

Evaluación del desempeño de tres pruebas rápidas para el diagnóstico de infección por VIH en adultos

Marzo de 2014



**Unidad de Gestión del Proyecto del Fondo Mundial para el SIDA
Departamento de Laboratorios de Salud Pública
Ministerio de Salud Pública**

Lic. Virginia Bengochea
M.Sc. Analía Burgueño

Asesoría: Dr. Orlando Ferreira (Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil)

Personas e Instituciones que participaron y colaboraron del presente estudio

Ministerio de Salud Pública (MSP)

- Departamento de Laboratorios de Salud Pública- MSP
Dr. Héctor Chiparelli
Dra. Cristina Mier
Dra. Dora Ruchansky
Aux. Lab. Silvana Somma
Dra. Silvana Brasó
- Área de Salud Sexual y Reproductiva- Programa Nacional ITS/Sida-MSP
Dra. Susana Cabrera
- Unidad de Gestión Proyecto Fondo Mundial- MSP
Soc. María Luz Osimani
Dra. Jahel Vidal
Dra. Graciela Pérez
Dr. Ariel Gacel
Lic. María José Terra
Br. Aníbal Conde

Administración de Servicios de Salud del Estado-(ASSE). Sub Sector Público de Salud

- ASSE-Gerencia Asistencial
Dra. Silvia Melgar
- ASSE- Hospital Pasteur-Servicio Enfermedades Infectocontagiosas
Dr. Aníbal Dutra
Lic. Enf. Juan Palles
Aux. Enf. Claudia Minondo
Aux. Enf. Eduardo Luz
Aux. Enf. Daniel Pereyra
Adm. María Cardozo
- ASSE- RAP Metropolitana
Dra. Alicia Sosa
Dra. Rosario San Martín
Aux. Lab. Natalia Díaz
Aux. Enf. Graciela Pagola
Aux. Enf. Magdalena Guerra
Aux. Enf. Eduardo Miglioni
Aux. Enf. Carlos Larrañaga
Chofer Gustavo González

PRESENTACIÓN

Las pruebas rápidas (PR) se utilizan a nivel mundial para promover el acceso y el diagnóstico rápido de la infección por VIH. En parte, este éxito se debe a la simplicidad y rapidez en la ejecución de la PR, que permite al usuario conocer de inmediato su estado serológico de VIH y al sistema de salud disponer de un diagnóstico accesible a la población para el monitoreo y control de la epidemia.

Las PR de VIH estuvieron disponibles poco después de la introducción de ensayos de ELISA, en 1985. Inicialmente, la tecnología utilizada (por ejemplo, aglutinación de partículas de látex o de glóbulos rojos) era difícil de realizar e interpretar y con valores de sensibilidad y especificidad menores al ELISA. Por esta razón, las PR no tuvieron éxito en su inserción entre los profesionales de la salud como una alternativa para el diagnóstico de la infección por VIH.

En los últimos años de la década del 90, las PR se fueron actualizando en base a nuevas tecnologías, alcanzando un rendimiento comparable al de ELISA. Y fueron utilizadas principalmente para el testeo de embarazadas durante el control prenatal o incluso en el período prenatal, como una medida para la introducción de la terapia antirretroviral. En este período, hubo pocas pruebas disponibles en el mercado y se llevó a cabo poco o nada de evaluación del desempeño de las mismas.

Una sola PR no es una herramienta adecuada para el diagnóstico de la infección de VIH y por esta razón, la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de combinaciones o algoritmos de PR como una estrategia para el diagnóstico rápido y seguro. En Brasil, por ejemplo, la primera evaluación de PR de VIH, realizada en 2004, recomendó el uso de un algoritmo utilizando PR para el diagnóstico de la infección por VIH. Al año siguiente, en 2005, el Ministerio de Salud de Brasil emitió un decreto que reguló su uso en situaciones especiales.

El éxito de las PR para el diagnóstico de la infección por VIH ha provocado un incremento en la producción y disponibilidad de éstas en todo el mundo. Por ejemplo, a finales de los años 90, había entre 10 y 15 kits disponibles en el mercado y en 2012, había más de 50 kits producidos en diversas partes del mundo. Sin embargo, no todas las PR presentan las características deseadas de sensibilidad y especificidad.

Para evitar el uso de PR con rendimiento sub-óptimo, es importante evaluar la calidad de las mismas antes de su uso. Más allá de los parámetros de sensibilidad y especificidad, es importante comprobar el rendimiento de las pruebas rápidas con muestras de la población local, así como muestras de individuos infectados con los subtipos de VIH que circulan en esta población. Muchos de los resultados proporcionados por el fabricante se obtienen utilizando muestras almacenadas de suero y/o plasma. Sin embargo, en campo, se utiliza sangre total de punción dactilar o fluido oral. Por lo tanto, las evaluaciones de rendimiento de las pruebas rápidas empleando estos tipos de muestras son relevantes. Además, el hecho de que las PR se puedan utilizar en condiciones de temperatura y almacenamiento menos estrictas comparado con otras metodologías, las hace más adecuadas para su uso en lugares de difícil acceso o fuera de las instalaciones de salud.

La evaluación continua de la PR ofrece una gama más amplia de opciones para construir algoritmos adecuados en diferentes situaciones de diagnóstico y permite una mayor libertad de elección de los productos para comprar y/o recomendar para su distribución en el país. Al mismo tiempo, la evaluación de nuevas PR permite identificar nuevas tecnologías que mejoren la estrategia de diagnóstico rápido.

Dr. Orlando Ferreira da Costa, Jr.

CONTENIDO

Introducción 9

Objetivos 11

Metodología 11

Resultados 15

Conclusiones 27

Recomendaciones..... 29

Bibliografía..... 31

Anexos 33

INTRODUCCIÓN

Epidemiología del Virus de la Inmunodeficiencia Humana en Uruguay

La epidemia del VIH/SIDA en Uruguay tiene carácter endémico y con un patrón de distribución de “tipo concentrada”, con una prevalencia de 0,42% en población general y mayor al 5% en poblaciones específicas (1). Estas poblaciones específicas son consideradas con mayor vulnerabilidad y dificultades de acceso a los servicios de prevención y atención. Según los últimos estudios realizados en el país, estas poblaciones vulnerables están constituidas por personas trans, trabajadoras sexuales (travesti, transgénero, transexual), con prevalencia del 36,5%; hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con prevalencia del 9% (2); personas privadas de libertad (PPL) con prevalencia de 5,5% en hombres (3) y 2% en mujeres (4); y usuarios de drogas intravenosas (UDI), con prevalencia del 18,5% (5).

La infección por VIH es un evento de notificación obligatoria ante el Departamento de Vigilancia en Salud (DE.VI.SA.). En 1983 se diagnosticó el primer caso de VIH/SIDA en el país, desde esa fecha al 2011 se han registrado 15.218 casos de infección por VIH. La relación varón/mujer ha disminuido en forma constante, registrando un valor de 1,59 en 2011 configurando un proceso de feminización de la epidemia desde el año 1993. La principal vía de transmisión es la sexual, le sigue la vía sanguínea casi exclusivamente debido a los usuarios de drogas inyectables y por último la vía de transmisión vertical (6).

Desde 1987 se realiza el tamizaje de anticuerpos anti-VIH en todos los bancos de sangre del país y, desde 2007, el país cuenta con acceso universal a tratamiento antirretroviral (7).

Función de las pruebas de diagnóstico de VIH

Las pruebas de diagnóstico de VIH cumplen una función primordial en el acceso al tratamiento y permiten mejorar la calidad en la atención y el pronóstico, disminuyendo la transmisión del virus (7).

La realización de exámenes diagnósticos para el VIH puede resultar de una indicación médica o de la solicitud expresa del usuario. Para ello, se debe tener en cuenta el concepto de las “5C”: Consejería, Confidencialidad, Consentimiento informado, Condones, Contactos. La solicitud del consentimiento informado, además de estar regulado legalmente, constituye una oportunidad única para la implementación de la consejería pre-test (8).

En cuanto a los métodos diagnósticos de la infección por VIH, éstos pueden ser métodos serológicos (pruebas de tamizaje, seguidas de pruebas confirmatorias) o métodos moleculares (determinación cualitativa de ADN proviral). En la figura 1 se observa el algoritmo diagnóstico utilizado actualmente en nuestro país en personas mayores de 18 meses. El mismo se realiza utilizando métodos serológicos casi exclusivamente y consisten en test de tamizaje, que presentan una alta sensibilidad y brindan un diagnóstico presuntivo de infección, y test confirmatorios, de alta especificidad, que corroboran el resultado emitido por los test de tamizaje.

Mientras que el algoritmo diagnóstico para niños menores de 18 meses expuestos (hijos de madres previamente diagnosticadas) se basa en la detección cualitativa de ADN proviral en tres muestras pareadas, teniendo en cuenta la interferencia que pueden presentar los anticuerpos maternos, y, luego de cumplidos los 18 meses culmina el diagnóstico utilizando métodos serológicos.

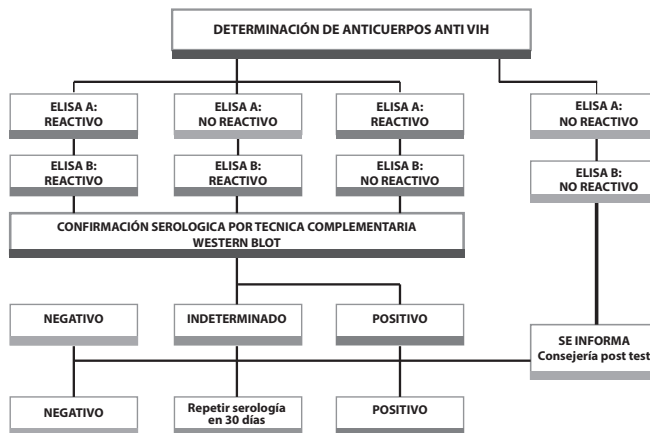


Figura 1. Algoritmo para la confirmación serológica en el diagnóstico de VIH en adultos y mujeres embarazadas, Departamento de Laboratorios de Salud Pública. (9)

Utilización de las pruebas rápidas

En el año 1998, el Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC, Atlanta, USA) fomentó el uso de las pruebas rápidas de VIH para incrementar el testeo. Las pruebas permiten a los pacientes acceder a un resultado negativo definitivo y a un positivo preliminar, en el momento de realizada la prueba, mientras que, los resultados de los inmunoensayos utilizados para tamizaje, suelen tardar hasta dos semanas (10).

Las pruebas rápidas ofrecen varios beneficios, entre ellos: no requerir equipos automatizados, su simple realización, análisis e interpretación. El resultado reactivo se indica por la aparición de una señal coloreada que se obtiene luego de 20 a 30 minutos. Es importante resaltar que deben ser realizadas con consejería pre y post test y por personal debidamente capacitado. En nuestro país, la utilización de las mismas esta reglamentada en el Artículo 3 del Decreto N° 129/005.

Actualmente, las pruebas rápidas están indicadas como tamizaje en las siguientes situaciones según las Guías para Diagnóstico, Monitorización y Tratamiento Antirretroviral para adultos/as del MSP del año 2011:

- Período de pre-parto, parto y puerperio en mujeres sin antecedentes de control en el último trimestre del embarazo, o cuando se carece de dicha información, o al parto en mujeres con factores de riesgo de transmisión de VIH (independientemente del control del embarazo).
- Para evaluar rápidamente el caso fuente en los accidentes laborales, así como al personal accidentado de ser necesario.
- Para estimular el diagnóstico precoz y captación en poblaciones vulnerables con factores de riesgo para VIH y que difícilmente se acerquen a los sistemas de salud. En cualquier nivel del sistema de salud.
- En personas con sospecha clínica y difícil captación y seguimiento, en cualquier nivel del sistema de salud.

Por lo anteriormente expuesto resulta de suma importancia una instancia de evaluación de desempeño diagnóstico de aquellas pruebas rápidas que interesa insertar de forma segura y confiable al algoritmo de diagnóstico de VIH, que nuestro país ofrece a la población. Por éste motivo en el presente estudio se pretenden evaluar tres pruebas rápidas disponibles en el mercado nacional y a partir del cual se definirán su sensibilidad y especificidad.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar el desempeño diagnóstico de tres pruebas rápidas para VIH, en el marco del Proyecto Fondo Mundial “Hacia la inclusión social y el acceso universal a la prevención y atención integral en VIH/SIDA de las poblaciones más vulnerables en Uruguay”, en un estudio anónimo, no vinculado, en dos servicios asistenciales públicos seleccionados de Uruguay pertenecientes a la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE): Servicio de Enfermedades Infecciosas (SEIC) – Hospital Pasteur y Red de Atención Primaria (RAP) Metropolitana.

Objetivos específicos:

- Cuantificar la sensibilidad diagnóstica y especificidad diagnóstica, a través de la concordancia de los resultados arrojados por las pruebas rápidas con los resultados de las técnicas convencionales (ELISA e INNO-LIA).
- Evaluar la sensibilidad de las pruebas rápidas con paneles de seroconversión y de subtipos circulantes en el país (A, B, BF, C, D, F).
- Verificar si el desempeño operacional de las pruebas rápidas se adecúa a las necesidades del país (tiempo total, temperatura de almacenamiento, número de pasos, facilidad de realización de la prueba en campo).
- Establecer un algoritmo para el diagnóstico serológico de la infección por VIH que incluya las pruebas rápidas.
- Crear un banco de plasma para futuras evaluaciones y/o estudios relacionados a la infección por VIH.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Para el desarrollo del presente Estudio se elaboró un protocolo de trabajo titulado “Evaluación de desempeño de tres pruebas rápidas para el diagnóstico de infección por VIH en adultos”, el cual fue presentado y aprobado en diciembre del 2012 por la “Comisión de Bioética y Calidad de la Atención de la Salud” del Ministerio de Salud Pública.

Es un estudio anónimo y no vinculado. La colecta de muestras se realizó a voluntarios mayores de 18 años de edad, con consentimiento informado (ver Anexos 1 y 2).

Muestreo

Se utilizaron muestras de sangre total con anticoagulante EDTA, clasificadas en dos poblaciones: “población general”, proveniente de la Red de Atención Primaria Metropolitana (RAP Metropolitana-ASSE) que permite evaluar la especificidad y “población positiva”, proveniente del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Pasteur (SEIC-Pasteur-ASSE, personas infectadas con VIH) para evaluar la sensibilidad.

De acuerdo a la prevalencia de la infección por VIH en población general en Uruguay (0,42%) se decidió utilizar para éste estudio, 500 muestras de ésta población de forma tal de detectar 2-3 casos de VIH positivos y contemplando la especificidad propuesta. Para la población positiva se decidió utilizar 200 muestras en base a la sensibilidad propuesta. De forma tal de detectar al menos un falso negativo.

Se realizaron las tres pruebas rápidas a ambos grupos de muestras, además se caracterizó el estado serológico de VIH de las muestras de población general (Ver apartado Pruebas *gold standard*).

Pruebas rápidas evaluadas

La Unidad de Gestión del Proyecto del Fondo Mundial para el SIDA (UGPFM), Ministerio de Salud Pública, realizó un llamado público abierto a licitación (Ref.: 001-1823/2012/0/0) para la compra de pruebas rápidas para VIH. Se seleccionaron para participar de la Evaluación de Desempeño todas las empresas que se presentaron al llamado: BIOERIX, MEDILAND S.A. y TRESUL S.A., con las respectivas marcas de pruebas rápidas de VIH que ellos representan (tabla 1 y figuras 2, 3 y 4).

Nombre de la prueba	Abreviatura	Fabricante	Material	Metodología
Determine HIV 1/2 Ag/Ab Combo	Determine	Alere™ (BIOERIX)	Sangre total, suero y plasma	Imunocromatografía
Advanced Quality Rapid anti-HIV (1&2)	Intec	In Tec Products, Inc (MEDILAND S.A.)	Sangre total, suero y plasma	Imunocromatografía
SD HIV-1/2 3.0	SD	Standard Diagnostics, Inc (TRESUL S.A.)	Sangre total, suero y plasma	Imunocromatografía

Tabla 1. Pruebas rápidas para VIH evaluadas.



Figura 2. Determine HIV 1/2 Ag/Ab Combo



Figura 3. Advanced Quality Rapid anti-HIV (1&2)



Figura 4. SD HIV-1/2 3.0

Pruebas gold standard

La evaluación se realizó en el Centro Nacional de Referencia de VIH de la Unidad de Virología (Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP- MSP). Para la caracterización de las muestras de población general, se siguió el algoritmo propuesto por el Ministerio de Salud Pública para el diagnóstico confirmatorio de la infección por VIH en personas mayores de 18 meses de edad (dos pruebas de ELISA y una confirmatoria) (figura 1, tabla 2).

Nombre de la prueba	Fabricante	Material	Metodología
AXSYM HIV Ag/Ab Combo	Abbott Laboratories	Suero o plasma	MEIA sándwich
VIDAS HIV DUO ULTRA	Biomerieux	Suero o plasma	ELFA sándwich
INNO-LIA HIV 1/2 Score	Innogenetics	Suero o plasma	Inmunoblot recombinante
PCR-ADN proviral "in house"	Tesis doctoral Dora Ruchansky, 2009.	ADN	PCR

Tabla 2. Pruebas *gold standard* utilizadas para la confirmación de la infección por VIH.

Colecta de muestras y realización de las pruebas

Se colectaron muestras entre el 20/2/2013 y 9/4/2013 y entre 2/9/2013 y 18/9/2013, previa firma de consentimiento informado (anexos 1 y 2), identificadas a través de una etiqueta característica, numerada correlativamente (figura 5) y por duplicado (una etiqueta para el tubo y otra para la hoja de registro, anexo 3).



Figura 5. Diseño de etiqueta para identificación de las muestras utilizadas en el presente proyecto. EPR: Evaluación de Pruebas Rápidas. DLSP: Departamento de Laboratorios de Salud Pública.

Se recibieron las muestras diariamente, se realizaron las pruebas rápidas en sangre entera y plasma. Los resultados obtenidos se registraron en una hoja de trabajo (anexos 4 y 5).

Evaluación de la sensibilidad y la especificidad clínica

Se calculó la sensibilidad clínica para cada prueba rápida, separadamente para sangre entera y plasma, como el número de muestras positivas en las pruebas rápidas sobre el total de las muestras verdaderamente positivas.

La especificidad clínica para cada prueba rápida se calculó separadamente para sangre entera y plasma, como el número de muestras negativas en las pruebas rápidas sobre el total de las muestras verdaderamente negativas.

En ambos casos se consideró un Intervalo de Confianza, IC: 95%.

Evaluación de la sensibilidad analítica

Se evaluó la sensibilidad analítica de las pruebas rápidas utilizando paneles de seroconversión (PRB945 y PRB 966) y de título mixto (PRB 205M), de Boston Biomedical Incorporation.

La interpretación de la reactividad de estos paneles se basa en los resultados suministrados por el fabricante, de la siguiente manera:

- Positivo: reactividad en muestras que presentan anticuerpos anti-VIH y/o antígeno p24.
- Negativo: no reactividad en muestras que no presentan anticuerpos anti-VIH ni antígeno p24.
- Falso negativo: falta de reactividad en muestras que presentan anticuerpos anti-VIH y/o antígeno p24.
- Falso positivo: reactividad en muestras que no presentan anticuerpos anti-VIH ni antígeno p24.

Se evaluó la sensibilidad analítica de las pruebas rápidas a los distintos subtipos de VIH-1 que circulan en el país, utilizando un panel “in-house” de subtipos de VIH-1 (A, B, C, D, F y BF). Como todas esas muestras son positivas para anticuerpos anti-VIH, de acuerdo al algoritmo para el diagnóstico de la infección por VIH en personas mayores de 18 meses de edad, la ausencia de reactividad de cualquier muestra del panel de subtipos se interpretó como un resultado falso negativo.

Desempeño operacional

El desempeño operacional del ensayo se evaluó según características operacionales positivas (1 punto) y negativas (0 punto) del ensayo, como se describe a continuación:

- Cantidad necesaria de reactivos para la realización de la prueba (1: sólo se necesita un reactivo; 0: se necesita más de un reactivo).
- Temperatura de almacenamiento (1: a temperatura ambiente; 0: de 2 °C a 8 °C).
- Número total de etapas del ensayo (1: < 4 etapas; 0: > 4 etapas).
- Tiempo total de la prueba (1: < 30 minutos; 0: > 30 minutos).
- Requerimiento de habilidades técnicas (1: sin experiencia técnica; 0: con experiencia técnica).

El desempeño de la prueba es “satisfactorio” si la misma obtiene por lo menos 4 puntos, y “no satisfactorio” si obtiene menos de 4 puntos.

Criterios de clasificación

En la tabla 3 se presentan los criterios eliminatorios y clasificatorios utilizados en esta evaluación de desempeño.

Parámetro	Criterio
Especificidad clínica	Eliminatorio: $\leq 99,0\%$
Sensibilidad clínica	Eliminatorio: $\leq 99,5\%$
Sensibilidad contra el panel de subtipos	Clasificadorio: % total de muestras detectadas
Sensibilidad contra paneles de seroconversión	Clasificadorio: % de muestras positivas detectadas
Desempeño operacional del ensayo	Eliminatorio: Desempeño “satisfactorio” (4 puntos de 5 posibles)

Tabla 3. Criterios eliminatorios y clasificatorios para la evaluación.

Control de calidad

Como una medida de control de calidad interno, al final del día se seleccionó un grupo de tres muestras, una de ellas positiva, otra negativa y una tercera al azar, provenientes del conjunto de muestras analizadas ese día, para la repetición de las tres pruebas rápidas. En caso de que los resultados del control de calidad interno no concordaran con los resultados de rutina, se descartó ese grupo de muestras.

Procesamiento y análisis estadístico de datos

Los resultados se transfirieron diariamente a una planilla de Excel (Microsoft Windows 7, Microsoft Corp., Reymond, Washington, USA) para el análisis de los datos y el cálculo de los intervalos de confianza 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Caracterización de muestras

Se colectó un total de 503 muestras de sangre entera con anticoagulante EDTA provenientes de la RAP Metropolitana y 202 muestras de sangre entera con anticoagulante EDTA provenientes del SEIC-Hosp. Pasteur, totalizando 705 muestras.

Las 503 muestras provenientes de la RAP Metropolitana se estudiaron mediante las tres pruebas rápidas (sangre entera y plasma), así como también mediante los dos ELISA (AXSYM y miniVIDAS) correspondientes a pruebas *gold standard*. A su vez, aquellas muestras que dieron un resultado Reactivo en al menos una de las pruebas mencionadas anteriormente, se sometieron al estudio confirmatorio (INNO-LIA) y, en caso de obtener un resultado negativo del INNO-LIA, se procedió a la detección de ADN proviral por PCR (figura 6).

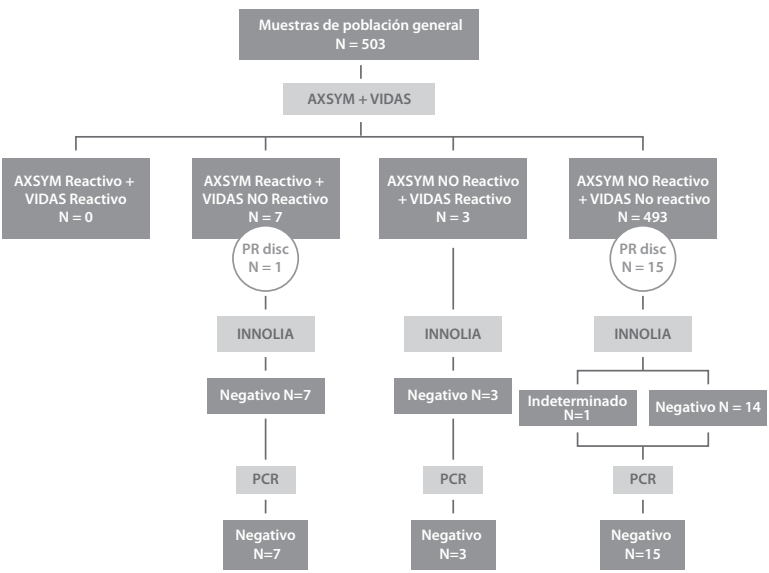


Figura 6. Algoritmo seguido con las muestras obtenidas en la RAP Metropolitana.
PR disc: Prueba rápida con resultado discordante.

Tabla 4. Resultados discordantes entre las pruebas rápidas y las convencionales en muestras de la población general.

Identificación de la muestra	Sangre entera			Plasma			Técnicas convencionales				Resultado final
	Determine	Intec	SD	Determine	Intec	SD	AX-SYM	VIDAS	INNO-LIA	PCR	
EPR DLSP 2013-392	R Ag	NR	NR	R Ag	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-747	R Ag	NR	NR	R Ag	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-214	R Ag	NR	NR	R Ac	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-406	R Ag	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	IND	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-759	R Ag	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-403	R Ac	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-312	NR	NR	NR	R Ag y Ac	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-328	NR	NR	NR	R Ag	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-386	NR	NR	NR	R Ag	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-596	NR	NR	NR	R Ag	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-732	NR	NR	NR	R Ag	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-510	NR	NR	NR	R Ac y Ag débil	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-002	NR	NR	NR	R Ac débil	NR	NR	R 1,96	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-247	NR	NR	NR	R Ac	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-397	NR	NR	NR	R Ac	NR	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo
EPR DLSP 2013-244	NR	NR	NR	NR	R	NR	NR	NR	NEG	NEG	Negativo

Ac: anticuerpo; **Ag:** antígeno; **NEG:** negativo; **NR:** no reactivo; **R:** reactivo.

Sensibilidad y especificidad clínica de las pruebas rápidas

Para el análisis de éstos parámetros consideramos que 202 muestras son positivas y 503 son negativas. Como se observa en la tabla 4, de las 503 muestras de población general, 16 muestras presentaron resultado falso positivo en las pruebas rápidas, 15 de ellos fueron con Determine y uno en Intec.

Con respecto a las 202 muestras de la población positiva, se obtuvo un resultado inválido (ausencia de banda control) con Determine en tres muestras de sangre entera, luego de repetirlos, dos de ellos dieron un resultado válido, pero la tercer muestra continuó dando un resultado inválido, por esa razón no se incluye al realizar el cálculo de sensibilidad de la prueba Determine. Las otras dos pruebas rápidas evaluadas no presentaron resultado inválido.

En las tablas 5 y 6 se presentan los resultados de sensibilidad y especificidad clínica de las tres pruebas rápidas evaluadas para sangre entera y plasma, respectivamente.

Tabla 5. Sensibilidad clínica de las tres pruebas rápidas evaluadas para sangre entera y plasma

Prueba rápida	N total	Sangre entera		Plasma	
		N falsos negativos	%	N falsos negativos	%
Determine*	201	0	100	0	100
Intec	202	0	100	0	100
SD	202	0	100	0	100

* Solo se considera la banda correspondiente a la detección de anticuerpos.

El 100% de las muestras correspondientes a la población positiva arrojó resultado REACTIVO en las tres pruebas rápidas evaluadas, tanto en sangre entera como en plasma. Resultando en una sensibilidad del 100% para las tres pruebas rápidas. Según el criterio eliminatorio para la sensibilidad clínica en la tabla 3 (> 99,5%), las tres pruebas rápidas clasifican.

En cuanto a la especificidad clínica, el criterio definido fue presentar un valor de 99,0% o mayor. De acuerdo a los resultados, SD e Intec cumplen con el criterio eliminatorio. Sin embargo Determine presenta un valor menor a 99,0% para su especificidad total. La única prueba rápida que no dio ningún falso positivo fue SD.

Tabla 6. Especificidad clínica de las tres pruebas rápidas evaluadas.

Prueba rápida	N total	Sangre entera				Plasma			
		N falsos positivos	%	IC 95% inf ^a	IC 95% sup ^b	N falsos positivos	%	IC 95% inf ^a	IC 95% sup ^b
Determine total	503	6	98,81	97,86	99,76	12	97,61	96,28	98,45
Determine Ag	503	5	99,01	98,14	99,87	8	98,41	97,32	99,50
Determine Ac	503	1	99,80	99,41	100	6	98,81	97,86	99,76
Intec	503	0	100	-	-	1	99,80	99,41	100
SD	503	0	100	-	-	0	100	-	-

a Límite inferior del intervalo de confianza 95%.

b Límite superior del intervalo de confianza 95%.

Sensibilidad a los paneles de seroconversión, título mixto y subtipos.

Panel AU PRB945

Este panel contiene 6 muestras de plasma de un mismo individuo durante la fase de seroconversión. En la tabla 7 se presentan los resultados obtenidos del procesamiento de este panel con las tres pruebas rápidas y las *gold standard*. En cuanto a los resultados obtenidos del procesamiento del panel de seroconversión AU PRB945, se debe destacar que las tres pruebas rápidas detectaron las muestras PRB945-04, 05 y 06, exceptuando la prueba Intec con la muestra PRB945-04.

Tabla 7. Especificidad clínica de las tres pruebas rápidas evaluadas.

# Muestra	01	02	03	04	05	06
Días a partir de la 1ª muestra	0	3	7	13	15	20
Perkin Elmer p24 Ag ^a	NR	NR	R	R	R	R
Architect Ag/Ab ^b	NR	NR	NR	R	R	R
Abbott HIV 1/2 ^c	NR	NR	NR	R	R	R
AXSYM HIV Ag/Ab Combo	NR	NR	NR	R	R	R
VIDAS HIV DUO ULTRA	NR	NR	NR	R Ag	R Ag	R
INNO-LIA	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS
Determine	NR	NR	NR	R Ag	R Ag; R Ac	R Ag; R Ac
Intec	NR	NR	NR	NR	R	R
SD	NR	NR	NR	R	R	R

a Detección de antígeno p24. Datos proporcionados por BBI.

b Detección de antígeno p24 y anticuerpos anti-VIH. Datos proporcionados por BBI.

c Detección de anticuerpos anti-VIH. Datos proporcionados por BBI.

NR: No Reactivo; R: Reactivo; Ag: Antígeno; Ac: Anticuerpo (se utiliza esta abreviatura únicamente para la prueba rápida Determine HIV 1/2 Ag/Ab Combo y la prueba *gold standard* VIDAS HIV DUO ULTRA, ya que son las únicas que diferencian entre Ag y Ac).

Panel PRB966

Este panel contiene 10 muestras de plasma de un individuo durante la fase de seroconversión. En la tabla 8 se presentan los resultados obtenidos del procesamiento de este panel con las tres pruebas rápidas y las *gold standard*.

Tabla 8. Características del panel de seroconversión AU PRB966 y desempeño de las tres pruebas rápidas.

# Muestra	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Días a partir de la 1ª muestra	0	2	20	22	30	35	37	44	48	51
Perkin Elmer p24 Ag ^a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	R	R	R
Architect Ag/Ab ^b	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	R	R	R
Abbott HIV 1/2 ^c	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	R	R
AXSYM HIV Ag/Ab Combo	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	R	R	R
VIDAS HIV DUO ULTRA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	R Ag	R	R
INNO-LIA	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	IND
Determine	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	R Ac	R Ac
Intec	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	R	R
SD	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	R

a Detección de antígeno p24. Datos proporcionados por BBI.

b Detección de antígeno p24 y anticuerpos anti-VIH. Datos proporcionados por BBI.

c Detección de anticuerpos anti-VIH. Datos proporcionados por BBI.

NR: No Reactivo; R: Reactivo; Ag: Antígeno; Ac: Anticuerpo (se utiliza esta abreviatura únicamente para la prueba rápida Determine HIV 1/2 Ag/Ab Combo y la prueba *gold standard* VIDAS HIV DUO ULTRA, ya que son las únicas que diferencian entre Ag y Ac).

En cuanto a los resultados obtenidos del procesamiento del panel de seroconversión PRB966, observamos que las pruebas *gold standard* fueron las primeras en comenzar a dar resultados reactivos a partir de la muestra PRB966-08. Las pruebas rápidas Determine e Intec, lo hicieron a partir de la muestra PRB966-09 y la prueba SD a partir de PRB966-10. Cabe destacar que la prueba rápida Determine no detectó antígeno en ningún momento de la seroconversión. La presencia de antígeno (Ag) se evidencia en el resultado del VIDAS en la muestra 08.

Panel de performance

El panel de performance PRB205(M) es un "panel de título mixto", compuesto por 24 muestras de plasma de distintos individuos, que presentan diferentes resultados en las pruebas de VIH: negativo, positivo con detección de antígeno, positivo con detección de anticuerpos y positivo con detección de antígeno y anticuerpos. En la tabla 9 se presentan los resultados obtenidos del procesamiento de este panel.

Tabla 9. Características del panel de título mixto PRB205(M) y desempeño de las tres pruebas rápidas.

Id	Perkin Elmer p24 Ag ^a	Architect Ag/Ab ^b	AXSYM HIV Ag/Ab Combo	VIDAS HIV DUO ULTRA	INNO-LIA	Determine	Intec	SD
01	NR	R	R	R	POS	R Ac	R	R
02	NR	R	R	R	POS	R Ac	R	R
04	NR	R	R	R	POS	R Ac	R	R
05	NR	R	R	R	POS	R Ac	R	R
06	R	R	R	R Ag; R Ac	IND	R Ac	R	R
07	R	R	R	R Ag	IND	R Ag; R Ac	R	R
08	R	R	R	R	IND	R Ag; R Ac	R	R
09	NR	R	R	R	POS	R Ac	R	R
10	NR	R	R	R	POS	R Ac	R	R
11	NR	R	R	R	POS	R Ac	R	R
12	R	R	R	R Ag	NEG	R Ac	R	NR
13	NR	R	R	R	POS	R Ac	R	R
14	NR	NR	NR	NR	NEG	NR	NR	NR
15	R	R	R	R	POS	R Ac	R	R
16	NR	R	R	R	POS	R Ac	R	R
17	R	R	R	R	POS	R Ac	R	NR
18	R	R	R	R Ag; R Ac	POS	R Ac	R	R
19	NR	R	R	R	POS	R Ac	R	R
20	NR	R	R	R	POS	R Ac	R	R
21	NR	NR	NR	NR	IND	NR	NR	NR
22	R	R	R	R	POS	R	R	R
23	NR	R	R	R	POS	R	R	R
24	R	R	R	R Ag	NEG	NR	NR	NR
25	NR	R	R	R	POS	R	R	R

a Detección de antígeno p24. Datos proporcionados por BBI.

b Detección de antígeno p24 y anticuerpos anti-VIH. Datos proporcionados por BBI.

NR: No Reactivo; R: Reactivo; Ag: Antígeno; Ac: Anticuerpo (se utiliza esta abreviatura únicamente para la prueba rápida Determine HIV 1/2 Ag/Ab Combo y la prueba gold standard VIDAS HIV DUO ULTRA, ya que son las únicas que diferencian entre Ag y Ac).

Panel de subtipos

Se elaboró un panel de subtipos a partir de muestras de plasma de VIH-1 caracterizadas a nivel molecular previamente, de los siguientes subtipos: A, B, C, D, F, y BF. Los resultados se presentan en la tabla 10; las tres pruebas rápidas detectaron satisfactoriamente todos los subtipos de VIH-1 que circulan en nuestro país.

Tabla 10. Desempeño de las tres pruebas rápidas en el panel de subtipos.

Subtipo	Determine	Intec	SD
A	R Ab	R	R
B	R Ab	R	R
B	R Ab	R	R
B	R Ab	R	R
BF	R Ab	R	R
BF	R Ab	R	R
BF	R Ab	R	R
C	R Ab	R	R
C	R Ab; R Ag	R	R
C	R Ab	R	R
D	R Ab	R	R
F	R Ab	R	R
F	R Ab	R	R

Resultados del desempeño operacional de las pruebas rápidas

En la tabla 11 se presentan las características operacionales de las pruebas rápidas para uso de sangre entera y plasma.

Tabla 11. Características operacionales de las tres pruebas rápidas evaluadas, en sangre entera y en plasma.

Característica operacional	Sangre entera de venopunción			Plasma		
	Determine	Intec	SD	Determine	Intec	SD
Cantidad de reactivos*	0	0	0	1	0	0
Temperatura de almacenamiento	1	1	1	1	1	1
Número total de etapas	1	1	1	1	1	1
Tiempo total de la prueba	1	1	1	1	1	1
Requerimientos de habilidades técnicas	1	1	1	1	1	1
TOTAL	4	4	4	5	4	4
Rendimiento	satisfactorio	satisfactorio	satisfactorio	satisfactorio	satisfactorio	satisfactorio

* Se considera como un reactivo a la tira/cassette de prueba rápida y otro reactivo al buffer.

Debido a que las tres pruebas rápidas presentan un puntaje > 4 puntos, todas ellas son satisfactorias, tanto realizándolas con sangre entera de venopunción como con plasma.

Síntesis de los resultados

En la tabla 12 se presenta una síntesis de los resultados: sensibilidad y especificidad clínica, sensibilidad a paneles de seroconversión, de título mixto y de subtipos y desempeño operacional.

Tabla 12. Resultados de los parámetros evaluados para las tres pruebas rápidas en los dos tipos de muestra.

		Sensibilidad clínica	Especificidad clínica	Sensibilidad P. Seroconversión	Sensibilidad P. T. Mixto	Sensibilidad P. Subtipos	Desempeño operacional
Sangre entera	Determine	100%	98,81%	-	-	-	4
	Intec	100%	100%	-	-	-	4
	SD	100%	100%	-	-	-	4
Plasma	Determine	100%	97,6%	100%	95,4%	100%	5
	Intec	100%	99,8%	80%	95,4%	100%	4
	SD	100%	100%	80%	86,4%	100%	4

Evaluación del comportamiento de las pruebas rápidas en un algoritmo

Como producto de este estudio se evaluó el comportamiento de las tres pruebas rápidas en algoritmos de diagnóstico y de acuerdo a los resultados obtenidos. La propuesta de los algoritmos está basada en la realización en serie de dos pruebas rápidas. En las figuras 7, 8 y 9 se presentan algoritmos a partir de sangre entera y en las figuras 10, 11 y 12 los algoritmos a partir de plasma. Para el diseño de cada uno de los mismos se espera que la prueba rápida utilizada en primer lugar sea la de mayor sensibilidad.

En la figura 7 se presentan los posibles algoritmos que utilizan Determine como primera prueba. Como se observa en la misma, los 6 resultados falsos positivos que presenta Determine son resueltos por SD e Intec.

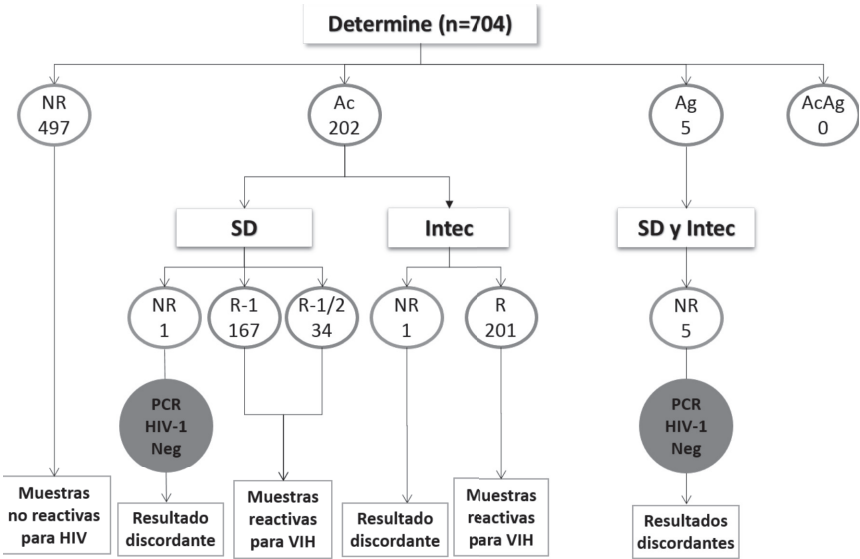


Figura 7. Algoritmos que utilizan Determine como primera prueba (sangre entera).

El algoritmo presentado en la figura 8 utiliza SD como primera prueba e Intec como segunda, como se observa, los resultados de ambas pruebas son concordantes.

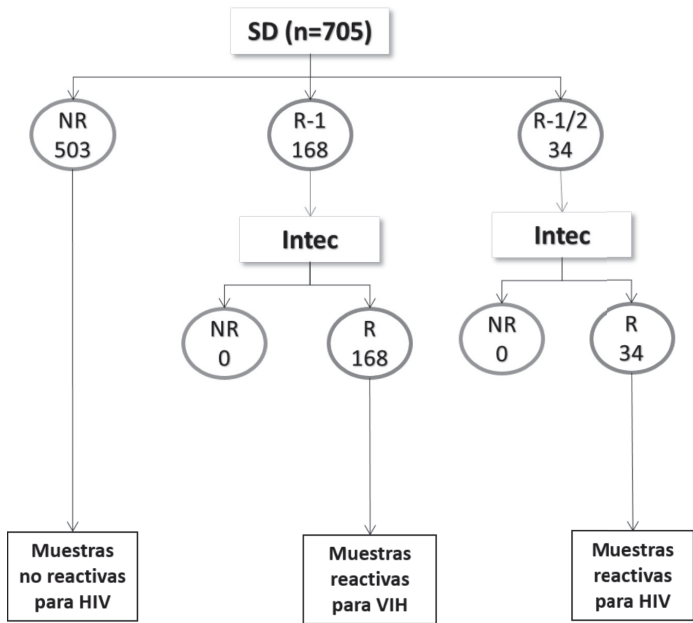


Figura 8. Algoritmo utilizando SD como primera prueba e Intec como segunda prueba (sangre entera).

El algoritmo presentado en la figura 9 utiliza Intec como primera prueba y SD como segunda, como se observa, los resultados de ambas pruebas son concordantes.

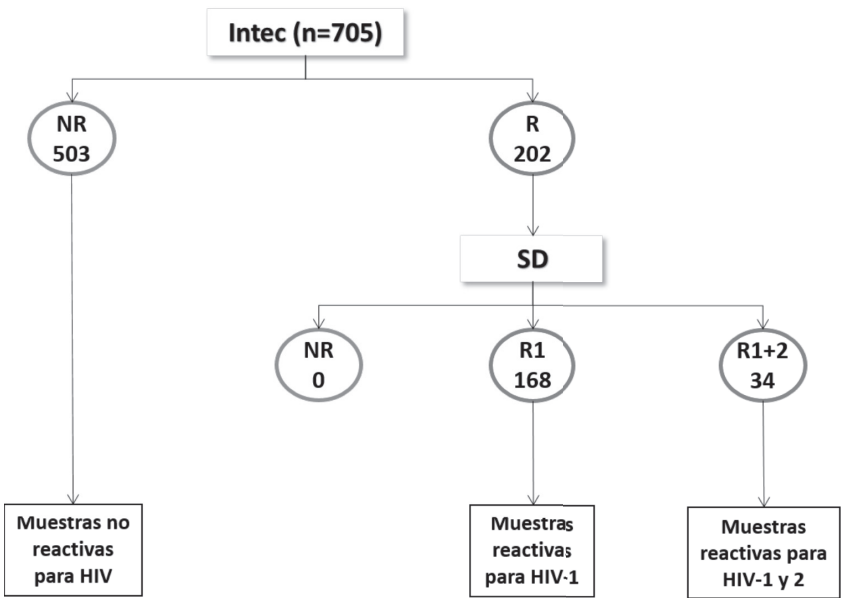


Figura 9. Algoritmo utilizando Intec como primera prueba y SD como segunda prueba (sangre entera).

En la figura 10 se presentan los posibles algoritmos que utilizan Determine como primera prueba, para plasma. Como se observa en la misma, los 12 resultados falsos positivos que presenta Determine son resueltos por SD e Intec.

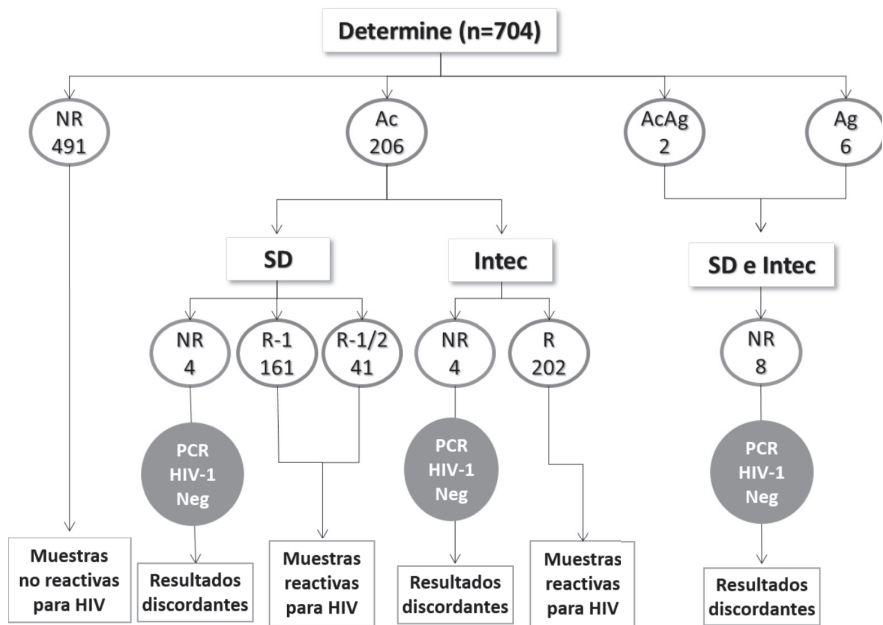


Figura 10. Algoritmo utilizando Determine como primera prueba y SD e Intec como segunda prueba (plasma).

El algoritmo presentado en la figura 11 utiliza SD como primera prueba e Intec como segunda, como se observa, los resultados de ambas pruebas son concordantes.

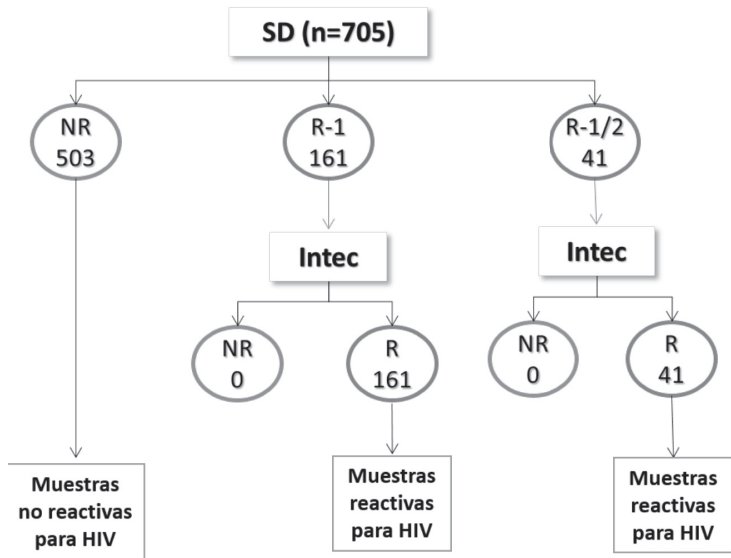


Figura 11. Algoritmo utilizando SD como primera prueba e Intec como segunda prueba (plasma).

El algoritmo presentado en la figura 12 utiliza Intec como primera prueba y SD como segunda, como se observa el resultado de SD resuelve el falso positivo de Intec.

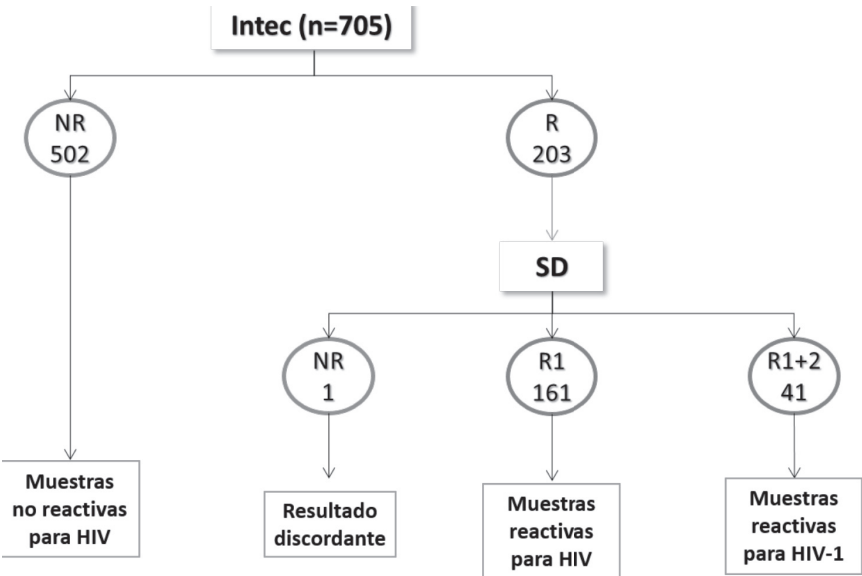


Figura 12. Algoritmo utilizando SD como primera prueba e Intec como segunda prueba (plasma).

CONCLUSIONES

La evaluación de desempeño de pruebas rápidas permite la incorporación de las mismas en un algoritmo diagnóstico de forma confiable y tiene como consecuencia, la ampliación del acceso al diagnóstico. Conocer el comportamiento de las pruebas rápidas en nuestra población aporta herramientas necesarias para el diseño de nuevos algoritmos que sean adecuados para ponerse en práctica en aquellos puntos donde no se cuenta con un laboratorio equipado para realización del diagnóstico o bien para el caso del abordaje de diagnóstico en poblaciones vulnerables, las cuales son difíciles de captar. A la hora de pensar en la inserción de las pruebas rápidas como parte del diagnóstico, realizado al lado del paciente, se debe buscar un algoritmo que sea de fácil aplicación e interpretación por parte del operador de forma tal que el personal, debidamente capacitado, pueda realizar las pruebas rápidas en el contexto de la búsqueda del diagnóstico precoz.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, pudimos cumplir con el objetivo planteado de evaluar el desempeño diagnóstico de tres pruebas rápidas disponibles en nuestro país.

Las tres pruebas rápidas evaluadas presentaron una sensibilidad clínica del 100% en sangre entera, superando el requisito exigido y acercándose al comportamiento de las pruebas de tamizaje gold standard.

Sin embargo, con respecto a la especificidad clínica, hubo diferencias en el desempeño de las PR. En sangre entera, Intec y SD presentaron una especificidad del 100%, superando el requisito exigido y acercándose al comportamiento de las pruebas confirmatorias. Mientras que Determine, con una especificidad de 98,81%, no alcanzó el valor mínimo requerido (99%), un requisito eliminatorio.

Con respecto a la sensibilidad analítica, Determine fue el que presentó mayor sensibilidad (100%). De todas formas la sensibilidad analítica no es un criterio eliminatorio, sino que es clasificatorio y además es calculada con plasma.

Todas las pruebas evaluadas en este trabajo son inmunocromatográficas, no exigen tiempos de incubación prolongados (se obtiene el resultado en menos de 25 minutos), se realizan en pocas etapas, el almacenamiento puede ser a temperatura ambiente y las habilidades técnicas requeridas son mínimas. **Estas características hacen sencilla su implementación en sitios donde no se disponga de un laboratorio equipado.** Por lo anterior expuesto es que podemos concluir que las tres pruebas rápidas cumplen con el desempeño operacional exigido. A su vez, Determine presenta la ventaja adicional de la detección de antígeno además de anticuerpo, lo que aporta un valor extra en cuanto a la disminución de los tiempos de detección de la infección. Por otro lado, SD permite inferir una posible infección con VIH-2. Cabe destacar que el formato de la prueba Determine (tira) aumenta el riesgo con respecto a la bioseguridad durante la manipulación de la misma junto con la muestra. También fue la única prueba que presentó resultados inválidos (ausencia de banda control).

La OMS recomienda en países de baja prevalencia de infección por VIH (<5%), el uso de un algoritmo basado en al menos dos pruebas rápidas, realizadas en serie. Se recomienda que la primera prueba sea la más sensible mientras que la segunda debe ser la más específica.

Cuando observamos el comportamiento de las pruebas rápidas en los algoritmos, aquellos basados en Intec y SD son de fácil resolución y lectura. Estas pruebas no presentaron falsos positivos para sangre entera, lo que nos permite visualizar un algoritmo robusto.

En base a esto, observamos que el uso de SD en segundo lugar nos permite en caso de resultado reactivo inferir si hay o no infección de VIH-2. Por lo que nos parece ventajoso ubicarlo en segundo lugar en el algoritmo.

A pesar de la ventaja de Determine de detección de antígeno y una sensibilidad del 100%, los algoritmos basados en esta prueba en primer lugar mostraron dificultades en la interpretación de los resultados, debido al gran número de falsos positivos que se presentaron. Este comportamiento en campo puede confundir al operador, lo que hace que no sea adecuada para uso en ese contexto.

En cuánto al objetivo de establecer un algoritmo diagnóstico que incluya las pruebas rápidas evaluadas, consideramos que aquel que utiliza Intec en primer lugar y SD en segundo lugar, para sangre entera, cumple con todos los requisitos exigidos incluyendo el valor predictivo positivo. Razón por la cuál lo hace adecuado para su inclusión en el algoritmo rápido de diagnóstico nacional.

RECOMENDACIONES

La posibilidad de contar con un algoritmo basado en pruebas rápidas, realizadas al lado del paciente, permite amplificar el acceso al diagnóstico y por ende reducir los tiempos de respuesta, inicio de tratamiento y por lo tanto una disminución de la transmisión. En este contexto, este trabajo se convierte en un primer paso hacia el conocimiento del comportamiento, en nuestra población, de las pruebas rápidas para VIH disponibles en el mercado nacional.

El uso de diferentes combinaciones de pruebas rápidas en serie en un algoritmo, afecta el valor predictivo positivo. De acuerdo a esto, no todas las combinaciones son adecuadas para su uso en el diagnóstico. Por este motivo es que recomendamos realizar la evaluación de desempeño del total de las pruebas rápidas para VIH disponibles en nuestro mercado, con el fin de diseñar una estrategia de diagnóstico que cumpla con los requisitos exigidos y que permita avanzar hacia el diagnóstico y tratamiento precoz.

A su vez, debido al constante desarrollo de nuevas pruebas rápidas, consideramos necesario el establecimiento de un programa de evaluación de desempeño de pruebas rápidas a nivel nacional, el cual incluya la evaluación de nuevas pruebas rápidas y el control de calidad de los lotes que se ejecute de forma periódica. Al mismo tiempo que dicho programa de evaluación de desempeño se extienda a todas las pruebas rápidas para diagnóstico de agentes infecciosos que circulan en nuestro país

BIBLIOGRAFÍA

- (1) MSP-PPITS/SIDA (2010) Informe epidemiológico VIH/SIDA.
- (2) PPITS/SIDA-MSP, FCS-UDELAR, ONUSIDA-OPS, ONG: CIEI-SU, Ovejas Negras, ATRU (2009) Acercándonos al conocimiento de dos poblaciones en condiciones de mayor vulnerabilidad para el VIH en Uruguay.
- (3) Ministerio del Interior, PPITS/SIDA-MSP, ONG: ICW, CUPO, IDES (2008) Estudio cuantitativo sobre condiciones de vida, prácticas de riesgo sexual, consumo de drogas y epidemiología en VIH y VHB en personas privadas de libertad del Establecimiento Penitenciario Departamental de Canelones. Cárcel de hombres de Canelones.
- (4) ONUSIDA, OPS, UNODC, MSP, ASSE, Ministerio del Interior (2008) Estudio seroepidemiológico de VIH y VHB, condiciones de vida, práctica de riesgo sexual y consumo de drogas en mujeres privadas de libertad del Establecimiento correccional y de detención para mujeres de Montevideo. Cárcel Cabildo.
- (5) MSP, IDES, ONUDD, ONUSIDA (2004) Investigación: Usuarios de drogas inyectables. Prácticas de riesgo y prevalencia de infecciones por VIH, Hepatitis B y Hepatitis C.
- (6) PPITS/SIDA, DEvisa-MSP (2012) Informe de la situación nacional de VIH/SIDA.
- (7) OPS (2008) Guía práctica para la implementación de pruebas fiables y eficaces para el diagnóstico del VIH- Región de Américas. Washington D.C.
- (8) PPITS/SIDA, MSP. (2011) Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-SIDA) Guía para diagnóstico, monitorización y tratamiento antirretroviral (para adultos/as). Uruguay
- (9) PPITS/SIDA, MSP (2006) Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-SIDA) Guía para diagnóstico, tratamiento antirretroviral y monitorización para adultos y embarazadas. Uruguay.
- (10) Update HIV counseling and testing using rapid test – United States 1995 (1998) MMWR 47(11);211-215.

ANEXOS

Anexo 1 – Consentimiento informado, SEIC - Pasteur



CONSENTIMIENTO INFORMADO

El Ministerio de Salud Pública, a través del Departamento de Laboratorios de Salud Pública y la Unidad de Gestión Proyecto Fondo Mundial para el SIDA, está promoviendo la realización de una evaluación de desempeño diagnóstico de tres pruebas rápidas para el diagnóstico de la infección por VIH en adultos.

Para poder realizar esta evaluación se necesita una cantidad de muestras de sangre positivas y negativas para VIH. Las mismas se utilizarán para comparar los resultados de las pruebas rápidas con los de las técnicas de laboratorio convencionales (por ejemplo, ELISA). Con esta donación Ud. estará colaborando para que podamos realizar este estudio tan importante para el país.

El excedente de sangre será guardado, si Ud. lo autoriza, para posteriores estudios en relación a la infección por VIH, debiendo ser aprobados también por la "Comisión de Bioética y Calidad de la Atención de la Salud" del Ministerio de Salud Pública.

Su participación es absolutamente voluntaria, consintiendo y permitiendo la donación de una muestra de sangre que será colectada en el Servicio de Enfermedades Infecto Contagiosas – Hospital Pasteur, Montevideo, Uruguay. El procedimiento no varía respecto del que se realiza habitualmente en pacientes que ingresan a consulta en el SEIC – Hospital Pasteur. Durante la misma se le extraerá sangre para la rutina de población linfocitaria y determinación de la carga viral y un tubo extra de sangre con anticoagulante EDTA para la evaluación de desempeño diagnóstico de tres pruebas rápidas del presente proyecto. La toma de un tubo extra de sangre para el proyecto no implica ningún riesgo adicional para Ud.

La información que Ud. nos brinde es absolutamente confidencial, el estudio es de carácter anónimo, de manera que Ud. no sea identificado en ningún momento del proceso. Para esto, todas las muestras recibirán una numeración aleatoria.

Si por alguna razón Ud. decide no participar de este estudio, esta decisión de ninguna manera afectará la atención que Ud. recibe, ni tampoco el tiempo de demora de la entrega del resultado de población linfocitaria y carga viral.

Para obtener más información sobre el estudio puede dirigirse a las coordinadoras responsables Dra. María Cristina Mier y M.Sc. Analía Burgueño, Departamento de Laboratorios de Salud Pública (Alfredo Navarro 3051 acceso norte, Tels: 24872616 - 24872516).

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO:

He leído atentamente y he tenido la posibilidad de hacer preguntas sobre el estudio y estas preguntas fueron contestadas satisfactoriamente.-

Voluntariamente acepto participar en este estudio y entiendo que tengo el derecho de retirarme en cualquier momento sin que esto signifique ningún perjuicio para mí.

Firmado este consentimiento no delego ningún derecho que me pertenezca.

Consiento en participar del estudio SI NO

Consiento en que las muestras sean guardadas para ser utilizadas en otros estudios posteriores en relación a la infección por VIH SI NO

Firma:..... Fecha: / /

C.I.: N°:

Receptor:

Firma: Aclaración:

1º vía: Servicio de Enfermedades Infecciosas – Hospital Pasteur / 2º vía: Voluntario

ANEXO 2 – Consentimiento informado, RAP Metropolitana



CONSENTIMIENTO INFORMADO

El Ministerio de Salud Pública, a través del Departamento de Laboratorios de Salud Pública y la Unidad de Gestión Proyecto Fondo Mundial para el SIDA, está promoviendo la realización de una evaluación de desempeño diagnóstico de tres pruebas rápidas para el diagnóstico de la infección por VIH en adultos.

Para poder realizar esta evaluación se necesita una cantidad de muestras de sangre positivas y negativas para VIH. Las mismas se utilizarán para comparar los resultados de las pruebas rápidas con los de las técnicas de laboratorio convencionales (por ejemplo, ELISA). Con esta donación Ud. estará colaborando para que podamos realizar este estudio tan importante para el país.

El excedente de sangre será guardado, si Ud. lo autoriza, para posteriores estudios en relación a la infección por VIH, debiendo ser aprobados también por la "Comisión de Bioética y Calidad de la Atención de la Salud" del Ministerio de Salud Pública.

Su participación es absolutamente voluntaria, consintiendo y permitiendo la donación de una muestra de sangre que será colectada por parte de la Red de Atención Primaria Metropolitana (RAP Metropolitana)-ASSE, Montevideo, Uruguay. El procedimiento no interfiere con la rutina de laboratorio que el paciente tenga indicada. Simplemente se le extraerá un tubo extra de sangre (con anticoagulante EDTA) para la evaluación de desempeño diagnóstico de tres pruebas rápidas del presente proyecto. La toma de un tubo extra de sangre para el proyecto no implica ningún riesgo adicional para Ud.

La información que Ud. nos brinde es absolutamente confidencial, el estudio es de carácter anónimo, de manera que Ud. no sea identificado en ningún momento del proceso. Para esto, todas las muestras recibirán una numeración aleatoria.

Si por alguna razón Ud. decide no participar de este estudio, esta decisión de ninguna manera afectará la atención que habitualmente Ud. recibe.

Para obtener más información sobre el estudio puede dirigirse a las coordinadoras responsables Dra. María Cristina Mier y M.Sc. Analía Burgueño, Departamento de Laboratorios de Salud Pública (Alfredo Navarro 3051 acceso norte, Tels: 24872616 - 24872516).

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO:

He leído atentamente y he tenido la posibilidad de hacer preguntas sobre el estudio y estas preguntas fueron contestadas satisfactoriamente.-

Voluntariamente acepto participar en este estudio y entiendo que tengo el derecho de retirarme en cualquier momento sin que esto signifique ningún perjuicio para mí.

Firmado este consentimiento no delego ningún derecho que me pertenezca.

Consiento en participar del estudio SI NO

Consiento en que las muestras sean guardadas para ser utilizadas en otros estudios posteriores en relación a la infección por VIH SI NO

Firma:..... Fecha: / /

C.I. N°:

Receptor

Firma: Aclaración:

1º vía: RAP Metropolitana / 2º vía: Voluntario

ANEXO 3 – Hoja de registro de muestras

Hoja de registro de muestras



Proyecto EPR DLSP: “Evaluación de desempeño de tres pruebas rápidas para el diagnóstico de infección por VIH en adultos”

Institución:

Fecha:

Extraccionista:

Cantidad de muestras enviadas:

NOTA: Deberá haber la misma cantidad de muestras que de etiquetas pegadas en la hoja de registro y de consentimientos informados adjuntos. Éste estudio es de carácter anónimo, cada consentimiento informado recibido no estará referenciado a ninguna etiqueta.



DEPARTAMENTO DE LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA

Unidad de Virología

Hoja de Trabajo – Sangre TotalFecha de realización de las pruebas rápidas:

Nombre del técnico / L1:

Nombre del técnico / L2:

Nombre del supervisor / L3:

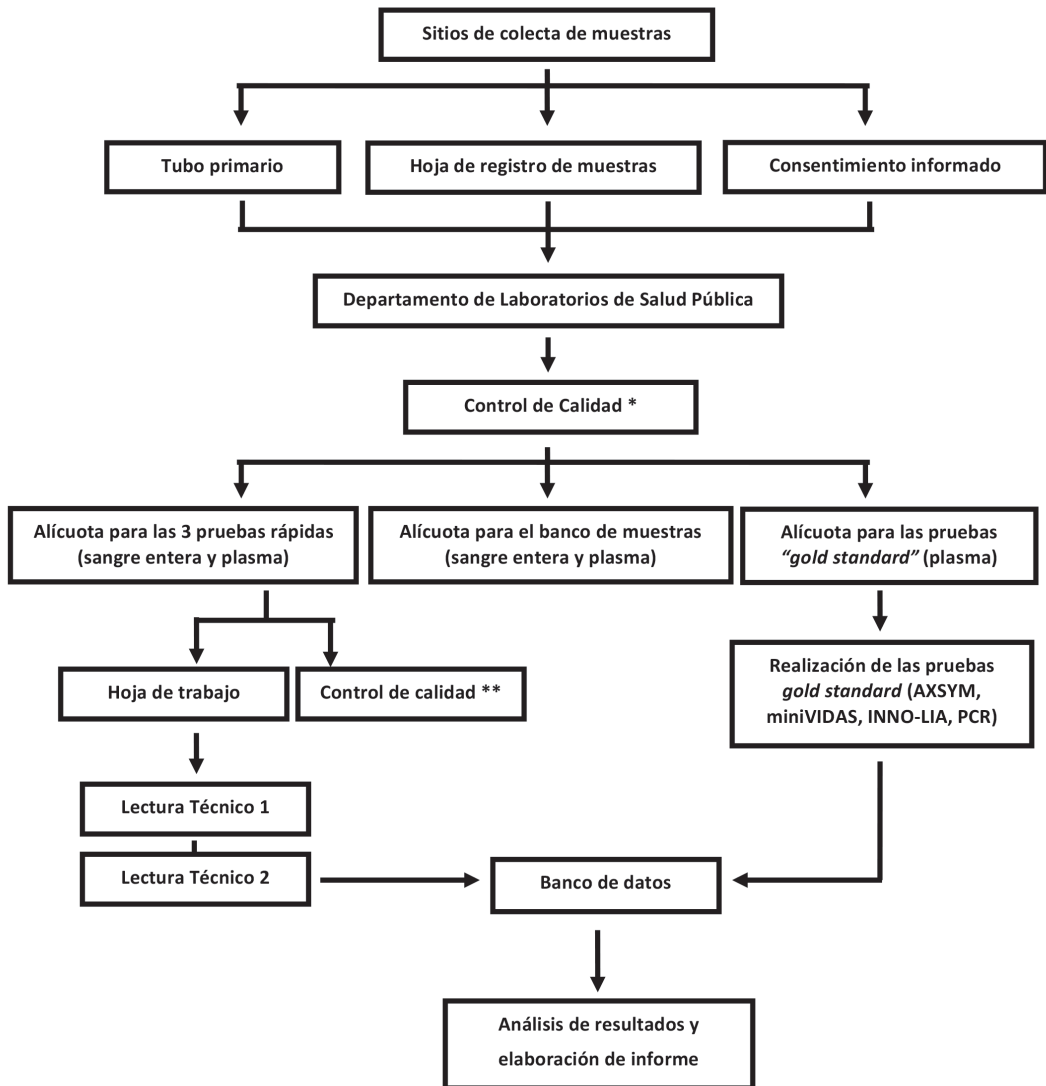
Kit	Nº Lote	Fecha de vencimiento
Determine HIV 1/2 Ag/Ab Combo		
Advanced Quality Rapid anti-HIV (182)		
SD HIV-1/2 3.0		

Nº página:

Resultados con muestras de sangre total

[illegible]

ANEXO 5 – Diseño de la evaluación



Edición amparada al decreto 218/96
Depósito legal 363 929
Imprenta Rojo

Proyecto:

Hacia la inclusión social y el acceso universal a la
prevención y atención integral en VIH/SIDA de las
poblaciones más vulnerables en Uruguay.