

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

LINEAMIENTOS PARA EL USO DE PRUEBAS EN EL LABORATORIO DE SALUD PÚBLICA (LSP) EN EL MARCO DE LA EMERGENCIA SANITARIA POR (COVID-19) EN COLOMBIA

**Ministerio de Salud y Protección Social
Bogotá, abril de 2020**

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

1. PROPÓSITO

Orientar a los laboratorios de salud pública departamentales y del distrito capital en cuanto al uso de las pruebas de laboratorio para confirmación diagnóstica por la enfermedad COVID-19 el marco de la Vigilancia en Salud Pública durante la emergencia sanitaria.

2. ALCANCE DEL PROCEDIMIENTO

Definir los lineamientos técnicos para los laboratorios de salud pública en el uso de las pruebas confirmatorias de laboratorio para COVID-19 enmarcadas en las guías internacionales y los lineamientos oficiales establecidos para el diagnóstico por laboratorio del SARS-CoV-2 durante la emergencia sanitaria por enfermedad COVID-19, así como la aplicación de otras pruebas de laboratorio en apoyo en la Vigilancia en Salud Pública.

3. ANTECEDENTES

El Ministerio de Salud y Protección Social ha venido haciendo seguimiento del nuevo coronavirus (COVID-19) desde el 31 de diciembre de 2019 cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó el conglomerado de casos de neumonía de causa desconocida en China, y ha activado el plan de preparación, contención y mitigación del país implementando todas las medidas necesarias para enfrentar su llegada desde el pasado 6 de marzo del 2020, con la contención de casos y contactos.

En respuesta a esta situación se han venido fortaleciendo los procesos asociados a la prevención y control por este virus con la emisión de la Circular Externa 005 de 2020 donde se establecen directrices para los diferentes actores del Sistema de Salud que incluye a las entidades territoriales de salud, para la preparación, contención, vigilancia activa, detección temprana, aislamiento y manejo de casos, seguimiento de contactos y la prevención de la propagación de la infección, en las diferentes fases.

El laboratorio de salud pública es la entidad pública del orden departamental y del distrito capital encargada del desarrollo de acciones técnico administrativas realizadas en atención a las personas y el medio ambiente con propósitos de vigilancia en salud pública, vigilancia y control sanitario, gestión de la calidad e investigación¹.

Es la autoridad sanitaria en materia de salud pública encargada de realizar exámenes de laboratorio de interés en salud pública en apoyo a la vigilancia de los eventos de importancia en salud pública, vigilancia y control sanitario, con el fin de recopilar, procesar, analizar y difundir oportunamente datos y resultados de los análisis de laboratorio de interés en salud pública, con el fin de apoyar la toma de decisiones, así como la de vigilar la calidad de los

¹ Ítem 6 de Artículo 2.8.8.2.3 del Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social 780 del 2016

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

exámenes de laboratorio de interés en salud pública desarrollados por los laboratorios del área de influencia, entre otras funciones².

4. NORMATIVA Y OTROS DOCUMENTOS EXTERNOS

1. Reglamento Sanitario Internacional – RSI 2005.
2. Ley 09 de 1979
3. Ley Estatutaria 1751 de 2015
4. Decreto Único sector Salud 780 de 2016.
5. Decreto 457 de 2020
6. Decreto 2323 de 2006 (contenido en decreto único 780 de 2015)
7. Decreto 3770 de 2004
8. Resolución 1619 de 2015
9. Circular 005 de 2020
10. Circular 19 de 2020
11. Decreto 476 del 2020
12. Resolución 1619 de 2015
13. Directrices de Laboratorio para la Detección y Diagnóstico de la Infección con el Nuevo Coronavirus 2019 (2019-nCoV) 30 de marzo de 2020 (OPS-OMS)³
14. Guía para la Vigilancia por Laboratorio de Virus Respiratorios- INS⁴
15. Algoritmos de diagnóstico para la Vigilancia por Laboratorio de virus respiratorios – INS.

5. DEFINICIONES

COVID-19: Es una nueva enfermedad, causada por un nuevo coronavirus que no se había visto antes en seres humanos. El nombre de la enfermedad se escogió siguiendo las mejores prácticas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para asignar nombres a nuevas enfermedades infecciosas en seres humanos.

SARS-CoV-2: Versión acortada del nombre del nuevo coronavirus “*Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave*” (identificado por primera vez en Wuhan, China) asignado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, encargado de nombrar a los nuevos virus.

Prueba Diagnóstica por laboratorio: Es la prueba que se realiza en un laboratorio, de acuerdo a unos requerimientos específicos de metodología, equipamiento, reactivo y personal entrenado para la realización de la prueba.

² Artículo 2.8.8.2.14 del Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social 780 del 2016

³ <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-virus-covid-19>

⁴ Lineamientos para la vigilancia por Laboratorio de virus respiratorios:

<https://www.ins.gov.co/Noticias/Coronavirus/Lineamientos%20para%20la%20vigilancia%20por%20Laboratorio%20de%20virus%20respiratorios%2006.03.20.pdf>

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

Prueba confirmatoria por laboratorio para COVID-19: Es la prueba de detección de ácidos nucleicos la prueba confirmatoria para los casos de COVID-19. Se basa en la detección del ácido nucleico (ARN) del SARS-CoV-2 mediante ensayos de RT-PCR, este tipo de pruebas tienen alta sensibilidad y especificidad y son las indicadas por la OMS y OPS para realizar la confirmación diagnóstica de COVID-19.

Pruebas rápidas: Se trata de pruebas que pueden realizarse por diversa metodología y de acuerdo al tipo de prueba tienen diferente capacidad diagnóstica, tienen ciertas características en común: tiempo de ejecución 20 minutos o menos (por eso su denominación de rápidas), no necesitan equipamiento, pueden realizarse fuera de un laboratorio y tienen incorporados sistemas de control de calidad interno. (Control positivo y negativo). Su sensibilidad y especificidad, dependen del analito evaluado.

Sensibilidad y Especificidad⁵: Indicadores estadísticos que evalúan el grado de eficacia inherente a una prueba diagnóstica.

Sensibilidad: Indica la capacidad de la prueba para detectar a un sujeto enfermo, es decir expresa cuán “sensible” es la prueba a la presencia de la enfermedad.

Especificidad: Indica la capacidad que tiene la prueba de identificar como sanos (no enfermos) a los que efectivamente lo son.

Valor predictivo positivo: Es la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba positiva tengan realmente la enfermedad.

Valor predictivo negativo: Es la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba negativa NO tengan realmente la enfermedad

Validación de pruebas de laboratorio: Es el proceso que establece mediante estudios de laboratorio, que las características de desempeño de la prueba, cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas.

Características de desempeño de una prueba: se refiere a los parámetros y medidas que tiene una prueba con el fin de evaluar su desempeño, entre los cuales están: sensibilidad, especificidad, exactitud, precisión, límite de detección entre otros.

Tamizaje: se refiere a las pruebas realizadas de forma estandarizada a un determinado grupo poblacional con el fin de conocer el estado en el que se encuentra, en torno a una situación médica a una enfermedad o a un estado de inmunidad.

6. ROL DE LOS LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA POR COVID-19

Los Laboratorios de Salud Pública (LSP) son 33, uno en cada departamento y uno en el distrito capital de Bogotá. El LSP es el soporte fundamental del Sistema de Vigilancia en Salud Pública y el Modelo de Inspección, Vigilancia y Control Sanitario, se encarga de recopilar, procesar, analizar y difundir oportunamente datos y resultados de las

⁵ Yerushalmy J. Statistical problems in assessing methods of medical diagnosis, with special reference to X-ray techniques. Pub Health Rep 1947; 62: 1432-49

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

pruebas de laboratorio para los eventos de interés en salud pública, con el fin de apoyar la toma de decisiones para la vigilancia y control sanitario.

A razón de las responsabilidades y funciones que llevan a cabo los LSP, estos deben contar con personal altamente calificado, insumos, reactivos, infraestructura y sistemas de gestión de calidad que permitan demostrar su competencia técnica. El LSP funciona los doce meses del año, siete días a la semana, veinticuatro horas al día, para dar respuesta a los Sistemas de Vigilancia en Salud Pública y al Modelo de Inspección, Vigilancia y Control Sanitario del departamento/distrito o región.

Como líder departamental o distrital, brinda capacitación y asistencia técnica a los municipios y a otras entidades dentro y fuera del sector salud en las áreas de su competencia, así como realiza análisis periódicos de la demanda y oferta de exámenes de laboratorio de interés en salud pública. Asimismo, vigila la calidad de los exámenes de laboratorio de interés en salud pública desarrollados por los laboratorios de su área de influencia y garantiza el cumplimiento de las normas de bioseguridad para la remisión, transporte y conservación de muestras e insumos en la realización de pruebas de laboratorio.

La importancia de los laboratorios de salud pública durante una emergencia sanitaria, está dada por todas las características anteriormente descritas y por la capacidad instalada para dar respuesta a las necesidades del país, con el procesamiento de las pruebas para COVID-19 en las regiones de forma descentralizada del laboratorio nacional de referencia.

A nivel territorial, **les corresponde a los laboratorios de salud pública (LSP) departamentales y del distrito capital desarrollar la prueba para la confirmación de SARS-CoV-2 por metodologías de detección molecular (RT-PCR).** La reacción en cadena de la polimerasa es una reacción enzimática in vitro que amplifica millones de veces una secuencia específica de material genético del virus durante varios ciclos repetidos en los que la secuencia blanco (primer) es copiada fielmente con el fin de detectar la presencia de SARS-CoV-2. El procedimiento estandarizado para tal fin es: el “Protocolo de detección de diagnóstico del coronavirus de Wuhan 2019 por RT-PCR en tiempo real de Charité, Berlín, Alemania”.

En caso que un Laboratorio de Salud Pública no pueda desarrollar capacidad en metodologías de Biología Molecular para dar respuesta a la emergencia, el LSP debe articularse con otros laboratorios de salud pública de la región, con laboratorios autorizados por el INS en su área de influencia, o con el INS para el procesamiento de las respectivas muestras.

Otra opción es activar el mecanismo de autorización de terceros, único y exclusivo de la autoridad sanitaria, con la Resolución 1619 del 2015⁶, que, bajo el cumplimiento de unos requisitos establecidos en el procedimiento y el

⁶ Descargar Resolución 1619 del 2015: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-1619-del-2015.PDF>

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

instrumento de verificación de calidad publicado en la página del Instituto Nacional de Salud (INS)⁷, actúan como soporte a los laboratorios de referencia departamental y nacional en situaciones de emergencia con la descentralización de pruebas confirmatorias.

Independientemente de la gestión que realiza el Instituto Nacional de Salud con la autorización de laboratorios y para garantizar la cobertura nacional con oportunidad y calidad, el Laboratorio de Salud Pública sigue siendo la autoridad sanitaria en su área de influencia y, por lo tanto, se deben realizar las gestiones para alcanzar la capacidad requerida con la actual emergencia sanitaria

7. CRITERIOS TECNICOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL MARCO DE LA EMERGENCIA POR COVID 19

Existen en el laboratorio diversidad de pruebas y metodologías para la obtención de los resultados, a continuación se hace referencia a los criterios de uso para pruebas de laboratorio de acuerdo a las “Directrices de Laboratorio para la Detección y Diagnóstico de la Infección con el Nuevo Coronavirus 2019 (2019-nCoV)” “publicadas por OMS/OPS el 30 de marzo de 2020. Consultar los flujogramas de diagnóstico virológico para el COVID-19 (anexos 1,2 y 3).

7.1. TIPOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

7.1.1. Pruebas basadas en la detección de antígenos

Son aquellas que identifican partículas o fracciones proteicas de un agente etiológico, usando diferentes metodologías. Durante los primeros días de una infección (1 a 5 aproximadamente), se generan proteínas virales que pueden ser detectadas mediante diferentes ensayos (ELISA, inmunofluorescencia, quimioluminiscencia, etc.). En general, este tipo de ensayos presentan una especificidad aceptable (dependiendo del ensayo) por lo cual su detección puede ser usada como criterio de confirmación (en conjunto con la definición de caso, la historia clínica y los antecedentes epidemiológicos) y para tomar decisiones en salud pública (aislamiento). Sin embargo, para el caso de COVID -19 no se ha establecido claramente la dinámica de producción y excreción de estas proteínas (antígenos), por lo cual un resultado negativo (en cualquier estadio de la infección) no debe ser usado como criterio para descartar un caso, y otros criterios deben ser tenidos en cuenta.

Un ejemplo de prueba que se basa en la detección de antígenos es la detección del ácido nucleico (ARN) del SARS-CoV-2 mediante ensayos o prueba de confirmación de SARS-CoV-2 por metodologías de detección molecular (RT-PCR) que encuentran el antígeno (virus) SARS-CoV-2 directamente. Es una prueba de detección de ácidos

⁷ Procedimiento de autorización de terceros del INS:

<https://www.ins.gov.co/Direcciones/RedesSaludPublica/GestiondeCalidadLaboratorios/Paginas/default.aspx>

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

nucleicos para los casos de COVID-19. Se basa en la detección del ácido nucleico (ARN) del SARS-CoV-2 mediante ensayos de RT-PCR, que pueden realizarse en plataformas abiertas o “manuales” o plataformas “cerradas” equipos automatizadas, este tipo de pruebas tienen alta sensibilidad y especificidad y son las indicadas por la OMS y OPS para realizar la confirmación diagnóstica de COVID-19⁸.

Este tipo de pruebas son las indicadas para realizar la confirmación de casos en los Laboratorios de Salud Pública y del distrito capital, quienes por su competencia como autoridad sanitaria realizan confirmación de pruebas y el control de calidad a la red de laboratorios de su área de influencia.

7.1.2. Pruebas basadas en la detección de anticuerpos

La enfermedad inicia con una fase asintomática (en promedio 4-7 días después de la exposición al virus), seguida por una fase aguda sintomática (en promedio 10-12 días), ella misma seguida por una fase de respuesta inmunológica humoral con producción de anticuerpos IgG/IgM (a partir del día 10 al 12, después del inicio de los síntomas)⁹.

Los anticuerpos IgG e IgM se pueden detectar únicamente después de la seroconversión, durante toda la fase humoral, y después de la recuperación en pacientes que sobreviven. Los ensayos basados en la detección de anticuerpos IgM/IgG pueden ayudar a investigar un brote en curso y a realizar una evaluación retrospectiva de la tasa de infección.

Existen varias metodologías disponibles para la detección de anticuerpos IgM / IgG en el mercado que se comercializan para la detección de SARS-CoV-2. Sin embargo, estas pruebas deben validarse previo a su uso y aplicación debido a la reactividad cruzada con otros coronavirus que normalmente están presentes en la comunidad provocando que la interpretación de los resultados sea inespecífica¹⁰.

7.1.3. Pruebas rápidas

Pruebas rápidas basadas en antígeno o anticuerpo. Son las pruebas que buscan la presencia de infección causada por un microorganismo específico. Se encuentran disponibles en el mercado pruebas rápidas para la detección de antígeno que buscan el virus específico o de anticuerpos IgM/IgG que buscan la respuesta

⁸ Descargar Directrices de Laboratorio para la Detección y Diagnóstico de la Infección con el Nuevo Coronavirus 2019 (2019-nCoV) de OPS:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiru9ea96zoAhXrmOAKHSShAhIQFjAAegQIBhAB&url=https%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fes%2Ffile%2F58506%2Fdownload%3Ftoken%3DdBGzwwjO&usq=AOvVaw3h9UiGiPs3oanKC-QfJUDY>

⁹ Weiss, P. & Murdoch, D. R. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. The Lancet (2020) doi:10.1016/S0140-6736(20)30633-4. 2. Guan, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2

¹⁰ Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet 395, 1054–1062 (2020).

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

inmunológica que produce el individuo afectado por el virus. La detección de anticuerpos después del día 7 solo indica contacto previo con el virus, pero no dice nada respecto a la presencia y excreción del virus. Los anticuerpos así detectados podrían resultar de una infección previa y no de la infección aguda para la cual se está requiriendo el diagnóstico. Según su valor predictivo positivo pueden ser usadas para confirmar, y si su valor predictivo negativo es bajo no deben ser usadas para descartar un caso¹¹.

Pruebas rápidas moleculares. Se encuentran en el mercado pruebas rápidas moleculares para COVID-19, que ofrecen resultados en pocos minutos y algunas de estas cuentan con la aprobación de Food and Drug Administration (FDA) para su distribución en los Estados Unidos de América. Estas pruebas necesitan sus propios equipos y se pueden aplicar en entornos de atención médica, como consultas médicas o servicios de urgencias hospitalarias. Debido a la contingencia actual por COVID -19 se ha incrementado en todos los países, la oferta de pruebas de todo tipo; sin embargo, es importante resaltar que de contemplar alguna de estas pruebas para adquisición en el país con recursos públicos, deberá contar con la validación correspondiente que realizará la autoridad nacional en la materia, que es el INS y el IETS, adicionalmente deberá cumplir con los requisitos exigidos por el Invima como ente regulador de los registros sanitarios para reactivos de diagnóstico de laboratorio.

7.2. CRITERIOS PARA LA REALIZACION DE UNA PRUEBA EN EMERGENCIA SANITARIA POR COVID-19

7.2.1 Pruebas de laboratorio por lineamientos OMS/OPS

En enero del 2020, el agente etiológico responsable de un grupo de casos de neumonía grave en Wuhan, China, fue identificado como el nuevo beta coronavirus, distinto a SARS-CoV y MERS-CoV; se define la secuencia genómica completa y se dispone junto con diferentes protocolos de detección a ser usada por la comunidad científica mundial. Con este avance importante en el diagnóstico de COVID-19, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomendaron a los Estados Miembros garantizar la identificación oportuna del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y la implementación del protocolo de detección molecular al Laboratorio Nacional de Referencia de cada país.

En Colombia, a nivel nacional, le corresponde al Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Nacional de Salud (INS) como referente nacional y colaborador del Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) el montaje de pruebas para la confirmación de SARS-CoV-2 por metodologías de detección molecular (RT-PCR) que encuentran el antígeno SARS-CoV-2 directamente y con el "Protocolo de detección de diagnóstico del coronavirus de Wuhan 2019 por RT-PCR en tiempo real de Charité, Berlín, Alemania"¹², para garantizar la reproducibilidad de los resultados.

¹¹ Información clave sobre ensayos de laboratorio para COVID 19 emitido el 26 de marzo del 2020 por OPS.

¹² <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

7.2.2 Capacitación del personal que realiza las pruebas

El personal del Laboratorio de Salud Pública debe estar capacitado y formado para el diagnóstico molecular de SARS-CoV-2. El profesional que realiza y emite los resultados de las pruebas de RT-PCR de SARS-CoV-2, debe contar con título legalmente reconocido en Colombia como bacteriólogos, laboratoristas clínicos, microbiólogos y bioanalistas con experiencia o formación en biología molecular o biólogos con maestría en biología molecular, así como contar con la tarjeta profesional emitida por la autoridad correspondiente.

7.3.3. Criterios de uso de pruebas de laboratorio en el marco de la vigilancia en salud pública

Una entidad territorial puede adquirir pruebas de laboratorio para investigación epidemiológica, con el objeto de monitorear el comportamiento pandémico en conglomerados o seguimiento de la seroconversión frente a la enfermedad COVID-19.

Las pruebas a utilizar por una entidad territorial para la Vigilancia en Salud Pública deberán cumplir con los siguientes requisitos:

- Establecer los objetivos de la Vigilancia en Salud Pública que se quieren alcanzar con la aplicación de la prueba de laboratorio.
- Comprobar que la prueba de laboratorio cuente con registro Invima
- Verificar que en el etiquetado de fábrica declare sensibilidad y especificidad por encima del 80%.
- Realizar la validación de la prueba de laboratorio, que reporte porcentaje de correlación (tasa de coincidencia) con la prueba de confirmación de SARS-CoV-2 por metodologías de detección molecular (RT-PCR), mayor del 85%.
- Realizar un estricto control de calidad de la prueba de laboratorio con la prueba Gold estándar por metodologías de detección molecular (RT-PCR).

Los laboratorios de salud pública podrán aplicar otras pruebas de laboratorio adicionales a la prueba de confirmación de SARS-CoV-2 por metodologías de detección molecular (RT-PCR), según los resultados de las características de desempeño de la prueba y su correspondiente validación. Se deberá definir su uso epidemiológico de acuerdo a los resultados obtenidos de la validación y realizando un estricto control de calidad con la prueba Gold estándar por metodologías de detección molecular (RT-PCR).

El uso de otras pruebas de laboratorio no es excluyente de la obligatoriedad del LSP de realizar las pruebas de confirmación de SARS-CoV-2 por metodologías de detección molecular (RT-PCR) y en caso que el LSP no pueda realizar el control de calidad, deberá articularse con otros LSP de la región, con laboratorios autorizados por el INS en su área de influencia o con el INS para el procesamiento de las respectivas muestras.

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

8. PRUEBAS DE LABORATORIO EN LA RED DE LABORATORIOS

Debido a la alta comercialización de pruebas de laboratorio para la detección de SARS-CoV-2 en la red de laboratorios, y según lo establecido en el Decreto 476 del 25 de marzo del 2020 que faculta al Ministerio de Salud y Protección Social y al Invima para flexibilizar los requisitos para la evaluación de solicitudes de registro sanitario y los permisos de comercialización, entre otros aspectos, se dan las siguientes recomendaciones para los laboratorios de salud pública con respecto a los laboratorios de la Red.

El laboratorio de la Red que procese las pruebas de laboratorio para COVID-19 debe garantizar los siguientes aspectos:

- a. Las pruebas deben tener registro Invima vigente.
- b. Contar con al menos una evaluación de los estándares de calidad en salud pública con resultado superior al 80 %, según lo establecido en la Resolución 1619 del 2015. Si no cuenta con evaluación, que se haya realizado un autodiagnóstico, y haber entregado dicho resultado al Laboratorio de Salud Pública de su área de influencia.
- c. Los laboratorios deben inscribirse en RELAB¹³, de acuerdo a la resolución 561 de 2019.
- d. El titular del registro sanitario debe certificar la validación de la prueba¹⁴ con un porcentaje de correlación (tasa de coincidencia) con la prueba Gold estándar por metodologías de detección molecular (RT-PCR), y su resultado debe ser mayor del 80%
- e. Establecer el control de calidad de las pruebas con el Laboratorio de Salud Pública de su área de influencia. En caso que el LSP no cuente con dicha capacidad, establecer los mecanismos para realizar dicho control de calidad con el LSP, en al menos una vez, al 10 % de las muestras positivas y 20 % de las negativas.
- f. Entregar los resultados de laboratorio a la EPAB o Entidad Territorial según corresponda al régimen de afiliación, con el fin de que estos apliquen el Protocolo de Vigilancia en Salud Pública de Infección Respiratoria Aguda (IRA-IRAG inusitado)¹⁵ y el Lineamiento para la detección y manejo de casos por los prestadores de servicios de salud, frente a la eventual introducción del nuevo coronavirus (2019-ncov) a Colombia¹⁶:

¹³ <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/epidemiologia/Paginas/vigilancia-salud-publica.aspx>

¹⁴ Decreto 3770 de 2004, Art 32 validaciones

¹⁵ Protocolo de vigilancia de la Infección Respiratoria Aguda <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO%20IRA.pdf>

¹⁶ Lineamiento para la detección y manejo de casos por los prestadores de servicios de salud, frente a la eventual introducción del nuevo coronavirus (2019-ncov) a Colombia:

<https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS05.pdf>

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

8.1. VALIDACIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL MARCO DE LA EMERGENCIA SANITARIA POR COVID-19

La validación de pruebas de laboratorio es el proceso que establece, mediante estudios de laboratorio, que las características de desempeño de la prueba cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas. Las características de desempeño de una prueba hacen referencia a los parámetros y medidas que tiene una prueba con el fin de evaluar su desempeño: sensibilidad, especificidad, exactitud, precisión, límite de detección, entre otros.

Las pruebas basadas en la detección del ácido nucleico (ARN) del SARS-CoV-2 mediante ensayos por metodologías de detección molecular (RT-PCR), por su naturaleza, presentan una sensibilidad y especificidad muy alta (dependiendo del diseño) por esta razón es la prueba de referencia o Gold estándar. Previo al uso de este tipo de pruebas su validación fue realizada en el Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) para su introducción en la Región de las Américas

Todas las pruebas que se sean consideradas para uso en el marco de la Vigilancia en Salud Pública o vigilancia epidemiológica de la enfermedad COVID-19, deben cumplir con el proceso de validación y evaluación de sus características de desempeño. Según la recomendación de OPS/OMS. Cuando se requiera el uso de pruebas de laboratorio para tamizaje, se podrá considerar su uso, si se evidencia una sensibilidad mínima del 85 % y una especificidad del 95 %.

8.1.1 Cuando deben validarse las pruebas de laboratorio¹⁷

En general se validan pruebas de laboratorio en los siguientes casos:

- Prueba diagnóstica **nueva** para un evento específico.
- Prueba diagnóstica ya establecida revisada para incorporar cambios o modificaciones y extenderlo a un nuevo evento.
- Para demostrar la correspondencia de los resultados obtenidos entre la prueba a validar y la prueba utilizada como referencia.
- Como criterio de selección de las pruebas diagnosticas
- Cambio de marca de reactivos.

¹⁷ Documento de validación de pruebas diagnósticas, CPS 026 del 2015 entre el Ministerio de Salud y Protección Social y Martha Cecilia Ruiz Riaño.

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

8.1.2 Responsables de validar las pruebas de laboratorio durante una emergencia sanitaria

La validación de una prueba de laboratorio puede ser realizada por el Instituto Nacional de Salud (INS) como coordinador de la Red Nacional de Laboratorios¹⁸, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS), de acuerdo a sus competencias, o por los laboratorios de salud pública departamentales y del distrito capital, que podrán realizar el diseño de validación de pruebas de laboratorio en coordinación con otros laboratorios de salud pública o laboratorios autorizados por el INS.

Los LSP deben contar con el aval del INS en el diseño y metodología para la validación de pruebas y entregar los resultados de dicha validación al Ministerio de Salud y Protección Social.

8.1.3 Cómo se valida una prueba de laboratorio¹⁹

El diseño más utilizado para validar una prueba diagnóstica es un estudio de corte, pero pueden ser empleados otros tipos de estudios como cohortes, o los de casos y controles. El estudio de corte se aplica a la prueba que se quiere validar y a la de referencia con una muestra representativa de la población diana. Si se tiene la probabilidad de conocer la prevalencia de la población objeto de la prueba, se realiza una estimación, de los índices de validez de la prueba dados por la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN). Las muestras usadas para la validación pueden provenir de una población diana seleccionada previamente para el estudio y sobre la cual se evaluará la prueba.

Partimos de una población de n sujetos de los cuales se conoce su estatus verdadero (enfermo vs no-enfermo) clasificados desde la prueba de referencia, en este caso con la prueba de detección del ácido nucleico (ARN) del SARS-CoV-2 mediante ensayos por metodologías de detección molecular (RT-PCR), y a los cuales se les aplica la prueba que se está evaluando.

a = número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la prueba.

b = número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la prueba.

c = número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la prueba.

d = número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la prueba.

¹⁸ Ítem 15 y 18 del Artículo 2.8.8.2.9 del Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social 780 del 2016.

¹⁹ Documento de validación de pruebas diagnósticas, CPS 026 del 2015 entre el Ministerio de Salud y Protección Social y Martha Cecilia Ruiz Riaño.

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

La prevalencia del evento en la población estudiada se define como: el número de enfermos que existe en una población determinada en un período de tiempo concreto. Es igual al total de enfermos de la **muestra de estudio** dividido por el total de la muestra: **Prevalencia= (a + c) / n**

La prevalencia del test, es el número total de positivos obtenidos con la prueba diagnóstica (PD) en relación al total de sujetos que componen la muestra estudiada: **Prevalencia test= pos (a + b) / n**

Las **herramientas estadísticas** más utilizadas para la evaluación de las características de desempeño de las pruebas de laboratorio pueden ser revisadas en el Anexo 4 de este Lineamiento.

8.1.4 Resultados de la validación de pruebas de laboratorio

Con la información obtenida de la validación de pruebas de laboratorio se define el uso y destino que la prueba puede tener en el marco de una emergencia sanitaria, esto hace referencia al uso con fines epidemiológicos o de tamizaje incluyendo el control de calidad de los resultados positivos o negativos para poblaciones específicas o confinadas, investigación epidemiológica, conglomerados, o ningún uso porque los resultados fueron desfavorables.

Cuando la sensibilidad de la prueba es **mayor del 85 %** y la **especificidad mayor del 95 %**, se puede considerar su uso para detectar los sujetos positivos.

Herramienta estadística	¿qué significa?	¿Cómo se interpreta?	¿Cómo podría apoyar en el Diagnóstico?
Sensibilidad	Es la capacidad de la prueba de clasificar correctamente a un individuo enfermo	Si un sujeto enfermo obtiene en la prueba un resultado positivo, significa que está enfermo	Cuando la sensibilidad de la prueba es mayor del 85 % y la especificidad mayor del 95 %, se puede utilizar para ayudar a detectar los sujetos positivos.
Especificidad	Es la capacidad de la prueba de clasificar correctamente a un individuo sano	Si un sujeto sano obtenga un resultado negativo, significa que no está enfermo	

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE APOYO

Oliva G, Almazán M, Guillen M. Prueba de detección rápida de la infección por VIH. AATRM. Número 2007/3. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009.

Pruebas de laboratorio

<https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1932/6-Ayuda%20Pruebas%20diagnosticas.pdf>

Directrices de Laboratorio para la Detección y Diagnóstico de la Infección con el Nuevo Coronavirus 2019 (2019-nCoV) 01 de febrero de 2020

<https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-nuevo-coronavirus-2019>

Algoritmos de diagnóstico para la Vigilancia por Laboratorio de virus respiratorios: Versión 1 Fecha de actualización 10.03.2020

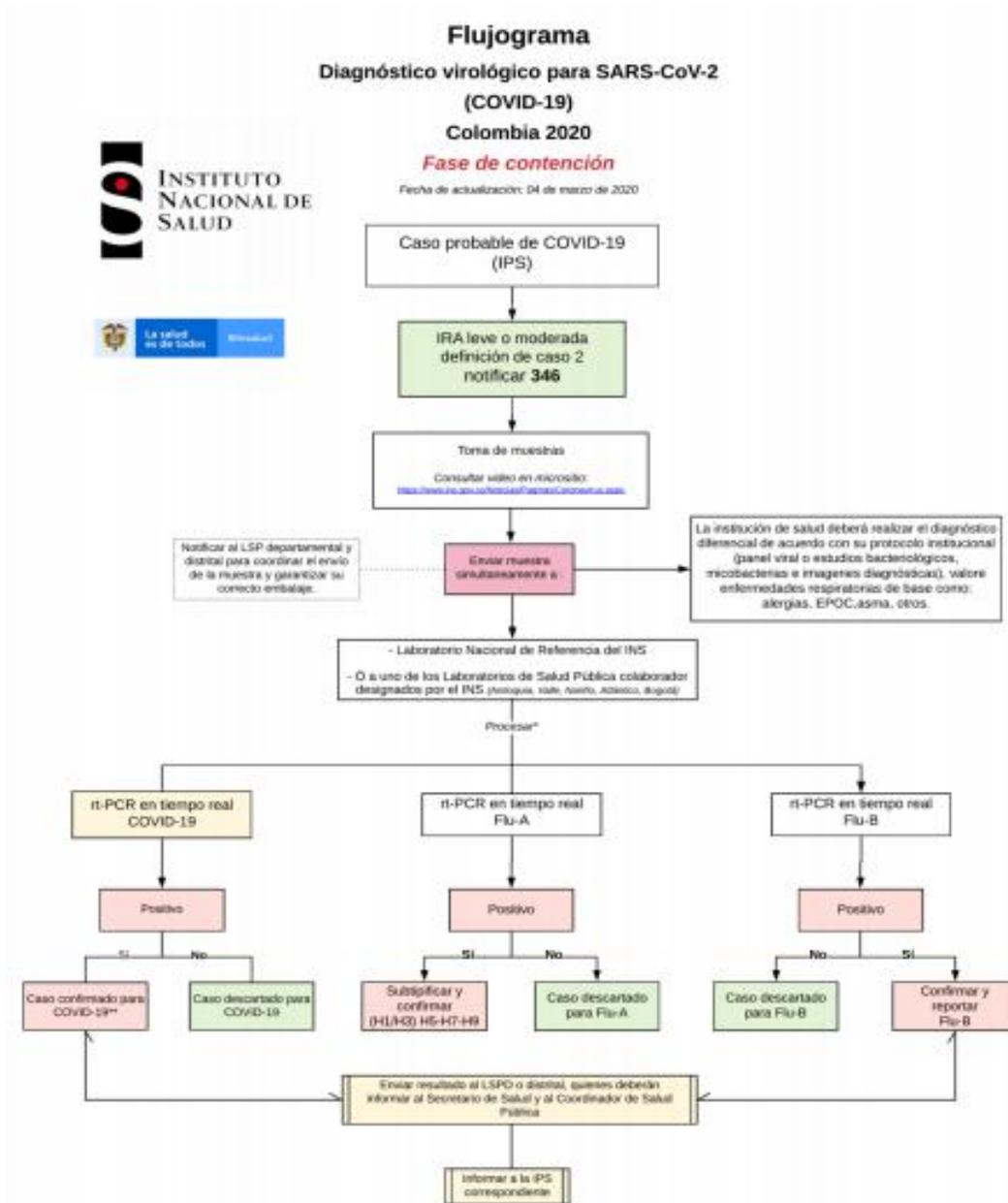
<https://www.ins.gov.co/Noticias/Coronavirus/Algoritmos%20de%20Diagn%C3%B3stico%20para%20Virus%20Respiratorios%2010.03.20.pdf>

Contrato de Prestación de Servicios 026 del 2015 entre el Ministerio de Salud y Protección Social y Martha Cecilia Ruiz Riaño.

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
Nombre y Cargo: Martha Cecilia Ruiz R Contratista Fecha: 25 de marzo de 2020 Actualización: 12 de abril de 2020	Nombre y Cargo: Víctor Hugo Álvarez Coordinador Grupo de Vigilancia en Salud Pública Sandra Liliana Fuentes Profesional Especializado Dirección Epidemiología y Demografía Fecha: 12 de abril de 2020	Nombre y Cargo: Sandra Lorena Girón Vargas Directora de Epidemiología y Demografía Fecha: 28 de abril de 2020

 La salud es de todos Minsalud	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

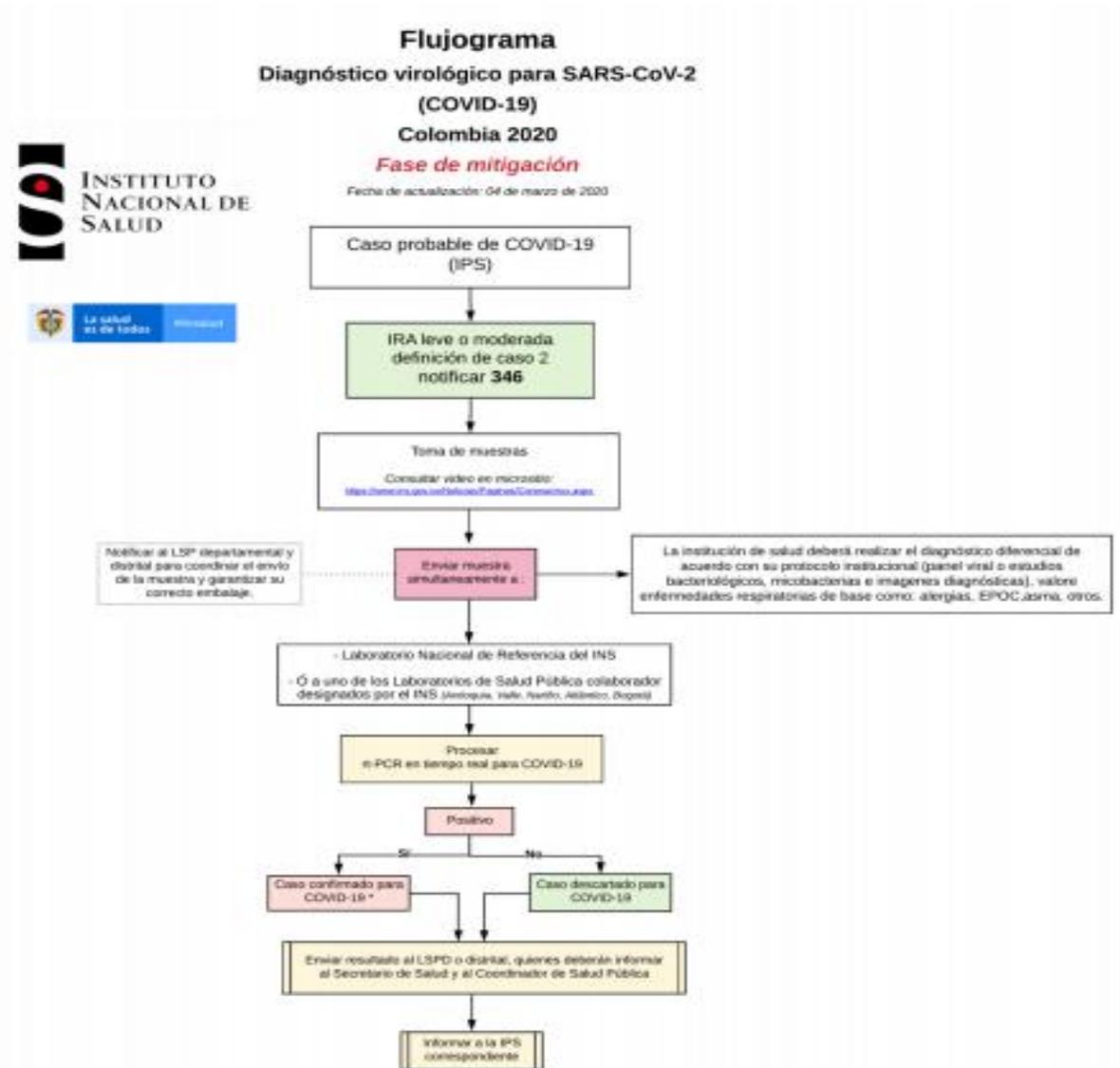
ANEXO 1



Fuente: Instituto Nacional de Salud - Algoritmos de diagnóstico para la Vigilancia por Laboratorio de virus respiratorios: Versión 1 Fecha de actualización 10.03.2020

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

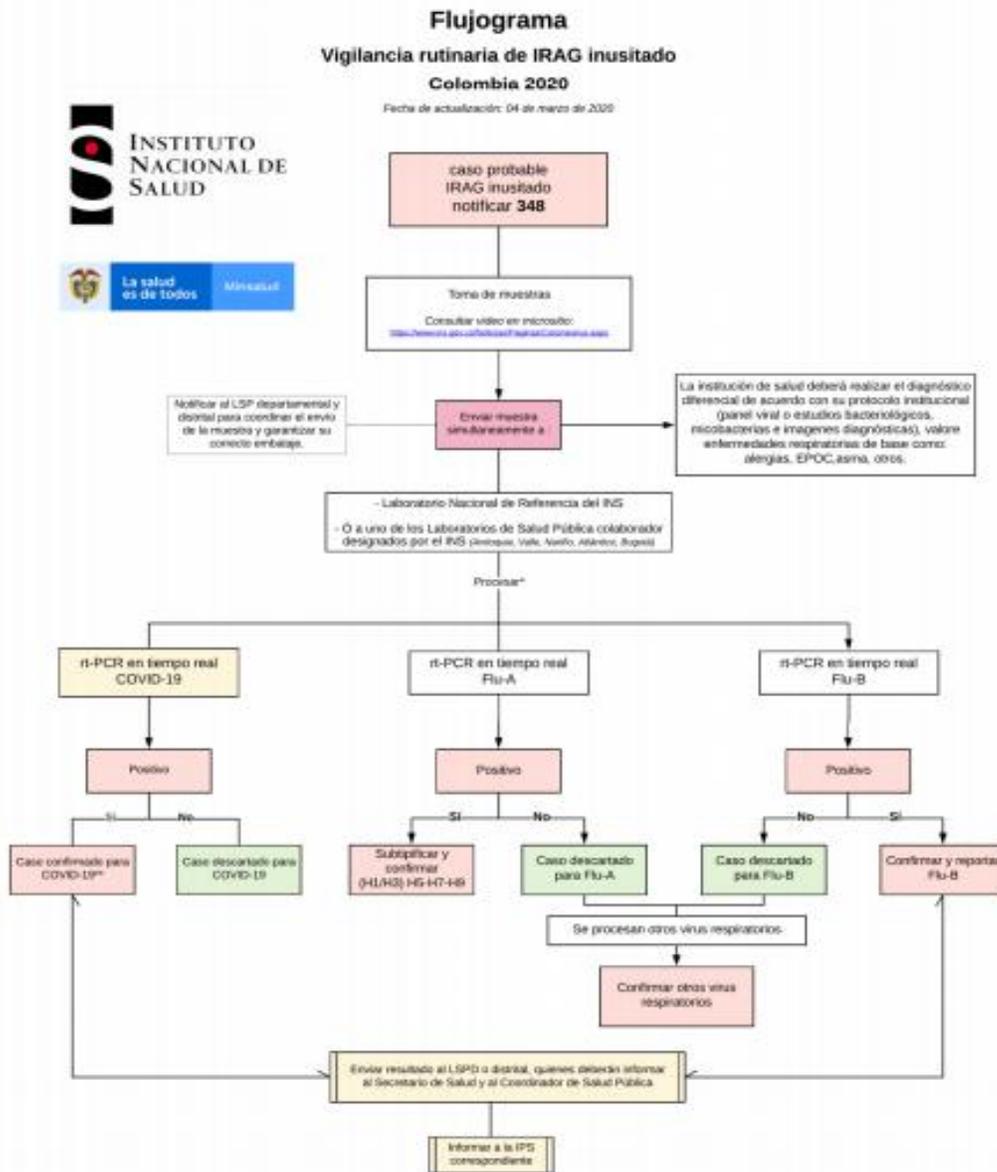
ANEXO 2



Fuente: Instituto Nacional de Salud - Algoritmos de diagnóstico para la Vigilancia por Laboratorio de virus respiratorios: Versión 1 Fecha de actualización 10.03.2020

 La salud es de todos Minsalud	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

ANEXO 3



Fuente: Instituto Nacional de Salud - Algoritmos de diagnóstico para la Vigilancia por Laboratorio de virus respiratorios: Versión 1 Fecha de actualización 10.03.2020

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

ANEXO 4

HERRAMIENTAS ESTADISTICAS MAS UTILIZADAS PARA LA EVALUACION DE LAS CARACTERISTICAS DE DESEMPEÑO DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS²⁰

SENSIBILIDAD(s) Es la capacidad de la prueba de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad.

$$S = P(\text{Prueba } \mathbf{pos} / \text{total Enfermos})$$

ESPECIFICIDAD (e) Es la capacidad de la prueba de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. La especificidad es, por lo tanto, la capacidad de la prueba para detectar a los sanos.

$$E = P(\text{Prueba } \mathbf{neg} / \text{no Enfermos})$$

VALORES PREDICTIVOS: cuando a una muestra se le realiza alguna prueba, el técnico carece de información a priori acerca de su verdadero diagnóstico, y se plantea la siguiente pregunta: ante un resultado positivo o negativo en la prueba, ¿cuál es la probabilidad de que la muestra esté realmente positiva o negativa? Esa probabilidad está dada por el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la prueba.

VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP): equivale a la probabilidad condicional de que las muestras con una prueba positiva confirmen la presencia del analito buscado.

$$VPP = P\left(\frac{\text{Resultados Positivos } \times \text{ la prueba de referencia}}{\text{Resultado positivo } \times \text{ Prueba a validar}}\right)$$

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN): equivale a la probabilidad condicional de que las muestras con una prueba negativa descarten la presencia del analito buscado.

$$VPN = P\left(\frac{\text{Resultados Negativos } \times \text{ la prueba de referencia}}{\text{Resultado negativo } \times \text{ Prueba a validar}}\right)$$

²⁰ Contrato de Prestación de Servicios 026 del 2015 entre el Ministerio de Salud y Protección Social y Martha Cecilia Ruiz Riaño.

	PROCESO	PLANEACION MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD PÚBLICA.	Código	PSPS03
	DOCUMENTO SOPORTE	Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Colombia.	Versión	01

ÍNDICE DE VALIDEZ (IV) o proporción correcta de aciertos: Se define como la proporción de individuos clasificados correctamente por la prueba. En términos de la tabla de 2x2 básica, el índice de validez responde a la siguiente fórmula:

$$IV = (a + d)$$

ÍNDICE DE YOUTEN: El índice Youden (Y) es una medida de la exactitud del método de diagnóstico. Depende de la especificidad y sensibilidad de la prueba, pero no en la prevalencia de la enfermedad.

LA RAZÓN DE VEROSIMILITUD (RV): Expresadas como razones de probabilidad diagnóstica (likelihood ratios) que incluyen la sensibilidad y la especificidad, pero no la prevalencia de la enfermedad .

REPETIBILIDAD: Condiciones según las cuales los resultados Independientes de una prueba se obtienen con el mismo método, sobre objetos de prueba idénticos, en el mismo laboratorio, por el mismo operador, usando el mismo equipo y dentro de intervalos tiempos cortos. (ISO 3534-1/2006) .

REPRODUCIBILIDAD: Condiciones según las cuales los resultados de la prueba se obtienen con el mismo método, sobre objetos de prueba idénticos, en diferentes laboratorios, por diferentes operadores, usando diferentes equipos. (ISO 35341/2006).o con cambio de alguna de las variables.

EXACTITUD: La “exactitud” expresa la cercanía de un resultado al valor verdadero (La definición en ISO 3534-1/2006). La validación de un método busca cuantificar la exactitud probable de los resultados evaluando tanto los efectos sistemáticos como los aleatorios sobre los resultados. Normalmente la exactitud se estudia en dos componentes: la “veracidad” y la “precisión”.