto de países en Asia y Europa, los gobiernos latinoamericanos lograron adoptar medidas tempranas y estrictas que evitaron en un inicio el avance del COVID-19. Teniendo como sus principales estrategias sanitarias, establecer el estado de emergencia sanitaria (o estado de excepción por catástrofe), estableciendo el cierre de las fronteras internacionales, suspensión de los vuelos internacionales, estableciendo un cuarentena rígida obligatoria para todos los estratos sociales, segregando a los viajeros provenientes del exterior y sometiéndolos a una cuarentena obligatoria, implantando protocolos para la higiene personal, búsqueda de los casos positivos sospechosos, protocolos de aislamiento social, tales como, la separación física de personas contagiadas o presuntos casos positivos, estableciendo el distanciamiento social o distanciamiento físico entre las personas para evitar el contacto y el contagio, y confinamiento obligatorio aplicado a una región o país para poder reducir las interacciones sociales y la aglomeración de personas, también se hizo necesario el uso obligatorio de mascarillas y establecer la restricción de los horarios de circulación en las ciudades;

la suspensión del transporte interno y el cierre de escuelas, universidades, espacios públicos, bares, restaurantes, centros comerciales, entre otros. Estas estrategias fueron adoptadas tempranamente, en mayor o menor medida en la mayoría de los países de la región, existiendo una gran similitud en el alcance de su implementación.

Las características del brote de COVID-19 durante los primeros 90 días en los países de nuestra región. Países como, Costa Rica, Cuba y Uruguay en un inicio no se encontraban dentro de la fase de transmisión comunitaria cuando tuvo lugar la pandemia. Cuya tasa promedio de casos registrados en la región fue de 1267,8 casos por millón de habitantes. Pero, la mayor tasa de incidencia de casos por COVID-19 se observó primero en Perú, luego en Chile, posteriormente Panamá, Ecuador y Brasil; los casos con menor incidencia se registraron en países como, El Salvador y Venezuela. Por otro lado, la mayor tasa de letalidad registrada tuvo lugar en México, seguido de Ecuador y Brasil; las menores tasas registradas fueron observadas en Costa Rica y Venezuela. Con una tasa de letalidad promedio de 3,4 %. La mayor TCM se registró en Ecuador, seguido por Perú y Brasil; las menores tasas se registraron consecutivamente en Venezuela, Costa Rica, Paraguay, Uruguay, Haití, Cuba y Nicaragua. Resultando en una TCM promedio de la región de 43,1 muertes por millón de habitantes. Por ello, la mayor proporción de pruebas por millón de habitantes se registró en Chile, seguido de El Salvador, Uruguay y Panamá; se identificó, además, se presentó una falta de registro de este indicador en algunos países de la región, esto podría deberse a la poca transparencia de los resultados o carencia de métodos estadísticos precisos para el adecuado manejo o publicación de los resultados reales que ha dejado el COVID-19.

Un caso destacable en la región es Ecuador no ha publicado ningún reporte científico sobre los casos positivos de SARS-CoV-2 que circulan en su país. Para generar una respuesta sanitaria eficaz y transparente. Por lo tanto, es indispensable que el Ministerio de Salud Pública de Ecuador publique los casos clínicos de COVID-19 en las revistas especializadas.

Por otra, el Perú con respecto al uso de pruebas moleculares, nuestro país hace un uso mayor per cápita que sus vecinos en la región, como Argentina y Brasil, países que poseen un mayor producto bruto interno (PBI). Con 171,719 personas tamizadas y 48,271 casos diagnosticados por COVID-19 (equivalentes al 24% del total), el Perú registra un liderazgo en su rango de PBI, con relación al número de pruebas moleculares realizadas por mil habitantes. Esto nos ubica por encima de países, como Argentina, Brasil, Uruguay y Colombia, países que poseen un mayor producto bruto interno (PBI). Por lo tanto, nuestro país desarrolla un mayor número de pruebas serológicas y pruebas moleculares combinadas per cápita.

En este sentido, todos los países de la región a excepción de Chile que también realiza testeos masivos, cuya política de testear sólo a pacientes con casos sospechosos y al personal de salud ya que no poseen los recursos suficientes para realizar testeos masivos a su población. Adicionalmente, de conocer que existen dos tipos de pruebas de diagnóstico, como las pruebas moleculares RT-PCR y las pruebas serológicas que permiten la detección de los anticuerpos en pacientes COVID-19. Las primeras pruebas son consideradas por varios investigadores y desarrolladores, el estándar de oro y, por lo tanto, los países que implementan solo las segundas pruebas no pueden contar con mediciones

Cuadro N° 1:

Tendencia en número de casos nuevos y tasa cruda por mortalidad por COVID-19 en América Latina y el Caribe. Análisis de regresión joinpoint. (33)

Pais	Número de casos nuevos COVID-19			Tasa cruda de mortalidad por COVID-19		
	% cambio diario	IC Inferior	IC superior	% cambio diario	IC Inferior	IC superior
Argentina	5,3*	4,7	5,9	8,1*	7,5	8,8
Bolivia	7,2*	6,8	7,6	7,7*	7,3	8,2
Brasil	11,3*	10,3	12	12,0"	10,9	13,0
Chile	7,9*	7,1	8,7	14,4*	12,9	16,0
Colombia	6,6*	5,9	7,2	12,4*	11,1	13,7
Costa Rica	0,4	-0,2	0,9	7,3*	5,9	8,6
Cuba	1,2*	0,4	2,1	8,3*	7,0	9,5
Ecuador	7,0 *	5,8	8,3	14,9*	13,3	16,5
El Salvador	3,0	-0,1	6,2	9,8*	8,3	11,2
Guatemala	0,8	-2,2	3,8	7,4*	7,0	7,8
Haití	7,6*	6,9	8,3	11,0*	9,8	8,2
Honduras	5,6*	5	6,1	11,8*	10,1	13,5
México	9,9*	9,1	10,8	16,2*	15,1	17,3
Nicaragua	4,7*	2,6	6,8	8,8*	7,9	9,8
Panamá	3,3 *	2,6	3,9	7,5*	6,5	8,4
Paraguay	3,2*	2,6	3,9	7,7*	6,3	9,1
Perú	8,6*	7,8	9,4	14,5*	13,1	16,0
República Dominicana	7,4*	6,2	8,5	14,4*	12,4	16,4
Uruguay	(-2,4)*	(-2,8)	(-2,0)	9,7*	8,0	11,5
Venezuela (Rep. Bolivariana de)	4.4*	3,6	5,1	6,2*	5,0	7,3

IC, intervalo de conflanza, *, Porcentaje de cambio diario significativamente diferente de caro (p<0,05) Fuente: elaboración propia, en base a datos de *Our World in Data*, 2020 Certeras debido a una menor especificidad y sensibilidad. El Perú, por ejemplo, la mayoría de las pruebas realizadas para descarte de pacientes positivos son serológicas. Por lo tanto, se recomienda que ambas pruebas siempre anden de la mano, sumado al diagnóstico clínico que puede proporcionar una mejor perspectiva de falsos negativos.

CONCLUSIONES

PRIMERO: Las autorizaciones sanitarias de pruebas serológicas y pruebas moleculares para COVID-19, han ido incrementándose con el tiempo, lo que ha permitido que diferentes países puedan disponer de estas pruebas para identificar pacientes con esta infección viral y tomar decisiones frente a esta situación. Nuestro país no ha sido ajeno al problema y mediante la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se han atendido trámites de Registro sanitario y Autorizaciones excepcionales, para estos productos.

SEGUNDO: Se identificó los criterios necesarios para tramitar las autorizaciones sanitarias, ya sea por registro sanitario o por autorizaciones excepcionales. Sin embargo, se debe realizar una evaluación independiente y cuidadosa de las pruebas de diagnóstico comerciales para identificar errores de diagnóstico y determinar la eficiencia de las pruebas aprobadas.

TERCERO: En distintos países del mundo, se ha confirmado que los enfoques serológicos y moleculares no deben considerarse como dos sistemas alternativos para el seguimiento de la propagación del virus, sino que son aplicaciones necesarias. La prueba molecular permite identificar la mayor parte de los pacientes infectados y la prueba serológica simultánea ayuda a esclarecer la respuesta diagnóstica de los casos moleculares indeterminados, hecho que confirma que se debe recomendar el abordaje dual de las pruebas moleculares y serológicas para un cribado completo de la población en el escenario de una pandemia.

RECOMENDACIONES

- Establecer un listado, en la página web de la Autoridad Nacional de Medicamentos, donde se detalle las pruebas moleculares y serológicas con aprobación para su comercialización y uso para la población.
- 2. Coordinar entre la Unidad Funcional de Dispositivos Médicos y la Dirección de Inspección y Certificación, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), para poder realizar las revisiones respectivas y sacar del mercado los productos que no cumplan con las especificaciones técnicas aprobadas.
- Que el área de Tecnovigilancia informe mediante las notificaciones de seguridad de dispositivos médicos, cualquier cambio o noticias con respecto a las pruebas moleculares y serológicas.
- 4. Reforzar las intervenciones, principalmente regulatorias y educativas, en la sierra y en la selva, así como en la población no afiliada a un seguro, que les permita acceder a estas pruebas.

REFERENCIAS CITADAS

- Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi K. and Chopra K. Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. Indian Journal of Tuberculosis [Internet]. 2020 [Citado 06 de agosto de 2020]; 1-3. Recuperado a partir de: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019570720301281?via %3Dihub.
- Che XY, Qiu LW, Liao ZY, et al. Antigenic Cross-Reactivity between Severe Acute Respiratory Syndrome—Associated Coronavirus and Human Coronaviruses 229E and OC43. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2005 [Citado 15 de junio de 2005]; 191(12): 2033-2037. Recuperado a partir de: https://academic.oup.com/jid/article/191/12/2033/839720
- 3. Dijkman R, Jebbink M, Gaunt E, Rossen J, Templeton K, Kuijpers T. and van der Hoek L. The dominance of human coronavirus OC43 and NL63 infections in infants. Journal of Clinical Virology [Internet]. 2012 [Citado 02 de febrero de 2012]; 53(2): 135-139. Recuperado a partir de: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653211004732>
- 4. Wang Y, Sun S, Shen H, Jiang L, Zhang M, Xiao D, Liu Y, Ma X, Zhang Y, Guo N, Jia T. Cross-reaction of SARS-CoV antigen with autoantibodies in autoimmune diseases. Europe PMC [Internet]. 2004 [Citado 31 de julio del 2004]; 1(4): 304-307. Recuperado a partir de: https://europepmc.org/article/med/16225774
- 5. Leung DT, Tam FC, Ma CH, Chan PK, Cheung JL, Niu H, Tam JS, Lim PL. Antibody response of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) targets the viral nucleocapsid. Pubmed [Internet]. 2004 [Citado 14 de junio de 2004]; 190(2): 379-86. Recuperado a partir de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15216476/

- 6. Patrick CY, Susanna KP, Hoi-wah T, Kwok-Hung C, Beatrice HL, Xiao-yan C, Victoria KP, Sidney CF, Vincent CC, Ivan FN, Samson SY, Bo-jian Z, Yi G, Kwok-yung Y. Relative rates of non-pneumonic SARS coronovirus infection and SARS coronavirus pneumonia. ScienceDirect [Internet]. 2004 [Citado 13 de marzo de 2004]; 841-845. Recuperado a partir de: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673604157292
- Santiago G. Coronavirus en Ecuador, Una opinión desde la academia. La Granja [Internet]. 2020 [Citado 28 de agosto de 2020]; 129-132. Recuperado a partir de: https://lagranja.ups.edu.ec/index.php/granja/article/view/32.2020.10
- Paúl F. Coronavirus: cómo se compara la tasa de mortalidad del covid-19 con otras enfermedades infecciosas. BBC News Mundo [Internet]. 2020 [Citado 29 marzo de 2020];
 Recuperado a partir de: https://www.bbc.com/mundo/noticias-51614537
- 9. Who.int. Official Web site of the Organización Mundial de la Salud [Internet]: Brote de enfermedad por Coronavirus (COVID-19); 2020 [Citado 15 de noviembre de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
- 10. Chang J, Lizer A, Patel I, Bhatia D, Tan X, Balkrishnan R. Prescription to over-the-counter switches in the United States. NCBI [Internet]. 2016 [Citado en julio de 2016]; 5(3):149-154. Recuperado a partir de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966231/
- 11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Resolução Da Diretoria Colegiada RDC N° 98, de 1° de agosto de 2016 [Citado el 06 de octubre de 2019]. 5. Recuperado a partir de: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2921766/RDC_98_2016.pdf/3 2ea4e55-c0ab-459d-903d-8f8a88192412
- 12. Sandrine Belouzard S, Chu V, Whittaker G. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. NCBI [Internet]. 2009 [Citado el 07 de abril de 2009]; 106(14):5871-5876. Recuperado a partir de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2660061/

- 13. Tortorici A, Veesler D. Chapter Four Structural insights into coronavirus entry. ScienceDirect [Internet]. 2019 [Citado 22 de agosto de 2019]; 93-116. Recuperado a partir de: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352719300284
- 14. De Groot RJ. Structure, function and evolution of the hemagglutinin-esterase proteins of corona- and toroviruses. SpringerLink [Internet]. 2006 [Citado 01 de febrero del 2006]; 23: 59-72. Recuperado a partir de: https://link.springer.com/article/10.1007/s10719-006-5438-8
- 15. Chang CK, Hou-Hou M, Chang CF, Hsiao CD, Huang TH. The SARS coronavirus nucleocapsid protein Forms and functions. ScienceDirect [Internet]. 2014 [Citado 11 de enero de 2014]; 39-50. Recuperado a partir de: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354213003781
- 16. Neuman B, Kiss G, Kunding A, Bhella D, Baksh M, Connelly S, Droese B, Klaus J, Makino S, Sawicki S, Siddell S, Stamou D, Wilson I, Kuhn P, Buchmeier M. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. ScienceDirect [Internet]. 2011 [Citado 1 de abril de 2011]; 11-22. Recuperado a partir de: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047847710003588
- 17. Huang C, Wang Y, Li XW, Ren L, Zhao JP, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu JY, Gu XY, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. ScienceDirect [Internet]. 2020 [Citado 21 de febrero de 2020]; 497-506. Recuperado a partir de: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620301835
- 18. Zhou F, Yu T, Du RH, Fan GH, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu XY, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu JY, Tu SJ, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. ScienceDirect [Internet]. 2020 [Citado el 3 de abril de 2020]; 1054-1062. Recuperado a partir de: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620305663

- 19. Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, Grossi V, Lari B, Macchia D, Casprini P, Veneziani F, Villalta D, Bizzaro N, Cappelletti P, Fabris M, Quartuccio L, Benucci M, Manfredi M. Serological Assays for SARS-CoV-2 Infectious Disease: Benefits, Limitations and Perspectives. PubMed [Internet]. 2020 [Citado el 1 de abril de 2020]; 22(4):203-210. Recuperado a partir de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286019/
- 20. Zhu N, Zhang DY, Wang W, Li XW, Yang B, Song JD, Zhao X, Huang B, Shi WF, Lu RJ, Niu P, Zhan F. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. NEJM [Internet]. 2020 [Citado el 20 de febrero de 2020]; 382:727-733. Recuperado a partir de: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017
- 21. Shu-Yuan X, Yingjie W, Huan L. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. Wiley Online Library [Internet]. 2020 [Citado el 07 de febrero de 2020]; 92:464-467. Recuperado a partir de: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25702
- 22. Nicol T, Lefeuvre C, Serri O, Pirvert A, Joubaud F, Dubée V, Kouatchet A, Ducancelle A, Lunel-Fabiani F, Guillou-Guillemette H. Assessment of SARS-CoV-2 serological tests for the diagnosis of COVID-19 through the evaluation of three immunoassays: Two automated immunoassays (Euroimmun and Abbott) and one rapid lateral flow immunoassay (NG Biotech). ScienceDirect [Internet]. 2020 [Citado el 14 de junio de 2020]; 104511. Recuperado a partir de: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220302535?via %3Dihub
- 23. Alzal A. Molecular diagnostic technologies for COVID-19-Limitations and challenges. ScienceDirect [Internet]. 2020 [Citado el 6 de agosto de 2020]; 149-159. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.08.002

- 24. DIGEMID. Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas. Decreto Supremo N° 016-2011-SA: Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Artículo 5° y 122°. Boletín Oficial del Estado "El Peruano", número 447499, 27 de julio de 2011.
- 25. DIGEMID. Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas. Ley N° 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Artículo 4°. Boletín Oficial del Estado "El Peruano", número 406565, 26 de noviembre de 2009.
- 26. DIGEMID. Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas. Comunicado N° 23-2020-DIGEMID: Autorización Excepcional de Dispositivos in Vitro COVID 19 para fabricación con fines exclusivos de investigación & Fabricación y uso en situaciones de urgencia o emergencia declarada. Boletín Oficial de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, número 23, 15 de setiembre de 2020.
- 27. DIGEMID. Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas. Resolución Ministerial N° 668-2020-MINSA: Simplificación de requisitos en los Procedimientos Administrativos del MINSA. Boletín Oficial del Estado "El Peruano", número 1794093-1, 22 de julio de 2019.
- 28. DIGEMID. Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas. Comunicado N° 24-2020-DIGEMID: Vigencia de la Autorización Excepcional para la Fabricación, Importancia y Uso de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos en Situaciones de Urgencia o Emergencia Declarada. Boletín Oficial de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, número 24, 17 de setiembre de 2020.
- 29. DIGEMID. Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas. Resolución Ministerial N° 281-2020-MINSA: Modifican la Directiva Sanitaria N° 095-MINSA/2020/DIGEMID- Directiva Sanitaria para el control y vigilancia de los dispositivos de diagnóstico in vitro: Pruebas rápidas y moleculares para COVID-19. Boletín Oficial del Estado "El Peruano", número 1866273-2, 11 de mayo de 2020.

- 30. DIGEMID. Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas. Resolución Ministerial Nº 435-2020-MINSA: Aprobar la Directiva Sanitaria Nº 107-MINSA-2020-DIGEMID- Directiva Sanitaria para el control de vigilancia de los dispositivos de diagnóstico in vitro: Pruebas rápida y moleculares para COVID-19. Boletín Oficial del Estado "El Peruano", número 1869108-2, 26 de junio de 2020.
- 31. Ministerios de Sanidad, Universidad John Hopkins. Casos y pruebas diagnósticas de coronavirus en el mundo. RTVE [Internet]. 2020 [Citado el 18 de abril del 2020]; 3. Recuperado a partir de: https://www.rtve.es/noticias/20200418/cuantos-test-coronavirus-hacen-otros-paises-comparacion-espana/2012292.shtml
- 32. Acosta LD. Capacidad de respuesta frente a la pandemia de COVID-19 en América Latina y el Caribe. Rev. Panam Salud. [Internet]. 2020 [Citado el 16 de setiembre de 2020]; 44-109. Recuperado a partir de: https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.109
- 33. Guevara AL. El Perú realiza más pruebas moleculares que Argentina y Brasil. El Peruano Noticias [Internet]. 2020 [Citado el 12 de junio del 2020]. Recuperado a partir de: https://andina.pe/agencia/noticia-peru-realiza-mas-pruebas-moleculares-argentina-y-brasil-801332.aspx