

INFORME DE LA EVALUACIÓN DE LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE COVID-19

Tegucigalpa, 7 de julio de 2020

ÍNDICE

CAPÍTULO		PÁGINA
I.	INTRODUCCION	3
II.	METODOLOGIA	4
1.	Evaluación de sueros conocidos	4
1.1	Sueros negativos	4
1.2	Sueros positivos	4
2.	Evaluación de muestras clínicas de personal de salud hospitalario	5
3.	Pruebas de Diagnóstico Rápido	6
III.	RESULTADOS	7
1.	Pruebas de Diagnóstico Rápido evaluadas	7
2.	Evaluación de sueros conocidos	8
3.	Evaluación de muestras clínicas de personal de salud hospitalario	10
IV.	LIMITANTES	20
V.	CONCLUSIONES	20
VI.	RECOMENDACIONES	21
VII.	AGRADECIMIENTOS	23
VIII.	ANEXOS	24

CUADROS Y FIGURAS

CUADRO		PÁGINA
Cuadro 1	Listado de PDR evaluadas, de acuerdo con el nombre de la prueba, fabricante, certificación y registro en la plataforma FIND.	8
Cuadro 2	Resultados de anticuerpos IgM, sueros conocidos positivos y negativos	9
Cuadro 3	Resultados de anticuerpos IgG, sueros conocidos positivos y negativos	9
Cuadro 4	Resultados combinados de anticuerpos IgM e IgG, sueros conocidos positivos y negativos	10
Cuadro 5	Características del personal de salud de acuerdo con el resultado de PCR-TR	12
Cuadro 6	Resultados de anticuerpos IgM en personal de salud del Hospital Escuela	13
Cuadro 7	Resultados de anticuerpos IgG en personal de salud del Hospital Escuela	13
Cuadro 8	Resultados de anticuerpos IgM e IgG de acuerdo con la PDR evaluada, participantes PCR-TR negativos, personal de salud Hospital Escuela	14
Cuadro 9	Resultados de anticuerpos IgM e IgG de acuerdo con la PDR evaluada, participantes PCR-TR positivos, personal de salud Hospital Escuela	15
Figura 1A	Fotografías de PDR de diferentes marcas con resultados negativo y positivo (IgM, IgG, ambos). Se aprecia diferente intensidad de las bandas coloreadas; PDR1 y PDR2.	16
Figura 1B	Fotografías de PDR de diferentes marcas con resultados negativo y positivo (IgM, IgG, ambos). Se aprecia diferente intensidad de las bandas coloreadas; PDR3 y PDR4.	17
Figura 1C	Fotografías de PDR de diferentes marcas con resultados negativo y positivo (IgM, IgG, ambos). Se aprecia diferente intensidad de las bandas coloreadas; PDR5 y PDR6.	18
Figura 1D	Fotografías de PDR de diferentes marcas con resultados negativo y positivo (IgM, IgG, ambos). Se aprecia diferente intensidad de las bandas coloreadas; PDR7 y PDR8.	19

I. INTRODUCCIÓN

La confirmación etiológica de la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) se realiza mediante pruebas de laboratorio. Para la selección de las pruebas diagnósticas se deben tomar en cuenta criterios clínicos y epidemiológicos, que están en constante actualización, incluyendo el periodo de incubación, el patrón de la respuesta inmune y patrones de excreción viral, para los cuales se han descrito a la fecha variaciones importantes (WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>)

La realización de pruebas de laboratorio oportunas y con calidad en casos sospechosos es una prioridad para el manejo clínico individual y para el control de brotes. Las pruebas de laboratorio disponibles actualmente para el diagnóstico de COVID-19 se pueden clasificar en dos grupos: 1) Pruebas virológicas que pueden detectar la presencia de componentes del virus ya sea material genético (pruebas moleculares) o antígenos (pruebas de antígeno) y 2) Pruebas serológicas que detectan anticuerpos (IgM, IgG o IgA) ya sea por técnicas de ELISA o por pruebas de diagnóstico rápido. Estos anticuerpos son generados como parte de la respuesta inmune del individuo contra el virus SARS-CoV-2 indicando un contacto previo o en curso (OPS. Interpretación de resultados de laboratorio para diagnóstico de COVID-19. Mayo 6, 2020. <https://www.paho.org/es/documentos/interpretacion-resultados-laboratorio-para-diagnostico-covid-19>; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>)

Las pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa en tiempo real (PCR-TR) y el GeneXpert, entre otros, permiten confirmar el diagnóstico de pacientes con síntomas compatibles con COVID-19, detectar infecciones en población de alto riesgo como trabajadores de la salud y evaluar si un individuo recuperado de COVID-19 todavía puede ser infeccioso. Las pruebas de diagnóstico rápido (PDR) (inmunocromatográficas o de flujo lateral), junto con la detección directa del virus se constituyen en una herramienta esencial en el desarrollo de estrategias para el abordaje de la pandemia y la implementación de medidas de salud pública. Las PDR tienen utilidad en tamizaje de casos y en encuestas serológicas para investigar un brote en evolución o una evaluación retrospectiva de la tasa de ataque o extensión de un brote. En los casos en que las pruebas moleculares son negativas y existe un fuerte vínculo epidemiológico con infección por SARS-CoV2, teóricamente la utilización de muestras de sangre pareadas de las fases inicial y convaleciente podrían apoyar el diagnóstico (OPS. Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19. Marzo 30, 2020. <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-virus-covid-19>; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>). El uso de pruebas rápidas de detección de anticuerpos, como parte del paquete combinado de abordaje de la pandemia, ha sido controversial. Se han descrito diferencias en sensibilidad y especificidad, que ha propiciado el uso cauteloso de dichas pruebas.

En el período abril-junio de 2020 se realizó la evaluación de la precisión diagnóstica de varias pruebas de diagnóstico rápido de COVID-19. Para la evaluación se utilizaron dos estrategias: 1) Evaluación de sueros conocidos, negativos (sueros de 2018) y positivos

(sueros de mayo 2020) y 2) Evaluación de muestras clínicas de personal de salud de un centro hospitalario (mayo-junio 2020). La evaluación de los sueros negativos se realizó entre abril y mayo de 2020 y la evaluación de los sueros positivos y de las muestras de personal de salud se realizó entre mayo y junio de 2020. En el **Anexo 1** se presenta información de los integrantes del equipo de estudio y del personal que realizó las actividades de campo. Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación Biomédica, Facultad de Ciencias Médicas UNAH (No. 009-2020) (**Anexo 2**).

II. METODOLOGÍA

1. Evaluación de sueros conocidos

1.1 Sueros negativos (abril-mayo 2020)

Se utilizaron sueros almacenados provenientes de una cohorte prospectiva de mujeres embarazadas captadas, a partir del año 2016, durante su primera visita de control prenatal en el Centro de Salud Alonso Suazo, Tegucigalpa, y seguidas hasta el nacimiento (Estudio ZIPH – Zika in pregnancy in Honduras, Buekens P et al. Reproductive Health 2016; 13:82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27423687>).

El Centro de Datos (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Argentina) de dicho estudio, seleccionó aleatoriamente 120 sueros de participantes embarazadas captadas en el año 2018 quienes autorizaron almacenamiento de sus muestras biológicas por 10 años para la realización de estudios adicionales. Todos los sueros fueron recolectados más de un año antes de que el primer caso de COVID-19 se informara en Honduras. La evaluación de especificidad de cuatro PDR se completó en el mes de mayo de 2020 y actualmente se encuentra en proceso de publicación (<https://www.researchsquare.com/article/rs-34571/v1>). Las muestras de suero seleccionadas fueron divididas en alícuotas y almacenadas a -20°C en el Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Escuela. Cuando el número de pruebas disponibles de una marca de PDR era inferior al número de muestras de suero disponibles (n=120), las muestras a testear se seleccionaron aleatoriamente. En el **Anexo 3** se presenta información de las marcas de PDR y el respectivo número de pruebas testeadas de acuerdo con el tipo de muestra clínica.

1.2 Sueros positivos (mayo-junio 2020)

Se utilizaron 50 muestras de suero de casos positivos confirmados por COVID-19 diagnosticados mediante prueba virológica (PCR-TR ó GeneXpert). Las muestras fueron facilitadas por el Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital Regional del Norte del IHSS, San Pedro Sula. Todas las muestras fueron recolectadas en las primeras dos semanas de mayo de 2020. Las muestras fueron codificadas, divididas en alícuotas y almacenadas a -20°C en el Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Escuela. Cuando el número de pruebas disponibles de una marca de PDR era inferior a la cantidad de sueros positivos antes descrito (n=50), el número de muestras a testear, con dicha PDR, se seleccionó aleatoriamente. Para fines de análisis, se utilizó el resultado de 48 muestras ya que se detectaron dos muestras repetidas y en este caso se

utilizaron las muestras con fecha más tardía. En el **Anexo 3** se presenta información de las marcas de PDR y el respectivo número de pruebas testeadas de acuerdo con el tipo de muestra clínica.

2. Evaluación de muestras clínicas de personal de salud hospitalario (mayo-junio 2020)

Se utilizaron muestras de sangre total o suero de personal de salud laborando en las salas de emergencia y otros departamentos del Hospital Escuela, Tegucigalpa. Se invitaron a participar personas de diferente perfil profesional, personal técnico y de apoyo, sin importar su edad y sexo, con o sin presencia de síntomas compatibles con COVID-19, que hubiesen tenido o no contacto con casos sospechosos o confirmados de COVID-19. Se calculó un tamaño muestral de 150 participantes seleccionados por conveniencia y de acuerdo con la disponibilidad en horario de 7:00 am a 2:00 pm. Se estimó una muestra de 35-40 participantes de cada servicio de emergencia (Medicina Interna, Pediatría, Cirugía, Ginecología y Obstetricia), con la siguiente participación, estratificada por tipo de personal de salud: 15 médicos (8 médicos residentes, 4 estudiantes médicos internos, 3 médicos especialistas), 15 enfermeras (7 enfermeras profesionales, 8 auxiliares de enfermería) y 10 personal de apoyo (3 técnicos de laboratorio, 4 técnicos de radiología, 3 aseo).

Una vez obtenido el consentimiento informado verbal, cada participante brindó información clínica y epidemiológica. La información fue registrada en línea en una aplicación desarrollada para el estudio en la Plataforma Todos Contra el COVID-19 (<https://www.webhonduras.com/covid19/login.php>) utilizando un dispositivo móvil. Posteriormente se tomó la muestra de sangre (tubo sin anticoagulante, 3 mL) y se aplicó una PDR inicial utilizando sangre total y seguidamente se les realizó hisopado nasofaríngeo para diagnóstico molecular de COVID-19 (PCR-TR). La toma de muestras se realizó del 6 al 18 de mayo de 2020.

El diagnóstico molecular se realizó en dos laboratorios: Laboratorio Nacional de Virología (n=110) y Laboratorio Centro Médico (privado, n=18), Tegucigalpa. La toma de muestras se coordinó con la Unidad de Vigilancia de la Salud, Hospital Escuela. Las muestras de suero fueron codificadas, divididas en alícuotas y almacenadas a -20°C en el Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Escuela. Las otras marcas de PDR fueron aplicadas utilizando suero tres semanas después cuando estuvieron disponibles los resultados de PCR-TR. Las muestras clínicas fueron obtenidas por personal capacitado, incluyendo dos microbiólogos (uno de la Unidad de Vigilancia de la Salud, otro del personal de campo del estudio) y un técnico de laboratorio clínico (personal de campo del estudio) aplicando las medidas de bioseguridad y utilizando equipo de protección personal. Cuando el número de pruebas disponibles de una marca de PDR era inferior al número de muestras de suero del personal de salud participante en el estudio, la cantidad de muestras a testear, para dicha PDR, se seleccionó aleatoriamente. En el **Anexo 3** se presenta información de las marcas de PDR y el respectivo número de pruebas testeadas de acuerdo con el tipo de muestra clínica.

3. Pruebas de Diagnóstico Rápido (PDR)

Durante el periodo de abril a junio de 2020 se recibieron 11 marcas de PDR para COVID-19 con capacidad de medir anticuerpos IgM e IgG. En el **Anexo 4** se presenta información sobre las marcas de PDR recibidas, el código de PDR asignado a la recepción, nombre de la PDR, del fabricante y del proveedor, cantidad de unidades de PDR recibidas, fechas de recepción en la Plataforma Todos Contra el COVID-19 o en el Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Escuela y mecanismo de entrega, a través de la Agencia Regulatoria Sanitaria (ARSA) o donación directa de los proveedores, de cada una de estas 11 marcas de PDR. La documentación que respalda la recepción de cada PDR se encuentra disponible en el enlace <http://www.bvs.hn/php/level.php?lang=es&component=59&item=63>. En el Cuadro 4A se presenta la transición de código de recepción asignado a cada marca de PDR a código final de análisis de las 10 marcas de PDR recibidas.

Las PDR fueron procesadas en el Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Escuela, por personal capacitado (un microbiólogo y un técnico de laboratorio clínico) aplicando todas las medidas de bioseguridad y utilizando equipo de protección personal. Se utilizó sangre total o suero. Para evaluar suero, se descongeló una alícuota de cada muestra de suero y se mantuvo a 4°C hasta un máximo de 3 días. Las muestras, las PDR y los frascos de solución de la muestra clínica provistos por el fabricante de cada PDR se llevaron a temperatura ambiente antes de ser utilizados. Cada prueba se abrió inmediatamente antes de ser utilizada y fue aplicada siguiendo las instrucciones del fabricante en cuanto a cantidad de sangre total, cantidad de suero, gotas de solución y tiempo de lectura. Los insertos de las PDR evaluadas se encuentran disponibles en el siguiente enlace <http://www.bvs.hn/php/level.php?lang=es&component=59&item=63>. Los resultados fueron reportados en un formulario Excel desarrollado específicamente para el estudio que contenía 10 ventanas, una para cada marca de PDR. En cada ventana había tres columnas para resultados: IgM, IgG e inválida. Las instrucciones sobre el completado del formulario estaban especificadas en el documento.

Inmediatamente después de la lectura, se tomó una fotografía de cada PDR utilizando la cámara de un teléfono celular. Las fotografías fueron tomadas bajo condiciones de iluminación constante utilizando dos fuentes de luz. Se utilizó una magnificación 3x para permitir que la fotografía se tomara desde una distancia suficiente para evitar sombras. Las fotografías fueron subidas en un sitio web seguro donde estuvieron disponibles para ser evaluadas por dos evaluadores entrenados y enmascarados con perfil profesional, cuyos resultados fueron comparados con la lectura original realizada en el laboratorio clínico. Las discrepancias entre la lectura inicial y las lecturas de los evaluadores enmascarados o las discrepancias entre los evaluadores enmascarados fueron resueltas por un tercer evaluador entrenado enmascarado independiente. Este es un procedimiento similar al ya utilizado en estudios anteriores (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119247/>; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29210352/>; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18981518/>), incluyendo el estudio reciente sobre evaluación de la especificidad de cuatro PDR (<https://www.researchsquare.com/article/rs-34571/v1>).

El perfil del estudio y los resultados de las pruebas realizadas, PCR-TR y PDR, fueron compartidos con los participantes vía WhatsApp y vía correo electrónico con la Unidad de

Vigilancia de la Salud y el Servicio de Infectología del Departamento de Medicina Interna, Hospital Escuela. Todos los casos PCR-TR positivos fueron remitidos al Servicio de Infectología, Hospital Escuela, y al IHSS, Tegucigalpa, para su manejo y orientación. En el **Anexo 5** se presenta la cronología de las principales actividades del estudio. En el **Anexo 6** se presenta el presupuesto ejecutado.

III. RESULTADOS

1. Pruebas de Diagnóstico Rápido (PDR) evaluadas

De las 11 marcas de PDR recibidas, se evaluaron 10 marcas de las cuales se contaba un número suficiente de pruebas para testear. Se realizó el proceso de evaluación externa de la lectura de las 10 marcas de PDR mediante la evaluación de fotografías de los dispositivos de cada PDR por los evaluadores externos; la evaluación se completó en el siguiente número de pruebas: 92 PDR1, 40 PDR2, 92 PDR3, 10 PDR4, 50 PDR5, 86 PDR6, 70 PDR7, 150 PDR8, 142 PDR9 y 73 PDR10. En el **Anexo 7** se presentan los resultados de concordancia de la lectura de los dos evaluadores enmascarados con la lectura inicial en el laboratorio. El tercer evaluador enmascarado independiente realizó una decisión final en el siguiente número de pruebas de cada PDR: 48 PDR1, 6 PDR2, 8 PDR3, 6 PDR4, 14 PDR5, 18 PDR6, 36 PDR7, 30 PDR8, 20 PDR9 y 40 PDR10 (ambos, IgM e IgG).

Para fines de análisis, se unieron las PDR1 y PDR6 (Changchun Wancheng Bio Electron Co., Ltd., Changchun City, Jilin Province, China) y las PDR5 y PDR7 (Nantong Egens Biotechnology Co. Ltd., People's Republic of China), por tratarse del mismo fabricante, resultando en 8 diferentes marcas de PDR que se evaluaron, las cuales se enumeraron del 1 al 8 (**Anexo 4**). En el **Cuadro 1** se presenta información del nombre de cada una de las 8 marcas de PDR, el fabricante, el tipo de certificación y si cuenta con registro en la plataforma FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics, <https://www.finddx.org/>, consultado junio 24, 2020), que es un centro colaborador de la OMS para el fortalecimiento de laboratorios y la evaluación de tecnologías de diagnóstico, quienes en la actualidad manejan un centro de recursos de diagnóstico para COVID-19 (<https://www.finddx.org/covid-19/>). Cinco de ocho marcas de PDR (62.5%) contaban con registro en FIND. A partir de esta sección las PDR se refieren de acuerdo al código asignado (PDR1 a PDR8).

Las cuatro PDR a las cuales se evaluó la especificidad y que se completó en mayo 2020 (<https://www.researchsquare.com/article/rs-34571/v1>) fueron las PDR 2, 4, 5 y 6. Los resultados de estas cuatro pruebas se agregaron a los resultados de las marcas de PDR adicionales evaluadas (tres marcas más) para la estimación de la sensibilidad y especificidad de las PDR testeando sueros conocidos.

Cuadro 1. Listado de PDR evaluadas, de acuerdo con el nombre de la prueba, fabricante, certificación y registro en la plataforma FIND.

Tegucigalpa, junio 2020.

PDR	NOMBRE	FABRICANTE	CERTIFICACIÓN	FIND (junio 24, 2020) https://www.finddx.org/covid-19/
PDR1	COVID-19. Kit de prueba rápida de anticuerpos. Biomedica.	Changchun Wancheng Bio Electron Co., Ltd., Changchun City, Jilin Province, China	CE (Inserto del producto)	No
PDR2	Hightop SARS-CoV-2 IgM/IgG antibody Test	Qingdao Hightop Biotech Co., Ltd., Qingdao City, Shandong Province, China.	Australia TGA - Brazil ANVISA - CE-IVD	Si
PDR3	Insta Test 2019-nCoV IgG/IgM Rapid Card	Cortez Diagnostics Inc., California, USA	CE (Inserto del producto)	No
PDR4	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette	Zhejiang Orient Gene Biotech, Huzhou, Zhejiang, China	Australia TGA - CE-IVD	Si
PDR5	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Kit	Nantong Egens Biotechnology Co. Ltd., People's Republic of China	CE IVD	Si
PDR6	Standard Q COVID-19 IgM/IgG Duo Test	SD Biosensor, Inc. Republic of Korea	Brazil ANVISA - CE-IVD	Si
PDR7	COVID-19 IgM/IgG Antibody Test	Artron Laboratories Inc. Burnaby, BC, Canada	CE (Inserto del producto)	No
PDR8	SARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Qualitative Test Kit	Xiamen Biotime Biotechnology Co., Ltd	CE-IVD	Si

CE= certificación Comunidad Europea; IVD= In vitro diagnostic test; ANVISA (Brasil)= Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria; TGA (Australia)= Therapeutic Goods Administration.

2. Evaluación de sueros conocidos

Para esta evaluación se utilizaron 7 de las 8 marcas de PDR, las PDR1 a PDR7. En los **Cuadros 2 y 3**, se presentan los resultados de anticuerpos IgM e IgG, respectivamente, utilizando los sueros de casos positivos confirmados por PCR-TR (n=48) y sueros negativos del año 2018 (n=120).

Se presentan las estimaciones de sensibilidad y especificidad de cada una de las 7 PDR evaluadas. Para IgM, la sensibilidad estimada varió entre 39.6% y 72.9% y la especificidad estimada varió entre 88.9% y 100.0%. Para IgG, la sensibilidad estimada varió entre 27.1% y 83.3% y la especificidad varió entre 94.4% y 100.0%. En el **Cuadro 4** se presentan los resultados combinados para IgM e IgG mostrando una sensibilidad estimada entre 56.2% y 90% y la especificidad estimada entre 88.9% y 100.0%.

Los resultados negativos pueden deberse a que la muestra fue tomada en un periodo en el cual aún no se habían desarrollado los anticuerpos, esto aplica a ambos tipos de anticuerpos. Por otra parte, los resultados positivos entre los sueros de un período pre-COVID-19 en Honduras, reflejan verdaderos falsos positivos.

Cuadro 2. Resultados de anticuerpos IgM, sueros conocidos positivos y negativos, por PDR evaluada. Tegucigalpa, junio 2020.

PDR	SUEROS POSITIVOS, n=48			SUEROS NEGATIVOS, n=120			% (IC95%)	
	POS	NEG	TOTAL	POS	NEG	TOTAL	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
PDR1	26	22	48	0	42	42	54.2% (40.3, 67.4)	100% (91.6, 100)
PDR2	21	19	40	0	120	120	52.5% (37.5, 67.1)	100% (96.9, 100)
PDR3	19	29	48	0	42	42	39.6% (27.0, 53.7)	100% (91.6, 100)
PDR4	6	4	10	1	89	90	Datos insuficientes	98.9% (94.0, 99.8)
PDR5	21	27	48	0	80	80	43.8% (30.7, 57.7)	100% (95.4, 100)
PDR6	35	13	48	10	80	90	72.9% (59.0, 83.4)	88.9% (80.4, 93.8)
PDR7	26	22	48	1	49	50	54.2% (40.3, 67.4)	98% (89.5, 99.7)

Cuadro 3. Resultados de anticuerpos IgG, sueros conocidos positivos y negativos, por PDR evaluada. Tegucigalpa, junio 2020.

PDR	SUEROS POSITIVOS, n=48			SUEROS NEGATIVOS, n=120			% (IC95%)	
	POS	NEG	TOTAL	POS	NEG	TOTAL	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
PDR1	13	35	48	1	41	42	27.1% (16.6, 41.0)	97.6% (87.7, 99.6)
PDR2	33	7	40	0	120	120	82.5% (68.0, 91.2)	100% (96.9, 100)
PDR3	40	8	48	1	41	42	83.3% (70.4, 91.3)	97.6% (87.7, 99.6)
PDR4	8	2	10	5	85	90	Datos insuficientes	94.4% (87.6, 97.6)
PDR5	27	21	48	0	80	80	56.2% (42.3, 69.3)	100% (95.4, 100)
PDR6	38	10	48	0	89	89	79.2% (65.7, 88.3)	100% (95.9, 100)
PDR7	26	22	48	0	50	50	54.2% (40.3, 67.4)	100% (92.9, 100)

Cuadro 4. Resultados combinados de anticuerpos IgM e IgG, sueros conocidos positivos y negativos, por PDR evaluada. Tegucigalpa, junio 2020.

PDR	SUEROS POSITIVOS, n=48			SUEROS NEGATIVOS, n=120			% (IC95%)	
	POS	NEG	TOTAL	POS	NEG	TOTAL	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
PDR1	30	18	48	1	41	42	62.5% (48.4, 74.8)	97.6% (87.7, 99.6)
PDR2	36	4	40	0	120	120	90.0% (77.0, 96.0)	100% (96.9, 100)
PDR3	41	7	48	2	40	42	85.4% (72.8, 92.8)	95.2% (84.2, 98.7)
PDR4	10	0	10	6	84	90	Datos insuficientes	93.3% (86.2, 96.9)
PDR5	27	21	48	0	80	80	56.2% (42.3, 69.3)	100% (95.4, 100)
PDR6	41	7	48	10	80	90	85.4% (72.8, 92.8)	88.9% (80.7, 93.8)
PDR7	39	9	48	1	49	50	81.2% (68.1, 89.8)	98% (89.5, 99.6)

3. Evaluación de muestras clínicas de personal de salud hospitalario

De la muestra estimada de 150 participantes, se contó con la participación de 145 (96.7%). En 5 (3.4%) casos no se tomó muestra para diagnóstico molecular. De los 140 restantes, en 12 (8.6%) no se obtuvo el resultado de PCR-TR para el tiempo en que se cerró el estudio. En el **Anexo 8** se presentan los resultados de PDR de estos 17 participantes sin datos, encontrando dos resultados IgM positivo.

En 128/140 (91.4%) participantes se obtuvo resultado de PCR-TR. En el **Cuadro 5** se presentan las características clínicas y epidemiológicas de los participantes, de acuerdo con el resultado de PCR-TR. De 128 participantes con datos, 64 (50.0%) se encontraban en el grupo de 23 a 34 años y 13 (10.2%) en el grupo de 55 a 65 años, 37.3 edad promedio. El 78.1% (100) correspondió al sexo femenino. Los perfiles profesionales y técnicos en su mayoría fueron auxiliar de enfermería (24.2%), médicos residentes (21.9%), médico especialista (15.6%) y técnico en radiología (12.5%). Los participantes laboraban principalmente en las salas de emergencia de Pediatría (23.4%), Ginecología y Obstetricia (22.7%), Medicina Interna (18.0%) y Departamento de Radiología (14.8%). El 77.3% (99) no tenía antecedentes de comorbilidades. Entre los 29 que tenían comorbilidades, las más frecuentes fueron: hipertensión arterial (62.1%), enfermedad respiratoria (34.5%) y diabetes mellitus (31.0%). La prueba de PCR-TR fue positiva en 10 de los 128 en quienes se obtuvo el resultado, para una positividad de 7.8% (IC 95%: 4.0-13.5). Ninguno de los participantes con PCR-TR positivo presentó síntomas. Entre los participantes con PCR-TR negativa, 4 (3.0%) presentaron síntomas, tales como fiebre (1), tos (2) y dificultad respiratoria (2); con una evolución de osciló entre un día y más de 15 días.

En los **Cuadros 6 y 7**, se presentan los resultados de anticuerpos IgM e IgG, respectivamente, como producto del testeo de varias PDR utilizando las muestras biológicas del personal de salud, de acuerdo con la positividad del PCR-TR. En vista de la baja frecuencia de resultados PDR positivos, los resultados se presentan solamente como frecuencia de positividad. Se testeó un total de 5 marcas de PDR. Entre los casos PCR-TR positivos no se detectó ningún anticuerpo IgM o IgG. Entre los casos PCR-TR negativos, la frecuencia de positividad en anticuerpos IgM varió entre 1 y 7% y la variación en la frecuencia de positividad en anticuerpos IgG fue de 1 a 3%. El número de muestras de suero testeadas varió dependiendo del número de pruebas disponibles de cada marca de PDR.

Entre los 9 casos en quienes se detectó IgM, no hubo ninguna coincidencia de detección entre las diferentes marcas de PDR ni con las marcas de PDR que detectaron IgG. Entre los 3 casos en quienes se detectó IgG, hubo un caso que fue detectado por dos diferentes marcas de PDR. La baja concordancia de resultados positivos entre las diferentes marcas de PDR no contribuye a interpretar los resultados como casos realmente positivos en quienes ya hubo, hipotéticamente, eliminación viral. En el **Cuadro 8** se presentan los resultados de estos 11 participantes PCR-TR negativos con la distribución de las diferentes marcas de PDR testeadas, seis en total. El número de muestras de suero testeadas varió dependiendo del número de pruebas disponibles de cada marca de PDR.

PLATAFORMA TODOS COMPRENDIENDO COVID-19

Cuadro 5. Características del personal de salud de acuerdo con el resultado de PCR-TR, evaluación de la precisión diagnóstica de pruebas de diagnóstico rápido, n= 128. Tegucigalpa, junio 2020.

CARACTERÍSTICAS	RESULTADO PCR-TR		TOTAL n=128 n (%)
	POSITIVO, n=10 n (%)	NEGATIVO, N=118 n (%)	
Edad (años)	23-34	6 (60.0)	64 (50.0)
	35-54	4 (40.0)	51 (39.8)
	55-65	0 (0.0)	13 (10.2)
	Promedio (Rango)	34.1 ± 7.1	37.8 ± 10.3
Sexo	Femenino	7 (70.0)	100 (78.1)
	Masculino	3 (30.0)	28 (21.9)
Tipo de personal			
	Médico Especialista	0 (0.0)	20 (15.6)
	Médico General	0 (0.0)	5 (3.9)
	Médico Residente	3 (30.0)	28 (21.9)
	Licenciada Enfermería	2 (20.0)	14 (10.9)
	Auxiliar Enfermería	2 (20.0)	31 (24.2)
	Microbiólogo	0 (0.0)	1 (0.8)
	Técnico Laboratorio Clínico	0 (0.0)	7 (5.4)
	Técnico Radiología	3 (30.0)	16 (12.5)
	Personal Aseo	0 (0.0)	6 (4.7)
Sala / Departamento			
	Emergencia Medicina Interna	3 (30.0)	23 (18.0)
	Emergencia Cirugía	1 (10.0)	18 (14.1)
	Emergencia Pediatría	1 (10.0)	30 (23.4)
	Emergencia Gineco-Obstetricia	2 (20.0)	29 (22.7)
	Departamento Laboratorio Clínico	0 (0.0)	5 (3.9)
	Departamento Banco de Sangre	0 (0.0)	3 (2.3)
	Departamento Radiología	3 (30.0)	19 (14.8)
	Departamento Vigilancia	0 (0.0)	1 (0.8)
Antecedentes			
	No	8 (80.0)	99 (77.3)
	Si	2 (20.0)	29 (22.7)
	Hipertensión arterial	0 (0.0)	18 (62.1)
	Diabetes	1 (50.0)	8 (29.7)
	Enfermedad cardíaca	0 (0.0)	2 (7.0)
	Enfermedad respiratoria	1 (50.0)	10 (34.5)
	Otros*	0 (0.0)	0 (0.0)
	Vacina BCG		
	Si	10 (100.0)	117 (99.2)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)
	No recuerda	0 (0.0)	1 (0.8)
Manifestaciones clínicas			
	No	10 (100.0)	124 (97.0)
	Si	0 (0.0)	4 (3.0)
	Fiebre	0 (0.0)	1 (25.0)
	Tos**	0 (0.0)	2 (50.0)
	Congestión nasal	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dolor garganta	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dolor torácico	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dificultad respiratoria	NA	2 (50.0)
	Evolución de manifestaciones (días)		
	1		1 (25.0)
	2-7		1 (25.0)
	8-14		1 (25.0)
	>15		1 (25.0)

*Otros antecedentes: Lupus, Artritis, Esclerosis múltiple, Tabaquismo; **Tos y dificultad respiratoria en un partidante.

Cuadro 6. Resultados de anticuerpos IgM en personal de salud del Hospital Escuela, por PDR evaluada. Tegucigalpa, junio 2020, n= 128.

PDR	PCR POSITIVO, n=10			PCR NEGATIVO, n=118			FRECUENCIA RESULTADOS POSITIVOS EN PCR NEG
	POS	NEG	TOTAL	POS	NEG	TOTAL	
PDR1	0	6	6	1	79	80	1%
PDR5	0	8	8	0	39	39	0%
PDR6	0	10	10	6	84	90	7%
PDR7	0	10	10	2	80	82	2%
PDR8	0	10	10	0	59	59	0%

Cuadro 7. Resultados de anticuerpos IgG en personal de salud del Hospital Escuela, por PDR evaluada. Tegucigalpa, junio 2020, n= 128.

PDR	PCR POSITIVO, n=10			PCR NEGATIVO, n=118			FRECUENCIA RESULTADOS POSITIVOS EN PCR NEG
	POS	NEG	TOTAL	POS	NEG	TOTAL	
PDR1	0	6	6	0	80	80	0%
PDR5	0	8	8	0	39	39	0%
PDR6	0	10	10	0	90	90	0%
PDR7	0	10	10	1	81	82	1%
PDR8	0	10	10	2	57	59	3%

Cuadro 8. Resultados de anticuerpos IgM e IgG de acuerdo con la PDR evaluada, participantes PCR-TR negativos, personal de salud Hospital Escuela, Tegucigalpa, junio 2020, n= 11.

No.	PDR1	PDR3	PDR5	PDR6	PDR7	PDR8
HE038	Negativo	NSR	NSR	Negativo	IgG	IgG
HE044	Negativo	NSR	NSR	IgM	Negativo	Negativo
HE053	Negativo	NSR	NSR	IgM	Negativo	Negativo
HE056	Negativo	NSR	NSR	Negativo	Negativo	IgG
HE058	Negativo	NSR	NSR	IgM	Negativo	Negativo
HE061	IgM	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	NSR
HE068	Negativo	NSR	NSR	IgM	Negativo	Negativo
HE083	Negativo	NSR	NSR	IgM	Negativo	Negativo
HE104	Negativo	NSR	NSR	Negativo	IgM	Negativo
HE115	Negativo	NSR	NSR	Negativo	IgM	Negativo
HE167	Negativo	NSR	NSR	IgM	Negativo	Negativo

NSR= No se realizó

Las muestras biológicas de los participantes PCR-TR positivo fueron utilizadas para testear diferentes PDR (**Cuadro 9**). Las PDR1 y PDR5 fueron testeadas con sangre total. Las PDR adicionales (PDR3, 6, 7, 8) fueron testeadas con suero. No se obtuvo ningún resultado positivo. Estos resultados negativos en las PDR pueden deberse a que la muestra fue tomada en un periodo en el cual aún no se habían desarrollado los anticuerpos. El número de muestras de suero testeadas varió dependiendo del número de pruebas disponibles de cada marca de PDR.

Cuadro 9. Resultados de anticuerpos IgM e IgG de acuerdo con la PDR evaluada, participantes PCR-TR positivos, personal de salud Hospital Escuela, Tegucigalpa, junio 2020, n= 10.

No.	PDR1	PDR3	PDR5	PDR6	PDR7	PDR8
HE027	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
HE040	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
HE051	Negativo	NSR	NSR	Negativo	Negativo	Negativo
HE075	Negativo	NSR	NSR	Negativo	Negativo	Negativo
HE101	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
HE119	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
HE125	NSR	NSR	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
HE127	NSR	NSR	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
HE132	NSR	NSR	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
HE162	NSR	NSR	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

NSR= No se realizó

En las **Figuras 1A-D** se presentan ejemplos de imágenes de PDR de diferentes marcas con resultados negativos y positivos (IgM, IgG o ambos), con diferente intensidad en las bandas de detección.



Negativo



IgM



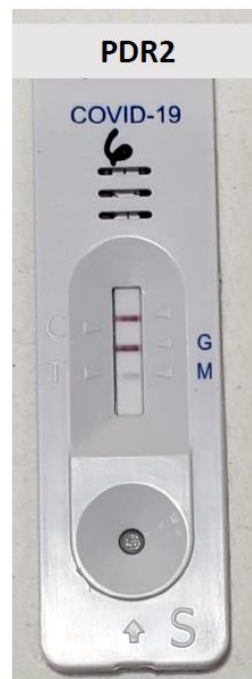
IgM, IgG



Negativo



IgM



IgM, IgG

Figura 1A. Fotografías de PDR de diferentes marcas con resultados negativo y positivo (IgM, IgG, ambos). Se aprecia diferente intensidad de las bandas coloreadas; PDR1 y PDR2.



Negativo



IgG



IgM, IgG



Negativo

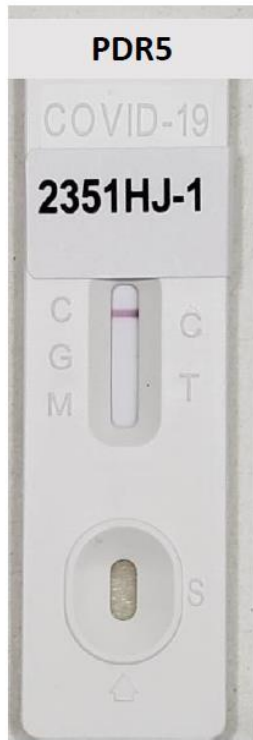


IgG



IgM, IgG

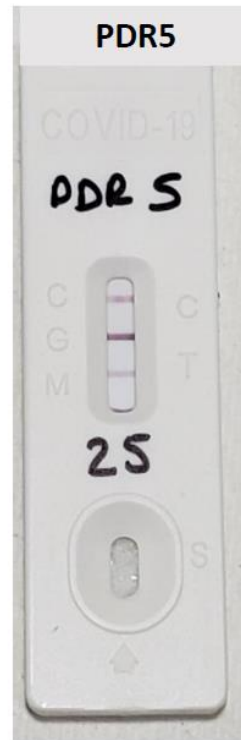
Figura 1B. Fotografías de PDR de diferentes marcas con resultados negativo y positivo (IgM, IgG, ambos). Se aprecia diferente intensidad de las bandas coloreadas; PDR3 y PDR4.



Negativo



IgG



IgM, IgG



Negativo



IgM

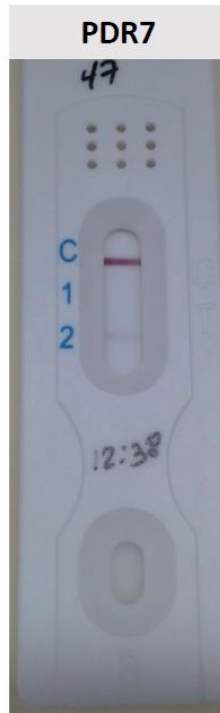


IgM, IgG

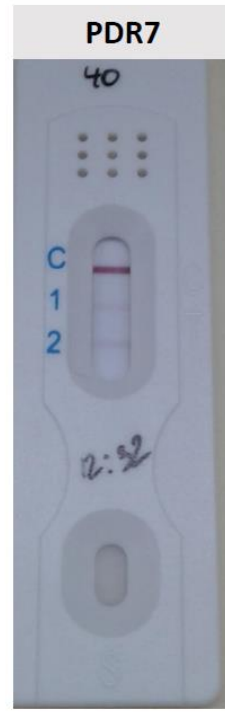
Figura 1C. Fotografías de PDR de diferentes marcas con resultados negativo y positivo (IgM, IgG, ambos). Se aprecia diferente intensidad de las bandas coloreadas; PDR5 y PDR6.



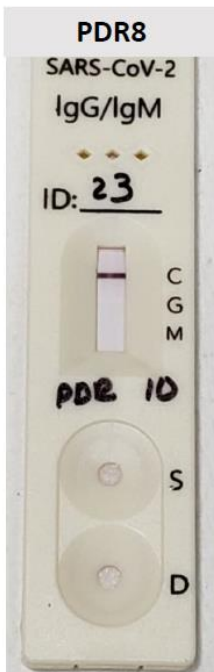
Negativo



IgM



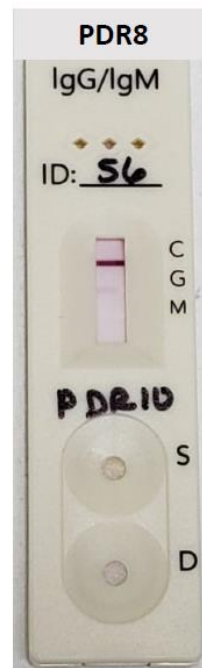
IgM, IgG



Negativo



IgM



IgG

Figura 1D. Fotografías de PDR de diferentes marcas con resultados negativo y positivo (IgM, IgG, ambos). Se aprecia diferente intensidad de las bandas coloreadas; PDR7 y PDR8.

IV. LIMITANTES

1. Las diferentes marcas de PDR fueron recibidas en el transcurso de varias semanas (Anexo 3) y no hubo disponibilidad de un número suficiente de cada marca de PDR para testear el total de muestras de cada uno de los grupos incluidos en esta evaluación, sueros conocidos y personal de salud.
2. La fuente de información para la lectura del resultado de las PDR incluyó: 1) dispositivo físico para la lectura original de cada marca de PDR y 2) fotografías de dichos dispositivos para la lectura externa. La estrategia para evaluar la concordancia entre lecturas se fundamenta en la comparación entre evaluadores con la misma fuente de información.
3. El estudio en personal de salud del Hospital Escuela presentó las siguientes limitantes:
 - a. No fue posible obtener muestra y/o resultado de PCR en todos los participantes.
 - b. El Hospital Escuela no era un hospital designado inicialmente para tratamiento de casos COVID-19 y por lo tanto la exposición del personal de salud al contagio fue menor en el tiempo de la toma de las muestras (mayo 2020).
 - c. Lo anterior tuvo como consecuencia un bajo número de casos positivos ya que la prevalencia de una enfermedad es un factor que afecta la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las pruebas diagnósticas.
 - d. Para el estudio se utilizó un muestreo de conveniencia, no probabilístico, que impide hacer inferencias sobre el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2.
4. El lote de 48 muestras verdaderamente positivas facilitado por el IHSS de San Pedro Sula no disponía de información clínica verificable de los días de evolución de la enfermedad, lo cual limitó el análisis de resultados.

V. CONCLUSIONES

1. Se evaluó un grupo de marcas de PDR con diferentes características en relación con el país de origen, tipo de certificación y registro en la plataforma FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics, <https://www.finddx.org/>).
2. A través del proceso de evaluación externa de la lectura de los resultados de las PDR, en la decisión final realizada por el tercer evaluador enmascarado independiente, los cambios presentados en relación con la lectura inicial estuvieron relacionados con bandas muy tenues del anticuerpo IgM.

3. Las marcas de PDR evaluadas demostraron una amplia variabilidad en la sensibilidad y especificidad. Se debe tomar en cuenta que estas mediciones son afectadas por la prevalencia de la infección, la cual se desconocía en el momento en que se realizó el estudio.
4. El contar con sueros de una seroteca iniciada en el periodo pre COVID-19 permitió evaluar con certeza la especificidad, la cual varió entre 88.9% y 100.0% para IgM; y entre 94.4% y 100.0% para IgG.
5. La sensibilidad identificada para IgM varió entre 39.6% y 72.9%; para IgG la sensibilidad varió entre 27.1% y 83.3%. Sin embargo, la sensibilidad en general (detectando IgG, IgM o ambas) varió entre 56.2% y 90.0%.
6. Se obtuvieron 10 muestras positivas por PCR-TR entre el personal de salud, para una proporción de positividad de 7.8% (IC 95%: 4.0-13.5).
7. Los 10 casos positivos por PCR-TR entre el personal de salud se presentaron en médicos residentes (3), Técnicos en Radiología (3), Enfermeras Profesionales (2) y Auxiliar de Enfermería (2).
8. Con relación a los servicios del Hospital Escuela, las muestras positivas por PCR-TR se distribuyeron de la forma siguiente: Emergencia de Medicina Interna (3), Departamento de Radiología (3), Emergencia Ginecología y Obstetricia (2), Emergencia de Pediatría (1) y Emergencia de Cirugía (1).
9. Todos los casos PCR-TR positivos entre el personal de salud estaban asintomáticos al momento de la toma de la muestra. Todos fueron negativos con seis marcas de PDR evaluadas, posiblemente porque estos casos aún no habían desarrollado anticuerpos para el tiempo en el cual se tomó la muestra.
10. La frecuencia de positividad de cinco marcas de PDR testeadas entre los participantes de personal de salud con resultados negativo de PCR-TR, varió entre 0% y 7% para IgM y entre 0% y 3% para IgG. La baja concordancia de positividad entre las diferentes PDR puede ser un reflejo de diferencias en la sensibilidad de cada una de las PDR, así como del tiempo de evolución de la infección en cada participante.

VI. RECOMENDACIONES

1. Actualmente existe la urgente necesidad de contar con PDR como herramienta de tamizaje en zonas de alta prevalencia de la infección y/o presencia de síntomas sugestivos de COVID-19.

2. Las PDR que se utilicen para tamizaje deben ser muy sensibles y altamente específicas. Entre las PDR evaluadas en este estudio, aquellas con sensibilidad >80% y alta especificidad (>95%) son las más aptas para ser utilizadas.
3. Las PDR deben ser ordenadas e interpretadas por el médico en el contexto clínico de la enfermedad y realizadas por laboratorios certificados con personal calificado y con control de calidad; y no como está sucediendo en la actualidad, que se realizan en lugares no autorizados y sin las competencias necesarias. Es imperativo que la Secretaría de Salud regule el uso e indicaciones de las PDR.
4. El hallazgo de 7.8% de positividad por PCR-TR en personal de salud asintomático, afirma la necesidad de:
 - a. Mantener una dotación continua de EPP al personal que brinda servicios de salud en las emergencias y en los servicios de apoyo, así como reforzar la capacitación en su colocación, uso y retiro.
 - b. Hacer exámenes de laboratorio periódicos, PCR-TR y PDR, a todo el personal que brinda servicios de salud en las emergencias y en los servicios de apoyo, independiente de la presencia de síntomas.
 - c. Se recomienda usar un algoritmo para personal de salud en hospitales:
 - i. Testeo rutinario cada semana con PDR de alta sensibilidad; si es positiva la IgM, aislamiento domiciliario y confirmar con PCR-TR.
 - ii. Si tiene síntomas, aislamiento domiciliario, testeo con PDR de alta sensibilidad; si es positiva la IgM, confirmar con PCR-TR.
5. La principal finalidad de las PDR es monitorear el comportamiento de la enfermedad y hacer el seguimiento de casos y rastreo de contactos para detener la expansión de la enfermedad.
6. El uso de las PDR con mejor sensibilidad y especificidad será de gran importancia para orientar la toma de decisiones, principalmente porque la epidemia está experimentando un ascenso acelerado.
7. Los resultados aislados de las PDR son de difícil interpretación, en especial en las PDR con baja sensibilidad y especificidad. En ausencia de un médico calificado que la interprete, todo resultado de PDR, debe tener un resultado confirmatorio de PCR-TR.
8. En la mayoría de los países donde hubo un relajamiento en la cuarentena, especialmente en aquellos países que tomaron decisiones basadas en resultados de PDR, se han producido brotes importantes en la población, teniendo que retroceder hacia estrategias de contención. El uso de una plataforma georreferenciada permite la detección oportuna, identificación de casos sospechosos, y seguimiento de casos y sus contactos.

VII. AGRADECIMIENTOS

Se reconoce y agradece a la Agencia Regulatoria Sanitaria (ARSA) por facilitar el acceso a las diferentes marcas de PDR, en especial al Dr. Francis Contreras, Dra. Evelyn Hernández, Dr. Wilfredo Laínez, Dr. Leonardo Sánchez, y Dr. Luis Irías. Asimismo, se agradece a DIAGNOSTICOS LIDSA y a BENPHARMA por facilitar otras marcas de PDR. Se agradece el apoyo brindado por el Dr. Eduardo Retes en esta gestión.

A Ingeniería Gerencial por ser el patrocinador de los pagos al equipo de campo, al Ing. Víctor Valladares y su equipo por el diseño y ejecución de la base de datos.

A la Asociación de Maquiladores de Honduras por la donación de Equipo de Protección Personal: 50 unidades descartables cada uno de bata y overol; 20 unidades de anteojos protectores de acrílico; 40 mascarillas N95; 2 cajas de guantes tamaño L.

Al Dr. Nery Cerrato, Sub-Secretario de Proyectos e Inversiones, y al Laboratorio Nacional de Virología, Secretaría de Salud, por la donación de 100 frascos de MTU e hisopos para la toma de muestras PCR-TR.

Al Dr. Concepción Zúniga y su equipo de la Unidad de Vigilancia de la Salud, Hospital Escuela, especialmente a la Dra. Gabriela A. Barahona, por facilitar la toma de muestras PCR-TR en el personal de salud participante en el estudio y la gestión de sus resultados.

A la Dra. Sagrario Calderón y Dra. Nadia Sosa, Laboratorio Clínico, IHSS San Pedro Sula por suministrar los sueros positivos.

Al Laboratorio Centro Médico por la donación de 18 diagnósticos de PCR-TR.

Al Proyecto ZIPH (Zika in Pregnancy in Honduras) por facilitar las muestras de suero del año 2018. También se agradece el apoyo logístico brindado proporcionando todo lo no provisto por la coordinación del estudio: Equipo de Protección Personal (pantalla facial, cubre zapatos, mascarillas N95, guantes tamaño S y M), internet, insumos de oficina.

A la Dra. María Luisa Cafferata, Unidad de Datos, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Buenos Aires, Argentina, por la asistencia en el análisis de los datos de la evaluación externa y estimación de la concordancia kappa.

Al Dr. Jorge A. García, Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal (IAV), Tegucigalpa, por la limpieza de base de datos de la Plataforma, preparación de las bases de datos de los resultados de PDR y su análisis.

Al Dr. Jorge A. Fernández, Dr. Ramón J. Soto, Dr. Jorge A. García, Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal, Tegucigalpa, por la revisión crítica del Informe.

VIII. ANEXOS

ANEXO	DESCRIPCION
Anexo 1.	Integrantes del equipo de estudio y personal de trabajo de campo, abril – junio 2020.
Anexo 2.	Documentación de las aprobaciones éticas del protocolo del estudio <i>Precisión diagnóstica de pruebas rápidas para determinar infección por Covid-19 en Honduras, abril-junio 2020.</i>
Anexo 3.	Lista de 11 marcas de pruebas de diagnóstico rápido (PDR) recibidas para evaluación y sus respectivas características, abril – junio 2020.
Anexo 4.	Registro de la utilización de las diferentes marcas de PDR de acuerdo al tipo de muestra y al grupo incluido en esta evaluación (sueros conocidos y personal de salud).
Anexo 5.	Cronología de la realización del estudio Precisión Diagnóstica de una Prueba Rápida para determinar infección por Covid-19 en Honduras, abril-junio 2020.
Anexo 6.	Presupuesto ejecutado del estudio Precisión diagnóstica de pruebas rápidas para determinar infección por Covid-19 en Honduras, abril-junio 2020.
Anexo 7.	Evaluación de la concordancia de lectura de los resultados de las PDR Tegucigalpa, Abril – Junio 2020.
Anexo 8.	Resultados de anticuerpos, personal de salud de hospital sin resultados de PCR-TR, Tegucigalpa, junio 2020, n= 17.

Anexo 1. Listado de integrantes del equipo de estudio y personal de trabajo de campo, abril – junio 2020.

Equipo del estudio

NOMBRE	INSTITUCION
Dra. Jackeline Alger	Plataforma Todos Contra el COVID-19
Dr. Tito Alvarado	
Ing. Arturo Corrales	
Dra. Ivette Lorenzana	
Dr. Fausto Muñoz	
Dra. Elsa Palou	
Dr. Manuel Sierra	
Dra. Lysien Zambrano	

Personal de trabajo de campo


Coordinación: Jackeline Alger, MD, PhD

Información contacto: jackelinealger@gmail.com


NOMBRE	FORMACION PROFESIONAL / TECNICA
Dr. Jorge A. García	Microbiólogo y Químico Clínico, Master en Epidemiología
Tec. Lab. Clin. Wendy J. López	Técnico en Laboratorio Clínico
Aux. Enf. Liliam García	Auxiliar en Enfermería
Aux. Enf. Sendy Cáceres	Auxiliar en Enfermería
MGT Ovidio Padilla	Máster en Gestión de Tecnologías de Información
Dr. Albert Estrada	Médico General
Dra. Lindsay Borjas	Microbiólogo y Químico Clínico, Master en Inmunología

Anexo 2. Aprobación Ética del Protocolo *Precisión diagnóstica de pruebas rápidas para determinar infección por Covid-19 en Honduras, abril-junio 2020.*

Aprobación original, 22-4-2020



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
HONDURAS
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
BIOMEDICA CEIB



CONFIDENCIAL
CONSTANCIA

Por este medio El Comité de Ética en Investigación Biomédica (CEIB), de la Facultad de Ciencias Médicas con Registro N° IRB 00003070, hace **CONSTAR** que el:

Proyecto de investigación: Precisión Diagnóstica de una Prueba Rápida para determinar infección por Covid-19 en Honduras, Abril – Junio 2020.

Presentado por: Manuel Sierra, Elsa Palou, Fausto Muñoz, Lysien Zambrano, Tito Alvarado, Arturo Corrales, Jackeline Alger, Diana Varela, Wendy Moncada, Alcides Martínez, Jonatan Ochoa, Ángel Díaz, Ivette Lorenzana.


Institución (es): Plataforma Todos Contra el COVID-19, Hospital Escuela Universitario, Instituto Nacional Cardiopulmonar, Cruz Roja Hondureña, Secretaría de Salud de Honduras, Laboratorio Centro Médico, Agencia de Regulación Sanitaria (ARSA)

Fue sometido a un proceso de revisión y análisis mediante **“Modalidad en Pleno”** por miembros del comité, quedando dicho protocolo en calidad de:


APROBADO
(Número 009-2020)

Conforme a las Normas Éticas Nacionales e Internacionales vigentes,

Para los fines que al interesado(a) convenga se extiende la presente a los **22** días del mes de **abril** del **2020**



Secretaría CEIB



Aprobado por 1 año del 22 abril 2020

Aprobación de enmienda para analizar sueros negativos, Proyecto ZIPH, 27-4-2020



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE HONDURAS
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CEIB



CONFIDENCIAL
CONSTANCIA

Por este medio el Comité de Ética en Investigación Biomédica (CEIB), de la Facultad de Ciencias Médicas, con **Registro N° IRB 00003070** hace **CONSTAR** que:

El proyecto de investigación: Infección por virus Zika en mujeres embarazadas en Honduras (Estudio ZIPH)

Presentado por: Pierre Buekens, Fernando Althabe

Investigador Principal Honduras: Dra. Jackeline Alger, Dra. Karla Rosales, Dr. Jorge Largaespada, Dra. Carolina Bustillo, Dr. Concepción Zúniga, Dra. Ivette Lorenzana, Dr. Carlos Matta

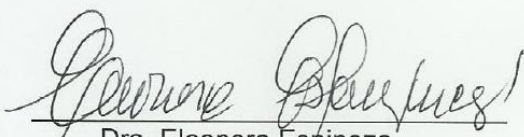
Institución (es): Universidad de Tulane, Instituto de efectividad Clínica Sanitaria Buenos Aires Argentina, Instituto de enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal, Tegucigalpa Honduras.

Fue sometido a un proceso de revisión y análisis, la solicitud de la primera enmienda (se agregó un nuevo Objetivo, la utilización de una selección de muestras para realizar pruebas serológicas, la recolección de fotografías de las pruebas de diagnóstico rápido realizadas) al protocolo que fue aprobado el 14 de junio 2016 (No.079-2016) quedando:

APROBADO

Conforme a las normas Éticas Nacionales e Internacionales Vigentes.

Para los fines que al interesado (a) convenga se le extiende la presente a los **27** días del mes de **abril 2020**.


Dra. Eleonora Espinoza
Secretaría CEIB-FCM



Aprobación de enmienda para incluir análisis de sueros positivos, 26-5-2020



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE HONDURAS
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CEIB



**CONFIDENCIAL
CONSTANCIA**

Por este medio el Comité de Ética en Investigación Biomédica (CEIB), de la Facultad de Ciencias Médicas, con **Registro N° IRB 00003070** hace **CONSTAR** que:

El proyecto de investigación: Precisión Diagnóstica de una prueba rápida para determinar infección por Covid-19 en Honduras, Abril – Junio 2020.

Investigadores: Dr. Manuel Sierra, Dra. Lysien Zambrano, Dra. Jackeline Alger, Dra. Elsa Palau, Dr. Tito Alvarado, Dr. Fausto Muñoz, Dra. Diana Varela, Dra. Wendy Moncada, Dr. Alcides Martínez, Dr. Jonatan Ochoa, Dr. Ángel Díaz, Dra. Ivette Lorenzana.

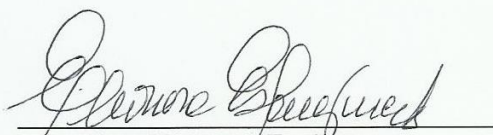
Institución (es): Plataforma todos contra el Covid 19, Hospital Escuela Universitario, Instituto Nacional Cardiopulmonar, Dirección de Redes Integradas de Salud, Secretaría de Salud, Laboratorio Centro Médico, Agencia de Regulación Sanitaria (ARSA)

Fue sometido a un proceso de revisión y análisis, la solicitud de la **primera enmienda** (Se realizará en un solo Hospital HEU, validación de pruebas con muestras de suero conocidas y caracterizadas como negativas y como positivas por Covid19) al protocolo que fue aprobado el 22 de abril 2020 (No.009-2020) quedando:

APROBADO

Conforme a las normas Éticas Nacionales e Internacionales Vigentes.

Para los fines que al interesado (a) convenga se le extiende la presente a los **26** días del mes de **mayo 2020**.


Dra. Eleonora Espinoza
Secretaría CEIB-FCM



Anexo 3. Registro de la utilización de las diferentes marcas de PDR de acuerdo al tipo de muestra y al grupo incluido en esta evaluación (sueros conocidos y personal de salud).

Cuadro 3A. Pruebas de Diagnóstico Rápido (PDR) de acuerdo con su marca y al tipo de muestras clínicas testeadas, abril – junio 2020.

TIPOS DE MUESTRAS CLÍNICAS TESTEADAS	MARCA DE PDR									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sueros negativos	x	x	x	x	x	--	x	x	x	--
Sueros positivos	x	x	x	x	x	--	x	x	x	--
Sangre total/suero de Personal de Salud	x	--	--	--	x	x	x	x	x	x

-- No utilizada para testeo con ese tipo de muestra clínica.

Cuadro 3B. Descripción de la utilización de cada una de las marcas de PDR (entre parentesis la fecha de la utilización).

PDR	NUMERO DE PRUEBAS UTILIZADAS DE ACUERDO A LA MUESTRA EVALUADA							
	A	B	C	D	E	F	G	H
PDR1	0	42	50	8	0	0	100	100
PDR2	120	0	40	0	0	2	162	160
PDR3	0	42	50	8	0	0	100	100
PDR4	90	0	10	0	0	0	100	100
PDR5	80	0	10+50	0	1	9	150	141
PDR6	0	0	0	97	2	0	100	100
PDR7	0	10	34	54	0	0	98	98
PDR8	90	10	50	103	4	0	257	257
PDR9	0	50	50	95	5	0	200	200
PDR10	0	0	0	75	0	0	75	75

A= Estudio especificidad (abril – mayo 2020); B=Testeo de sueros negativos (mayo – junio 2020); C= Testeo de Sueros positivos (mayo – junio 2020); D= Testeo de muestras de personal de salud; E=Testeo del personal de estudio (inicio como prueba piloto, final como control); F= Pruebas remanentes (retornadas 1-07-2020); G= Conteo total; H= Conteo de dispositivos usados (retornadas 1-07-2020).

Anexo 4. Lista de 11 marcas de pruebas de diagnóstico rápido (PDR) recibidas para evaluación con su respectivo Código, Nombre, Fabricante, Proveedor, Cantidad recibida, Fecha de recepción y Mecanismo de entrega, Plataforma Todos Contra el COVID-19, abril – junio 2020.

PDR	NOMBRE	FABRICANTE	PROVEEDOR*	CANTIDAD	FECHA	MECANISMO ENTREGA
PDR1	Biomedica One Step Test Device	Changchun Wancheng Bio Electron Co., Ltd., Changchun City, Jilin Province, China	BIOMEDICA S.A. DE C.V.	100	14/4/2020	ARSA
PDR2	SARS-CoV-2 IgM/IgG antibody Test	Qingdao Hightop Biotech Co., Ltd., Qingdao City, Shandong Province, China	DROGUERIA Y FARMACIAS DEL AHORRO, S.A.	120	14/4/2020	ARSA
				42	10/6/2020	Proveedor
PDR3	Insta Test 2019-nCoV IgG/IgM Rapid Card	Cortez Diagnostics Inc., California, USA	ANALITICA HONDUREÑA, S. DE R.L. DE C.V.	100	14/4/2020	ARSA
PDR4	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette	Zhejiang Orient Gene Biotech, Huzhou, Zhejiang, China	HEALTHCARE PRODUCTS CENTROAMERICA S. DE R.L.	100	14/4/2020	ARSA
PDR5	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Kit	Nantong Egens Biotechnology Co. Ltd., People's Republic of China	CORPORACION INDUSTRIAL FARMACEUTICA S.A DE C.V. (CORINFAR)	100	14/4/2020	ARSA
				50	16/6/2020	Proveedor
PDR6	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Kit	Changchun Wancheng Bio Electron Co., Ltd., Changchun City, Jilin Province, China	HONDURAS TECHNOLOGY S.A. DE C.V.	100	16/4/2020	ARSA
PDR7	Prueba Rápida Anticuerpos IgG/IgM COVID-19	Nantong Egens Biotechnology Co. Ltd., People's Republic of China	DROGUERÍA BENPHARMA S DE R.L. DE C.V.	100	30/4/2020	ARSA
PDR8	Standard Q COVID-19 IgM/IgG Duo	SD Biosensor Republic of Korea	Diagnostico LIDSA	200	8/5/2020	Diagnostico LIDSA
			GRUPO DEWARE, S.A.	60	13/5/2020	ARSA
PDR9	COVID-19 IgM/IgG Antibody Test	Artron Laboratories Inc. Canada	BENPHARMA	200	11/5/2020	BENPHARMA
PDR10	SARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Qualitative Test	Xiamen Biotime Biotechnology Company	Sin documentacion	75	10/6/2020	Sin documentacion
PDR11	SARS-CoV-2 IgM and IgG Antibody Assay	Zybio Inc.	Sin documentacion	10	16/6/2020	Sin documentacion

*Fuente información: ARSA, 27/05/2020; Registros Plataforma.

PLA

Cuadro 4A. Lista de Pruebas de Diagnóstico Rápido (PDR) de acuerdo a su fabricante y armonización para fines de análisis de los resultados de la evaluación, abril – junio 2020.

CODIGO DE PDR		FABRICANTE	PROVEEDOR
Original	Final (análisis)		
PDR1	PDR1	Changchun Wancheng Bio Electron Co., Ltd., Changchun City, Jilin Province, China	BIOMEDICA S.A. DE C.V.
PDR6			HONDURAS TECHNOLOGY S.A. DE C.V.
PDR2	PDR2	Qingdao Hightop Biotech Co., Ltd., Qingdao City, Shandong Province, China	DROGUERIA Y FARMACIAS DEL AHORRO, S.A.
PDR3	PDR3	Cortez Diagnostics Inc., California, USA	ANALITICA HONDUREÑA, S. DE R.L. DE C.V.
PDR4	PDR4	Zhejiang Orient Gene Biotech, Huzhou, Zhejiang, China	HEALTHCARE PRODUCTS CENTROAMERICA S. DE R.L.
PDR5	PDR5	Nantong Egens Biotechnology Co. Ltd., People's Republic of China	CORPORACION INDUSTRIAL FARMACEUTICA S.A DE C.V. (CORINFAR)
PDR7			DROGUERÍA BENPHARMA S DE R.L. DE C.V.
PDR8	PDR6	SD Biosensor Republic of Korea	Diagnostico LIDSA GRUPO DEWARE, S.A.
PDR9	PDR7	Artron Laboratories Inc. Canada	DROGUERÍA BENPHARMA S DE R.L. DE C.V.
PDR10	PDR8	Xiamen Biotime Biotechnology Company	Sin documentación

Anexo 5. Cronología de la realización del estudio Precisión Diagnóstica de una Prueba Rápida para determinar infección por Covid-19 en Honduras, abril-junio 2020.

FECHA, 2020	ACTIVIDAD
ACTIVIDADES GENERALES	
Marzo 25 – Mayo 25	Se completa protocolo. Aprobaciones éticas del protocolo Precisión Diagnóstica de una Prueba Rápida para determinar infección por Covid-19 en Honduras, abril-junio 2020.(ver detalle en Anexo 2)
Abril 14 – Junio16	Recepción de marcas de PDR (ver detalle en Anexo 3)
Julio 01	Entrega de dispositivos utilizados de cada una de las 10 marcas de PDR y de las PDR remanentes. Entrega de USB con imágenes de cada una de las PDR testeadas.
TESTEO DE MUESTRAS (ver detalle en Anexo 4)	
Abril 29 – Mayo 9	Se completó testeo de sueros año 2018.
Mayo 10-14	Se completó evaluación externa de lectura de resultados de PDR.
Mayo 15-23	Se completa redacción de artículo y se somete a la revista Maternal and Child Health Journal
Abril 20 – Mayo 5	Preparación logística de estudio personal de salud
Mayo 6 - 18	Se completa registro de participantes y toma de muestras estudio personal de salud
Mayo 13	Recepción de sueros de casos positivos confirmados por diagnóstico molecular en IHSS San Pedro Sula
Mayo 15 – Junio 16	Seguimiento a resultados de PCR de personal de salud
Mayo 13 – Junio 16	Se completa testeo de sueros negativos, sueros positivos y sueros de personal de salud
PROCESO DE EVALUACION EXTERNA DE LA LECTURA DE RESULTADOS (ver detalle en Anexo 5)	
Junio 10 – 11	Identificación de dos evaluadores externos. Se compartió la metodología utilizada anteriormente (https://www.researchsquare.com/article/rs-34571/v1)
Junio 11	Creación del sitio web para hospedar la información de las imágenes
Junio 11-15	Organización del sitio web con 10 carpetas, una para cada PDR.
Junio 15	Capacitación de los dos evaluadores externos en la lectura de resultados de pruebas rápidas COVID-19 con información teórica y práctica. Reunión Zoom, presentación Power Point.

Junio 16	Se llevó a cabo la capacitación del tercer evaluador externo en la lectura de resultado de pruebas rápidas COVID-19 con información teórica y práctica. Reunión Zoom, presentación Power Point.
Junio 17	Sitio web completo y organizado con imágenes separadas por PDR carpetas, 10 carpetas en total. Se compartió archivo Excel para registro de la información.
Junio 17-18	Los dos evaluadores externos completaron el proceso de lectura y registro de cada PDR y enviaron el archivo Excel completado.
Junio 19	Se completó el análisis de los resultados discordantes y se preparó el archivo Excel para el tercer evaluador externo. El tercer evaluador externo completó la lectura y registro de la información.
Junio 20	Se completó el análisis de los resultados con la identificación del diagnóstico final de cada PDR. Se armonizó la designación de 10 PDR a 8 PDR para fines de resultados.
PREPARACION DE INFORME FINAL	
Junio 14	Se recibe base de datos personal de salud
Junio 14 - 18	Limpieza de base de datos, registro de resultados de PCR. Se inicia análisis.
Junio 20	Se completa base de datos resultados de PDR por grupos de estudio: sueros conocidos, personal de salud. Diseño de cuadros y análisis.
Junio 17	Informe Final, versión 1
Junio 18	Informe Final, versión 2
Junio 21	Informe Final, versión 3
Junio 22	Informe Final, versión 4
Junio 25	Informe Final, versión 5-7
Junio 27	Informe Final, versión 7A
Junio 28	Informe Final, versión 8
Junio 29	Informe Final, versión 9
Junio 30	Informe Final, versión 9A
Julio 03	Informe Final, versión 10
Julio 05	Informe Final, versión 10A
Julio 06	Informe Final, Versión 11
Julio 07	Informe Final, Versión 12

Anexo 6. Presupuesto ejecutado del estudio Precisión diagnóstica de pruebas rápidas para determinar infección por Covid-19 en Honduras, abril-junio 2020.

Proyecto PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE UNA PRUEBA RÁPIDA PARA DETERMINAR INFECCIÓN POR COVID-19 EN HONDURAS, ABRIL – JUNIO 2020.

Institución Plataforma Todos Contra el COVID-19

Fecha inicio: 4-5-2020 Fecha fin: 29-6-2020

Personal				
Nombre / A ser identificado	Título funcional	Salario Base Lempiras	Tiempo dedicado (semanas)	Total Lempiras
Microbiólogo	Coordinador de sitio de estudio; Toma de muestras clínicas, PCR; centro de datos	23,000.00	8	20,125.00
Tecnico de Laboratorio	Toma de muestras clínicas, PDR; Asistente centro de datos	15,000.00	8	13,125.00
Auxiliar de Enfermería	Asistente centro de datos	10,000.00	3.5	8,750.00
Subtotal				42,000.00
Pruebas de laboratorio				
Pruebas			Costo	
Pruebas de diagnóstico rápido*			-	
Insumos toma muestras PDR**			-	
Prueba PCR***			-	
Insumos toma muestras PCR			-	
Equipo de Protección Personal para 4 personas; 2 para toma de muestras PCR			-	
PDR= Prueba de Diagnostico Rápido, PCR= Prueba molecular; *Obtenidas a traves de ARSA; **Donación Proyecto ZIPH; donacion Laboratorio Nacional Virología; Laboratorio Centro Médico				
Subtotal				
Plataforma Todos contra COVID19				
Plataforma Todos contra COVID19*			-	
*Donación Ingeniería Gerencial				
Subtotal				
Varios				
Insumos oficina, fotocopias*				
Internet / Teléfono / Tablet*				
*Donación Proyecto ZIPH				
Subtotal				
Resumen				
Personal				42,000.00
Otros				-
TOTAL				42,000.00

Anexo 7. Evaluación de la concordancia de lectura de los resultados de las PDR Tegucigalpa, Abril – Junio 2020.

Se presentan tres cuadros de acuerdo con el tipo de muestra evaluada. En la columna Evaluador 1 / Evaluador 2, se presenta el número de muestras en las cuales los dos evaluadores enmascarados concordaron en la lectura del resultado (positivo, negativo, inválido). En la columna Muestras Concordantes E1 y E2, se presenta el número de muestras concordantes con el Evaluador Inicial. El acuerdo entre los evaluadores fue estimado usando la medida estadística kappa cuando la concordancia fue menor a 80%. La medida de concordancia fue clasificada de la siguiente manera: $\kappa < 0$ no hubo acuerdo; $\kappa = 0-0.20$, acuerdo muy bajo; $\kappa = 0.21-0.40$, acuerdo bajo; $\kappa = 0.41-0.60$, acuerdo moderado; $\kappa = 0.61-0.80$, acuerdo bueno, muy bueno; $\kappa = 0.81-1.00$ = acuerdo casi perfecto ((McHugh M. Interrater reliability: the kappa statistic. Biochem Med 2012; 22 (3): 2726-282).

Cuadro 7A. Evaluación de la concordancia en la lectura de los resultados de las diferentes marcas de PDR, sueros negativos, Tegucigalpa, Abril – Junio 2020.

PDR	Evaluador 1 Evaluador 2 (E1, E2)		Muestras evaluadas	Concordancia %	kappa	Evaluador inicial	Muestras concordantes E1 y E2	Concordancia %
	PDR1	38	42	90.5		38	38	100.0
PDR3	40	42	95.2		40	40	100.0	
PDR7	32	36	88.9		32	32	100.0	

Cuadro 7B. Evaluación de la concordancia en la lectura de los resultados de las diferentes marcas de PDR, sueros positivos, Tegucigalpa, Abril – Junio 2020.

PDR	Evaluador 1 Evaluador 2 (E1, E2)		Muestras evaluadas	Concordancia %	kappa	Evaluador inicial	Muestras concordantes E1 y E2	Concordancia %
	PDR1	33	50	66.0	0.5	32	33	97.0
PDR2	37	40	92.5		37	37	100.0	
PDR3	48	50	96.0		45	48	93.8	
PDR4	9	10	90.0		7	9	77.8	
PDR5	42	50	84.0		42	42	100.0	
PDR7	16	34	47.0	0.63	12	16	75.0	
PDR8	42	50	84.0		42	42	100.0	
PDR9	43	50	86.0		43	43	100.0	

Cuadro 7C. Evaluación de la concordancia en la lectura de los resultados de las diferentes marcas de PDR, muestras clínicas del personal de salud hospitalario, Tegucigalpa, Abril – Junio 2020.

	Evaluador 1	Evaluador 2	Muestras	Concordancia		Evaluador	Muestras	Concordancia
	(E1, E2)	evaluadas	%	kappa	inicial	concordantes	E1 y E2	%
PDR6	73	86	84.9		73	73	100.0	
PDR8	93	100	93.0		93	93	100.0	
PDR9	90	92	97.8		90	90	100.0	
PDR10	47	73	64.4	0.232	47	47	100.0	

PLATAFORMA TODOS CONTRA EL COVID-19

Anexo 8. Resultados de anticuerpos, personal de salud de hospital sin resultados de PCR-TR, Tegucigalpa, junio 2020, n= 17.

De 145 participantes, en 17 no se contaba con resultados de PCR-TR ya sea porque no se tomó la muestra o porque el resultado del PCR no estaba disponible para la fecha del cierre del estudio. El testeó dependió de las marcas de PDR disponibles. En dos participantes se detectó IgM. De cinco y cuatro marcas adicionales testeadas en cada muestra respectivamente, se identificó un resultado IgM adicional.

No.	PDR1	PDR3	PDR5	PDR6	PDR7	PDR8
HE060	Negativo	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR
HE063	Negativo	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR
HE064	Negativo	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR
HE071	Negativo	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR
HE072	Negativo	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR
HE025	Negativo	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR
HE028	Negativo	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR
HE035	Negativo	NSR	NSR	Negativo	Negativo	Negativo
HE088	Negativo	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR
HE093	Negativo	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR
HE097	IgM	Negativo	Negativo	IgM	Negativo	Negativo
HE124	NSR	NSR	Negativo	NSR	NSR	NSR
HE142	NSR	NSR	Negativo	NSR	NSR	NSR
HE147	NSR	NSR	Negativo	NSR	NSR	NSR
HE151	NSR	NSR	Negativo	NSR	NSR	NSR
HE160	NSR	NSR	Negativo	NSR	NSR	Negativo
HE168	NSR	Negativo	Negativo	IgM	Negativo	IgM