

# Verificación de conformidad de dispositivos médicos de diagnóstico in vitro manufacturados en Chile para la detección del material genético de SARS-CoV-2 desde muestras de hisopado nasofaríngeo

Verification of conformity of in vitro diagnostic medical devices manufactured in Chile for the detection of SARS-CoV-2 genetic material from nasopharyngeal swab samples

✉ Daniel F. Escobar<sup>1</sup>, Díaz-Dinamarca<sup>1</sup>, Ricardo Manzo<sup>1</sup>, Rodrigo Puentes<sup>2</sup>, Gonzalo Marambio<sup>3</sup>, Daniel A. Soto<sup>1</sup>, María Cecilia López<sup>3</sup>, Janepsy Díaz<sup>2</sup>, Abel Vásquez<sup>1</sup>.

✍ 1 Sección de Biotecnología. Subdepartamento Innovación, Desarrollo, Transferencia Tecnológica y ETESA. Departamento Agencia Nacional de Dispositivos, Innovación y Desarrollo, Instituto de Salud Pública de Chile; 2 Departamento Agencia Nacional de Dispositivos, Innovación y Desarrollo, Instituto de Salud Pública de Chile; 3 Subdepartamento Autorización y Registro de Dispositivos Médicos, Instituto de Salud Pública de Chile.

✉ Autor para correspondencia: Abel E. Vásquez. [avasquez@ispch.cl](mailto:avasquez@ispch.cl)

## RESUMEN

La pandemia por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que causa la enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19), trajo consigo grandes exigencias a nivel científico; una de ellas es la oportuna detección de pacientes contagiados. En este contexto, los dispositivos médicos de diagnóstico in vitro (IVD, en sus siglas en inglés) han constituido una alternativa esencial en el manejo y control de la pandemia en todo el mundo, por su sensibilidad, especificidad, y alto rendimiento en el número de muestras analizadas. Gran parte de estos kits de uso diagnóstico fueron autorizados para uso de emergencia por agencias regulatorias, basando esta autorización en la revisión documental de los informes de validación de cada dispositivo. En ese sentido, la realización de una verificación de conformidad constituye una importante herramienta para evaluar los dispositivos médicos IVD que están siendo utilizados para la detección de pacientes con COVID-19. En este estudio se presentan los resultados de verificación de conformidad realizadas en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) de 5 dispositivos médicos IVD con fundamento genético y de fabricación nacional: 3 basados en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR, en sus siglas en inglés) en tiempo real y 2 basados en la técnica de amplificación isotérmica mediada por bucle con transcripción reversa (RT-LAMP, en sus siglas en inglés). De los dispositivos médicos IVD evaluados, un 80% (4/5) fueron verificados en conformidad y un 20% (1/5) fue rechazado por no cumplir con los criterios de aceptabilidad en términos de sensibilidad y especificidad. Estos resultados preliminares demuestran que el protocolo de verificación de conformidad implementado en el ISP permite identificar los dispositivos médicos IVD que cumplen con lo declarado por el fabricante de aquellos que no cumplen y terminan siendo rechazados.

## ABSTRACT

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic, which causes the coronavirus disease 2019 (COVID-19), brought great demands at the scientific level; one of them is the timely detection of infected patients. In this context, in vitro diagnostic (IVD) medical devices have constituted an essential alternative in the management and control of the pandemic worldwide, due to their sensitivity, specificity, and high performance in the number of samples analyzed. Most of these diagnostic use kits were authorized for emergency use by regulatory agencies, basing this authorization on the documentary review of the validation reports of each device. In that way, conducting a compliance check is an important tool for evaluating IVD medical devices that are being used for the detection of patients with COVID-19. This study presents the results of the compliance verification carried out at the Public Health Institute of Chile (ISP) of 5 IVD medical devices with a genetic basis and of national manufacture: 3 based real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and 2 based on reverse transcriptional loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). Of the IVD medical devices evaluated, 80% (4/5) were verified in compliance and 20% (1/5) were rejected for not meeting the acceptability criteria in terms of sensitivity and specificity. These preliminary results show that the compliance verification protocol implemented in the ISP allows identifying IVD medical devices that comply with the manufacturer's declaration from those that do not comply and end up being rejected.



## Palabras Claves:

Dispositivos médicos; SARS-CoV-2; diagnóstico in vitro; Verificación de Conformidad.

## Keywords:

Medical Devices; SARS-CoV-2; in vitro Diagnostic; Verification of Conformity.



Copyright © 2020. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de la *Creative Commons Attribution License (CC BY)*. El uso, distribución o reproducción en otros foros esta permitido, siempre que el/los Autor/es y el/los dueño/s de los derechos de autor sean acreditados y que la publicación original sea citada, en concordancia con la práctica académica aceptada. No usar, distribuir o reproducir si no se cumplen con estos términos.

**Conflicto de interés.** El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

**Financiamiento.** La elaboración de este estudio no contó con fuentes de financiación específicas.

## INTRODUCCIÓN

Un dispositivo médico es cualquier instrumento, aparato, implemento, máquina, aparato, implante, reactivo para uso in vitro, software, material u otro similar o relacionado artículo, destinado por el fabricante a ser utilizado, solo o en combinación, para seres humanos, para uno o más de los fines médicos específicos de: diagnóstico, prevención, seguimiento, tratamiento o alivio de enfermedades; diagnóstico, seguimiento, tratamiento, alivio o compensación por una lesión; investigación, sustitución, modificación o apoyo de la anatomía o de un proceso fisiológico; apoyar o sostener la vida; control de la concepción; desinfección de productos sanitarios; suministro de información mediante examen in vitro de muestras derivadas del cuerpo humano y que no logra su acción principal prevista por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, en o sobre el cuerpo humano, pero que puede ser asistido en su función prevista por dichos medios (1). Además, en algunas jurisdicciones es posible encontrar productos que son considerados dispositivos médicos y en otras no, que incluyen; sustancias desinfectantes, ayudas para personas con discapacidad, dispositivos que incorporan tejidos animales y/o humanos, dispositivos para tecnologías de fecundación in vitro o reproducción asistida (2).

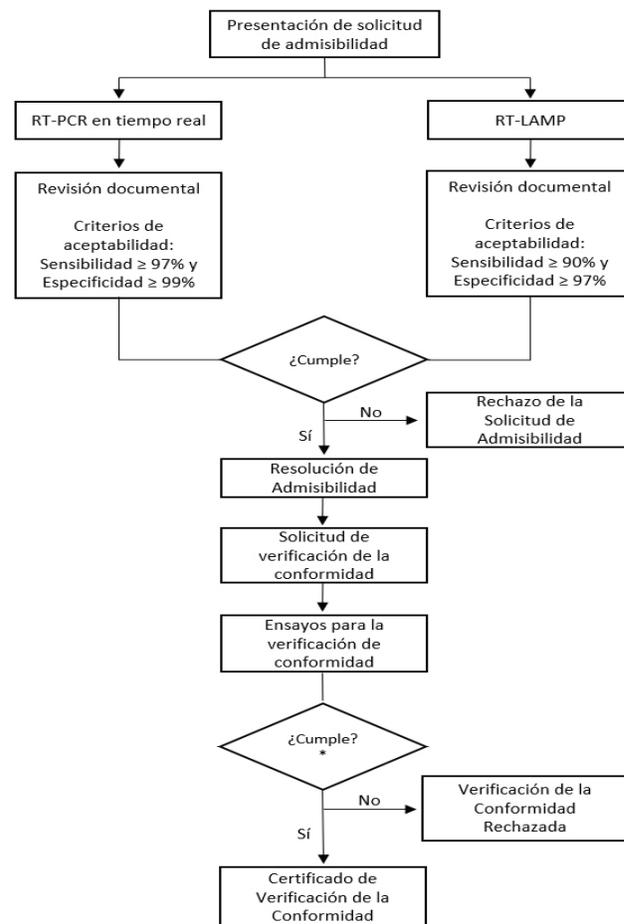
Los dispositivos médicos son una amplia gama de productos con múltiples usos en la salud humana, dentro de los cuales se encuentran aquellos con uso previsto para el diagnóstico in vitro de enfermedades, incluyendo aquellas de origen infeccioso. Estos dispositivos médicos de diagnóstico in vitro (IVD, en sus siglas en inglés), son aquellos reactivos, instrumentos y sistemas destinados a ser utilizados en el diagnóstico de enfermedades u otras afecciones, incluida la determinación del estado de salud, con el fin de curar, mitigar, tratar o prevenir enfermedades o sus secuelas. Dichos productos están destinados a ser utilizados en la recolección, preparación y examen de muestras tomadas del cuerpo humano (3).

Durante el manejo de la pandemia causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, en sus siglas en inglés), los dispositivos médicos han sido ampliamente utilizados; desde las mascarillas desechables utilizadas por la población hasta los dispositivos de uso clínico y aquellos utilizados para el diagnóstico in vitro de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (4-7). La rapidez requerida ante la emergencia permitió que múltiples dispositivos médicos IVD fueran autorizados para el uso de emergencia, a través de la entrega de documentación de respaldo de la validación de los dispositivos a las agencias reguladoras, como una medida de agilizar la disponibilidad de insumos para el control de la pandemia (8,9).

En nuestro país, el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) dispuso de la prestación Verificación de la Conformidad Test COVID-19, con la finalidad de verificar en conformidad el uso previsto de los dispositivos médicos IVD para COVID-19, abarcando dispositivos de detección de antígenos específicos del virus y dispositivos que detectan el material genético de SARS-CoV-2.

## METODOLOGÍA

En este estudio de tipo descriptivo, se incluyeron los requerimientos de verificación de conformidad ingresadas durante el año 2021, que hayan cumplido con los criterios de ingreso: i) haber aprobado la etapa de admisibilidad en el Subdepartamento Autorización y Registro de Dispositivos Médicos, del ISP (10); ii) usar un fundamento genético para detección de SARS-CoV-2; iii) utilizar ARN purificado desde muestras de hisopado nasofaríngeo (HNF) como templado.



**Figura 1.**

Diagrama de flujo del procedimiento de ingreso y resolución de verificación de conformidad de dispositivos médicos IVD con fundamento genético. \*Los criterios de aceptabilidad, en términos de sensibilidad y especificidad, utilizados para evaluar conformidad

en la fase analítica corresponden a los mismos utilizados en la fase de admisibilidad. Para fines de este estudio y la construcción de este diagrama, se consideraron solo los criterios de aceptabilidad a aquellos referidos a parámetros diagnósticos, como sensibilidad y especificidad.

Cada solicitud que ingresada al ISP para la realización de estudio de verificación de conformidad es voluntaria a la fecha de esta publicación y debe ser presentada por el representante fabricante o representante legal de la marca (Figura 1)

## CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

A partir de los informes de validación de cada metodología ingresada, se calculó el tamaño muestral (muestras verdaderas positivas y verdaderas negativas) para la verificación de conformidad, de acuerdo a reportes previos de Banoo y cols., 2010 y Zhou y cols., 2011 (11,12). Considerando que la sensibilidad o especificidad de un test de diagnóstico es una proporción, se utilizó la fórmula contenida en la Figura 2 para determinar el tamaño de muestral. Dónde: Z, es el percentil de la función de distribución Gaussiana (Normal (0,1));  $\alpha$ , es la probabilidad que el intervalo de confianza no contenga al parámetro; P, es la proporción (en este caso la sensibilidad o especificidad reportada por el fabricante); d, es el error máximo admisible o error de tolerancia para la estimación del parámetro. Para la estimación de la proporción, se consideró una confianza del 95% y un error máximo admisible correspondiente a un 10%. Al reemplazar los valores de percentil y error máximo admisible en la Figura 2A, se obtiene la ecuación final (Figura 2B).

$$A \quad n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 * P * (1 - P)}{d^2} \quad B \quad n = \frac{1,96^2 * P * (1 - P)}{0,1^2}$$

**Figura 2**

Ecuación para determinar el tamaño muestral en ensayos destinados a la verificación de conformidad de una metodología validada (A).

**Tabla 1.**

Dispositivos médicos de diagnóstico in vitro para COVID-19 sometidos a verificación de conformidad

Código ID	Fundamento técnico	Origen	Nº muestras analizadas		Sensibilidad		Especificidad		Resolución de la solicitud
			Positivas	Negativas	%	IC [%]	%	IC [%]	
DM-IVD-1	RT-PCR en tiempo real	Nacional	18	18	100*	79,41-100,00	100	81,47-100,00	Aceptada
DM-IVD-2	RT-PCR en tiempo real	Nacional	50	50	100	92,89-100,00	100	92,89-100,00	Aceptada
DM-IVD-3	RT-LAMP	Nacional	18	18	100	81,47-100,00	100	81,47-100,00	Aceptada
DM-IVD-4	RT-LAMP	Nacional	58	50	98,28	90,76-99,96	60	45,17-73,59	Rechazada
DM-IVD-5	RT-PCR en tiempo real	Nacional	18	18	100**	80,49-100,00	100	81,47-100,00	Aceptada

\*Con un valor de positividad del 88,9% y con detección global del 94,4%. \*\*Con un valor de positividad del 94,44% y una detección global del 97,22%. IC: 95% intervalo de confianza.

Ecuación final considerando un 95% de confianza y un error máximo admisible del 10% (B).

## Obtención del panel de muestras

La totalidad de dispositivos médicos IVD testeados (n=5) fueron evaluados con ARN purificado desde muestras de HNF provenientes de pacientes con sospecha de COVID-19. Las muestras, previamente confirmadas como positivas o negativas para SARS-CoV-2 mediante la técnica de referencia de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR, en sus siglas en inglés) en tiempo real, fueron proporcionadas por el Laboratorio de Referencia Nacional en Virus Respiratorios del ISP.

## Procedimiento analítico

Los ensayos e interpretaciones de las técnicas de RT-PCR en tiempo real y amplificación isotérmica mediada por bucle con transcripción reversa (RT-LAMP, en sus siglas en inglés) resultados fueron ejecutados siguiendo las instrucciones del fabricante, sin realizar modificaciones o adecuaciones.

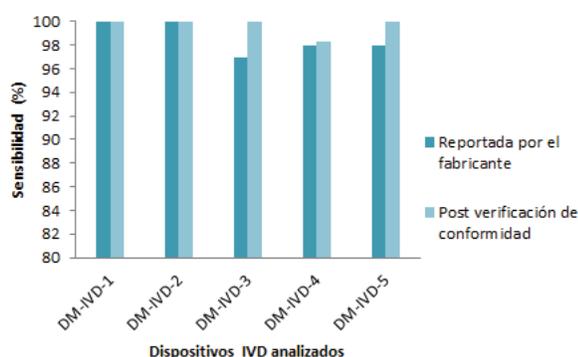
## Análisis estadístico

Se utilizó el software MedCalc ([https://www.medcalc.org/calc/diagnostic\\_test.php](https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php)) para calcular los parámetros diagnósticos de sensibilidad y especificidad a partir de los datos obtenidos (13). Para efectos de cálculos de sensibilidad y especificidad, solo se consideraron los resultados categorizados como Positivos y Negativos. Adicionalmente, a las verificaciones que arrojaron resultados No Concluyentes, según criterios establecidos por el fabricante, se calcularon los parámetros de índice de detectables positivos e índice de detectables global (14,15).

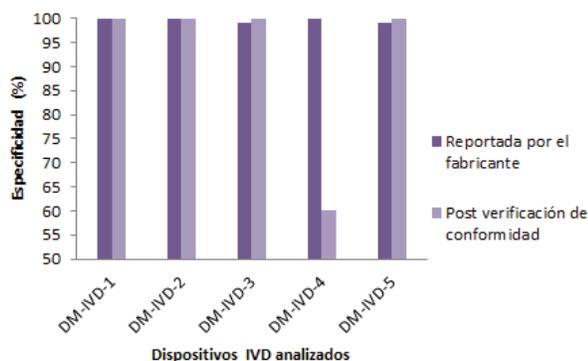
## RESULTADOS

Durante el periodo entre febrero y abril de 2021, se

analizaron 5 solicitudes de evaluación de dispositivos médicos IVD con fundamento genético para la detección de SARS-CoV-2; 3 basados en RT-PCR en tiempo real y 2 basados en RT-LAMP (Tabla 1). Un 80% (n=4) de las solicitudes ingresadas fueron aprobadas y un 20% (n=1) fue rechazada a partir de los resultados obtenidos en la verificación de conformidad en términos de sensibilidad y especificidad (Tabla 1). La sensibilidad declarada por el fabricante de cada dispositivo versus la sensibilidad resultante posterior a la verificación de conformidad, fue para cada dispositivo médico IVD analizado la siguiente; DM-IVD-1: [100%; 100%]; DM-IVD-2: [100%; 100%]; DM-IVD-3: [97%; 100%]; DM-IVD-4: [98%; 98,28%]; DM-IVD-5: [98%; 100%] (Figura 3). Por otro lado, la especificidad declarada por el fabricante de cada dispositivo versus la sensibilidad resultante posterior a la verificación de conformidad, fue para cada dispositivo médico IVD analizado la siguiente; DM-IVD-1: [100%; 100%]; DM-IVD-2: [100%; 100%]; DM-IVD-3: [99%; 100%]; DM-IVD-4: 100%; 60%]; DM-IVD-5: [99%; 100%] (Figura 4).



**Figura 3**  
 Diferencias porcentuales entre la sensibilidad declarada por el fabricante para cada dispositivo médico IVD versus sensibilidad calculada con los resultados obtenidos de la verificación de conformidad.



**Figura 4**  
 Diferencias porcentuales entre la especificidad declarada por el fabricante para cada dispositivo médico IVD versus especificidad calculada con los resultados obtenidos de la verificación de

conformidad.

## DISCUSIÓN

Los dispositivos médicos IVD basados en la amplificación de ácidos nucleicos cuyo uso previsto es la detección de secuencias genéticas específicas de SARS-CoV-2, han sido un gran aporte en la detección temprana, masiva y confiable de pacientes con COVID-19. Lo que ha permitido a las autoridades de cada país, la individualización de cada persona contagiada para ejercer sobre ellas las distintas medidas de contención y mitigación para controlar la propagación del virus.

Durante los primeros seis meses de implementación, se realizaron 5 verificaciones de conformidad de dispositivos IVD con fundamento genético en el ISP; todos de fabricación nacional (Tabla 1). De la totalidad evaluada, 4 fueron aprobadas en conformidad, luego de haber demostrado que los resultados de sensibilidad y especificidad estaban dentro del intervalo de confianza declarado por el fabricante en su informe de validación; 3 RT-PCR en tiempo real y RT-LAMP de detección colorimétrica. El dispositivo IVD que fue rechazado, correspondió a un RT-LAMP de detección por fluorescencia, el cual resultó con un 60% especificidad, lo que estaba muy por debajo de lo declarado por el fabricante (100%) (Figura 4). En términos de sensibilidad, los 5 dispositivos evaluados resultaron con valores iguales o superiores al declarado por el fabricante (Figura 3).

Los dispositivos DM-IVD-1 y DM-IVD-5, presentaron resultados No Concluyentes en los paneles de muestras verdaderas positivas (DM-IVD-1: 2 resultados No Concluyentes; y DM-IVD-5: 1 resultado No Concluyente), lo que determinó que estas fueran retiradas del cálculo para determinar la sensibilidad. Para ambos, se determinaron los parámetros de índice de detectables positivos e índice de detectables global; DM-IVD-1: 88,9% de índice de detectables positivos y 94,4% de índice de detectables global; y DM-IVD-5: 94,44% de índice de detectables positivos y 97,22% de índice de detectables global. El índice de detectables positivos corresponde al porcentaje de muestras identificadas como positivas a través del dispositivo médico IVD evaluado, respecto del total de muestras positivas según la técnica de referencia. Mientras que el parámetro índice de detectables global, corresponde al porcentaje de muestra correctamente identificadas como positivas y negativas a través del dispositivo médico IVD evaluado, respecto del universo de muestras positivas y negativas según la técnica de referencia (14,15). Estos parámetros permitieron visualizar y evidenciar que, si bien en ambos casos (DM-IVD-1 y DM-IVD-5) la sensibilidad obtenida en la verificación de conformidad fue de un 100%, hubo muestras que no pudieron ser correctamente identificadas como positivas. Lo que en la práctica significaría una repetición del ensayo y/o de la toma de muestra. Esto

último es relevante en un contexto donde las repeticiones de análisis o toma de muestra conllevan a una extensión del periodo de espera para el correcto diagnóstico de los pacientes y la toma de decisiones clínicas y epidemiológicas sobre los mismos.

La evidencia preliminar expuesta sugiere que la realización de una verificación de conformidad aporta evidencia objetiva de los dispositivos médicos IVD que están siendo comercializados en Chile, permitiendo comparar en término de parámetros diagnósticos el cumplimiento del uso previsto.

Finalmente, la prestación de verificación de conformidad de dispositivos médicos IVD manufacturados en Chile realizada por el ISP, da garantía de calidad de los test y permite a la industria nacional, un respaldo de la autoridad de salud que podría ser utilizada para la exportación de estos productos desarrollados en el país.

## RECONOCIMIENTOS

Los autores de este estudio queremos agradecer a todo el personal del Laboratorio de Referencia Nacional de Virus Respiratorios, perteneciente al Subdepartamento de Virología del Instituto de Salud Pública de Chile, por su importante colaboración a través de aportación de muestras que fueron utilizadas en cada uno de los estudios de verificación de conformidad.

## FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue financiado por el Instituto de Salud Pública de Chile.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO global model regulatory framework for medical devices including in vitro diagnostic medical devices [Internet]. 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255177>
2. Global Harmonization Task Force. Definition of the terms "medical device" and "in vitro diagnostic (IVD) medical device" [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n071-2012-definition-of-terms-120516.pdf>
3. United States Food and Drug Administration. Overview of IVD Regulation [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/ivd-regulatory-assistance/overview-ivd-regulation#1>.
4. Ippolito M, Vitale F, Accurso G, Iozzo P, Gregoretto C, Giarratano A, et al. Medical masks and Respirators for the Protection of Healthcare Workers from SARS-CoV-2 and other viruses. *Pulmonology* [Internet]. 2020 Jul;26(4):204–12. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S253104372030088X>
5. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020 Sep;41(3):483–99. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648320303187>
6. Worby CJ, Chang H-H. Face mask use in the general population and optimal resource allocation during the COVID-19 pandemic. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 13;11(1):4049. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41467-020-17922-x>
7. Lieberman JA, Pepper G, Naccache SN, Huang M-L, Jerome KR, Greninger AL. Comparison of Commercially Available and Laboratory-Developed Assays for In Vitro Detection of SARS-CoV-2 in Clinical Laboratories. McAdam AJ, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020 Jul 23;58(8). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00821-20>
8. Mitchell SL, St. George K, Rhoads DD, Butler-Wu SM, Dharmarha V, McNult P, et al. Understanding, Verifying, and Implementing Emergency Use Authorization Molecular Diagnostics for the Detection of SARS-CoV-2 RNA. McAdam AJ, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020 Jul 23;58(8). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00796-20>
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Emergency Use Authorization [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>
10. Instituto de Salud Pública de Chile. Protocolo Verificación de la Conformidad de Kits de Diagnóstico in vitro de Detección del Virus SARS-CoV-2 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/ProtocoloVerificacionKits-1112020A.pdf>
11. Banoo S, Bell D, Bossuyt P, Herring A, Mabey D, Poole F, et al. TDR Diagnostics Evaluation Expert Panel: Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: general principles. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2010;8(12 Suppl):S17-29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21548184>
12. Zhou X-H, Obuchowski NA, McClish DK. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine* [Internet]. 2nd Editio. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011. 592 p. (Wiley Series in Probability and Statistics). Disponible en: <https://www.wiley.com/en-us/>
13. Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Plabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Front Public Heal* [Internet]. 2017 Nov 20;5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2017.00307/full>
14. Shinkins B, Thompson M, Mallett S, Perera R. Diagnostic accuracy studies: how to report and analyse inconclusive test results. *BMJ* [Internet]. 2013 May 16;346(may16 2):f2778–f2778. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.f2778>
15. Simel DL, Feussner JR, Delong ER, Matchar DB. Intermediate, Indeterminate, and Uninterpretable Diagnostic Test Results. *Med Decis Mak* [Internet]. 1987 Jun 2;7(2):107–14. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X8700700208>