

Aplicación práctica de la prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para la detección de la tuberculosis activa en personas con VIH



Aplicación práctica de la prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para la detección de la tuberculosis activa en personas con VIH



ÍNDICE

Prefacio	iv
Agradecimientos	v
Abreviaturas	vi
Público destinatario	vii
Introducción	viii
Fundamentos de la prueba AlereLam	3
Principios de la prueba.....	3
AlereLAM: especificaciones del producto.....	5
Suministros necesarios para las pruebas.....	5
Obtención y conservación de las muestras.....	6
Procedimiento.....	6
Lectura e interpretación.....	7
Mejores prácticas de bioseguridad y eliminación de desechos.....	8
Papel de AlereLam en los algoritmos para el diagnóstico de la TB	9
Consideraciones sobre los algoritmos.....	9
Consideraciones para la introducción de AlereLAM	15
Introducción en los países.....	15
Consideraciones relativas a la implantación.....	15
Enseñanzas extraídas.....	17
Garantía de la calidad	20
Sistemas de garantía de calidad.....	20
Mantenimiento y conservación de equipos.....	20
Visitas de supervisión <i>in situ</i>	20
Pruebas de control de calidad.....	21
Pruebas de competencia.....	22
Seguimiento y evaluación de los indicadores de calidad.....	22
Información sobre compras	23
Información sobre el producto.....	23
Proyección de pedidos para la introducción de AlereLAM.....	24
Pruebas de diagnóstico rápido LAM-ICL en fase de desarrollo.....	24
Referencias	25
Anexos	29
Anexo 1. Resumen de los cambios de políticas, 2015 y 2019.....	29
Anexo 2. Procedimiento operativo estandarizado para la realización de la prueba Alere determine TB LAM AG.....	31

PREFACIO

Esta guía práctica tiene como objetivo ayudar a los países a implementar e incorporar la prueba Alere Determine™ TB LAM Ag (antígeno) en su algoritmo diagnóstico habitual para la tuberculosis (TB). Contiene nueva evidencia recopilada de numerosos estudios realizados después de que se publicara la primera política de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el uso de la prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) en el 2015 y se actualizara en noviembre del 2019.

La prueba LAM-ICL ayudará a diagnosticar la TB activa en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH:

- que acuden a centros hospitalarios con signos y síntomas de TB o con infección por el VIH en fase avanzada o enfermos de gravedad; o que, independientemente de los signos y síntomas de TB, presentan un recuento de linfocitos CD4 de menos de 200 linfocitos/mm³ en entornos hospitalarios;
- que acuden a centros de atención ambulatoria con signos y síntomas de TB o con infección por el VIH en fase avanzada o enfermos de gravedad; o que, independientemente de los signos y síntomas de TB, presentan un recuento de linfocitos CD4 de menos de 100 linfocitos/mm³ en entornos de atención ambulatoria.

En esta guía se incorporan nuevas recomendaciones sobre la inclusión de la prueba en los algoritmos de diagnóstico, teniendo en cuenta criterios específicos para las pruebas en entornos hospitalarios y ambulatorios, y también contiene información más detallada sobre el proceso de laboratorio para realizar la prueba y sobre las enseñanzas extraídas, lo que ayudará a orientar a los países para que lleven a cabo una implementación más rápida y sencilla de la prueba.

A pesar de que la OMS avaló el uso de la prueba LAM-ICL y reforzó sus recomendaciones en el 2019, la adopción y utilización de la prueba han sido lentas, especialmente en lugares con altas cargas de morbilidad por TB y VIH.

La Iniciativa Mundial de Laboratorios espera que esta guía práctica ayude a los responsables de su aplicación a conocer cómo funciona la prueba LAM-ICL y aliente a los países a introducir esta prueba que se puede realizar en el punto habitual de atención de las personas con infección por el VIH, con el fin de hacer el mejor uso de las herramientas para reducir el infradiagnóstico de la TB en las personas con infección por el VIH y, por lo tanto, reducir la mortalidad general

AGRADECIMIENTOS

La presente guía fue elaborada como un producto del Grupo Central de la Iniciativa Mundial de Laboratorios (GLI). Martina Casenghi (Elizabeth Glaser Pediatrics AIDS Foundation, Ginebra, Suiza) dirigió la elaboración con las aportaciones de Kathleen England (consultora independiente), Petra de Haas (KNCV Tuberculosis Foundation, La Haya, Países Bajos), Wayne van Gemert (Alianza Alto a la Tuberculosis, Ginebra, Suiza), Heather Alexander (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, Estados Unidos) y Patricia Hall (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, Estados Unidos) bajo la coordinación de la Secretaría del Grupo de Trabajo de la Iniciativa Mundial de Laboratorios dentro del Programa Mundial sobre la Tuberculosis, de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La finalización de esta guía estuvo a cargo de Marcela de Melo Freitas (consultora independiente). Las tareas de coordinación durante la finalización de esta guía estuvieron a cargo de Lice González-Angulo, Alexei Korobitsyn y Cecily Miller (Programa Mundial de la OMS sobre la Tuberculosis en Ginebra).

Agradecemos especialmente a los siguientes miembros del Grupo Central de la Iniciativa Mundial de Laboratorios y especialistas en salud pública y en análisis de laboratorio: Maka Akhalaia, Uladzimir Antonenka, Khalide Azam, Roger Calderon, Sarabjit Singh Chadha, Fernanda Dockhorn Costa, Lucilaine Ferrazoli, Christopher Gilpin, Sarder Tanzir Hossain, Marguerite Massinga Loembe, Daniel Orozco, Kaiser Shen, Alena Skhrahina, Khairunisa Suleiman, Elisa Tagliani, Sabira Tahseen, Abiola Olajumoke Tubi y Hung Van Nguyen. También agradecemos los comentarios de Lara Vojnov de los Programas Mundiales de la OMS sobre VIH, Hepatitis e Infecciones de Transmisión Sexual.

La Iniciativa Mundial de Laboratorios expresa su agradecimiento a Médicos Sin Fronteras, especialmente a Helena Huerga y Zee Ndlovu, por haber proporcionado los procedimientos operativos estandarizados para realizar la prueba Alere Determine™ TB LAM Ag y por las apreciaciones sobre las experiencias de sus países en la realización de la prueba.

Los autores han tomado todas las precauciones razonables para verificar la información contenida en esta publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga del material. En ningún caso los autores podrán ser considerados responsables de los daños y perjuicios derivados de su uso.

Esta guía fue editada por Miriam Pinchuk. La maquetación y el diseño fueron realizados por Inis Communication.

La Iniciativa Mundial de Laboratorios es un grupo de trabajo de la Alianza Alto a la Tuberculosis. La elaboración y la publicación de este documento han sido posibles gracias al apoyo económico de la Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional.

ABREVIATURAS

Ag	antígeno
AlereLAM	prueba Alere Determine™ TB LAM Ag
BAR	bacilos acidorresistentes
CrAg	antígeno criptocócico
FIND	Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (por su sigla en inglés)
GDF	Servicio Farmacéutico Mundial (por su sigla en inglés)
GLI	Iniciativa Mundial de Laboratorios (por su sigla en inglés)
LAM	proteína lipoarabinomanano
LAMP	amplificación isotérmica (del ADN) mediada por bucles (por su sigla en inglés)
LAM-ICL	prueba de determinación del lipoarabinomanano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
PDR	prueba de diagnóstico rápido
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	reacción en cadena de la polimerasa (por su sigla en inglés)
PNT	programa nacional de tuberculosis
RxXT	radiografía de tórax
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
TB-MR	tuberculosis multirresistente
TB-R	tuberculosis farmacorresistente
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

PÚBLICO DESTINATARIO

El público destinatario de esta guía práctica incluye a los responsables de la formulación de políticas nacionales y subnacionales, a los trabajadores de salud de primera línea y los directores de los programas de VIH y tuberculosis, y a las principales partes interesadas en la tuberculosis, incluidos los asociados en la ejecución.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es la primera causa de muerte en el mundo debida a un solo agente infeccioso, *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), incluso por encima del VIH/sida. Se estima que aproximadamente 2000 millones de personas, es decir, el 25% de la población mundial, están infectadas por Mtb, y entre el 5% y el 10% de las personas infectadas tienen un riesgo de progresión de la infección a la enfermedad tuberculosa a lo largo de la vida (1). En el informe mundial más reciente sobre la TB se estimó que alrededor de 10 millones de personas contrajeron la enfermedad en el 2019. La probabilidad de contraer TB aumenta proporcionalmente en presencia de factores de riesgo específicos o comorbilidades, como la infección por el VIH. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2017 el riesgo de contraer TB para las 38 millones de personas con infección por el VIH fue 18 veces mayor que el riesgo existente en el resto de la población mundial (1). En el 2019, se notificaron un total de 456 426 casos de TB en personas seropositivas para el VIH y se notificaron unas 208 000 muertes por TB en esa misma población. Debido a los recientes avances en el diagnóstico y el tratamiento, en la última década se ha observado una disminución mundial del número de casos de TB y una disminución de las muertes en las personas coinfectadas por TB y VIH. Sin embargo, sigue habiendo importantes lagunas y desafíos en la detección temprana de todos los casos de TB en las personas seropositivas para el VIH. En el 2015, una revisión sistemática de la bibliografía sobre la carga de la TB, encontrada por medio de exámenes *post mortem*, mostró que la TB sigue siendo la infección oportunista más importante en esta población (2). La TB diagnosticada en la autopsia representó casi el 40% de las muertes de adultos relacionadas con el VIH en los establecimientos de salud (2). Esta estimación fue superior a la de la OMS y el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA), que establecía que la TB constituía el 25% de las muertes relacionadas con el VIH y el sida en todo el mundo. En el 2019, de los 815 000 casos estimados de TB asociados a la infección por el VIH en el mundo, solo el 56% fueron notificados, debido probablemente en parte al infradiagnóstico y al acceso insuficiente a los servicios de atención de la salud (1).

Mejorar el acceso al diagnóstico temprano y rápido de la TB es uno de los principios primordiales en la lucha contra la enfermedad y un pilar clave de la Estrategia Fin de la TB de la OMS (3). El diagnóstico temprano de la TB en las personas con VIH a menudo resulta difícil porque, en presencia de la infección por el VIH, las manifestaciones clínicas de la enfermedad dependen en gran medida del nivel de inmunosupresión (4).

Las pruebas convencionales de baciloscopia de esputo para el diagnóstico de la TB tienen una sensibilidad reducida en las personas con VIH, especialmente si están enfermas de gravedad (5).¹ En las personas seropositivas para el VIH, la TB comúnmente no produce lesiones pulmonares cavitarias y el esputo puede tener una concentración bacilar baja, lo que lleva a una proporción significativa de personas con baciloscopias negativas o incapaces de producir esputo. Además, otros problemas dificultan el diagnóstico de la TB (6), como la forma de presentación clínica atípica de la enfermedad, ya que la prevalencia de formas extrapulmonares y diseminadas de TB es alta en personas con inmunosupresión avanzada.

Con el advenimiento de las tecnologías moleculares rápidas, el diagnóstico más preciso de la TB se ha vuelto más accesible para todos los pacientes, incluidos los pacientes con baciloscopia negativa y TB asociada a la infección por el VIH (7). Se dispone de una amplia variedad de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés), la PCR en tiempo real y la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP, por su sigla en inglés), para diagnosticar la TB (8–12). Sin embargo, el rendimiento de otros medios de diagnóstico rápidos recomendados por la OMS, como TB-LAMP, TruenatTM Mtb y TruenatTM Mtb Plus (Molbio Diagnostics, Goa, India), no se ha evaluado completamente en adultos y niños con infección por el VIH (13). La OMS recomienda otras tecnologías como la prueba Xpert[®] MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, Estados Unidos) y, más recientemente, Xpert[®] MTB/RIF Ultra como prueba diagnóstica inicial de la TB en adultos y niños, incluso para los que se sospecha que tienen TB asociada con el VIH (11, 12). Con la prueba Xpert[®] MTB/RIF se alcanza una sensibilidad combinada del 85% en el conjunto de los adultos con TB pulmonar, pero la sensibilidad se reduce al 81% en las personas con infección por el VIH, y se reduce aún más, al 67%, en las personas con baciloscopia negativa y cultivo positivo para TB (13); sin embargo, con la prueba Xpert MTB/RIF Ultra la sensibilidad aumenta un 10% en pacientes con baciloscopia negativa y cultivo positivo y un 7% en las personas seropositivas para el VIH.

¹ La enfermedad grave en un adulto o adolescente se define en función de cuatro signos de peligro: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto, temperatura > 39 °C, frecuencia cardíaca > 120 latidos/minuto e imposibilidad de caminar sin ayuda. Un niño enfermo de gravedad se define por cualquiera de los siguientes signos de peligro: letargo o inconsciencia, convulsiones, imposibilidad de beber o mamar, o vómitos reiterados.

Si bien estas pruebas moleculares han ayudado a cerrar la brecha de diagnóstico de la TB porque aumentan la rapidez y la sensibilidad de las pruebas para detectarla en las personas con infección por el VIH, el acceso al diagnóstico oportuno y el tratamiento eficaz sigue siendo un reto. En la mayoría de los países donde la TB es endémica, el emplazamiento de dispositivos GeneXpert para estas pruebas se ha centrado en gran medida en los laboratorios distritales, principalmente debido a la infraestructura requerida y la necesidad de una asignación presupuestaria sostenible para la adquisición y el mantenimiento de los medios de diagnóstico, entre otras cosas. Por lo tanto, el acceso a la prueba Xpert® MTB/RIF en el punto de la atención es limitado (14) en lugares de escasos recursos y con una carga alta de TB. A menudo, factores como la necesidad de un suministro eléctrico ininterrumpido y de infraestructura de laboratorio adecuada, así como el uso de algoritmos de diagnóstico restrictivos y mecanismos ineficientes o insuficientes para el envío de las muestras, limitan el acceso de los pacientes a las pruebas moleculares rápidas (15–18). Además, en las personas seropositivas para el VIH, la naturaleza paucibacilar de la TB y la escasa producción de esputo hacen que el uso de las tecnologías de pruebas moleculares basadas en esputo sea más arduo.

El lipoarabinomanano (LAM) es un factor de virulencia inmunógeno que se libera a partir de productos metabólicamente activos o que están siendo degradados y es específico de las especies micobacterianas (19). El LAM fue identificado por primera vez en 1980 como un posible marcador de la TB activa (19), y es el biomarcador de TB más estudiado hasta la fecha. Los factores que hacen del LAM un biomarcador atractivo en el caso de la TB son, entre otros, que procede de especies de micobacterias y es específico de ellas; abunda en la pared celular de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb); es termoestable y estable frente a las proteasas, y tiene epítopos estructurales que son exclusivos de Mtb. Además, varios estudios han demostrado que, en pacientes con TB, el LAM se encuentra en la sangre y el esputo (20–23), así como en la orina (24, 25). Se sabe que los niveles del LAM en la orina son elevados en las personas con coinfección por VIH y TB, y aumentan a medida que disminuyen los recuentos de linfocitos CD4 (26). Los antígenos micobacterianos en el suero o la orina han atraído el interés de los investigadores porque este tipo de biomarcador de la TB no requiere la obtención de una muestra de esputo y se puede medir fácilmente con sistemas de prueba rápida basados en inmunoanálisis de bajo costo. Estas características llevaron al desarrollo de una prueba de determinación del LAM en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL), que se comenzó a comercializar como prueba rápida para ser utilizada en el punto de atención puesto que permite detectar LAM micobacteriano en muestras de orina.

En el 2015, el Programa Mundial de la OMS sobre Tuberculosis convocó a un grupo de elaboración de directrices para examinar la evidencia sobre el uso de la prueba LAM-ICL. El grupo de elaboración de directrices recomendó utilizarla como prueba simple en el punto de atención para ayudar a diagnosticar la TB en pacientes adultos hospitalizados seropositivos para el VIH y con signos y síntomas de TB y recuentos de linfocitos CD4 ≤ 100 linfocitos/mm³ o en personas con VIH enfermas de gravedad, independientemente de su recuento de CD4 o con un recuento de CD4 desconocido (27). Esta recomendación también es aplicable a pacientes ambulatorios adultos con VIH y con signos y síntomas de TB (pulmonar, extrapulmonar o ambas) y un recuento de linfocitos CD4 ≤ 100 linfocitos/mm³ o que estén enfermos de gravedad, independientemente de su recuento de CD4, sobre la base de la generalización de los datos obtenidos en los pacientes hospitalizados. La recomendación también se aplica a niños con infección por el VIH y con signos y síntomas de TB (pulmonar, extrapulmonar o ambas), en este caso sobre la base de la generalización de los datos obtenidos en adultos, aunque se reconoce que los datos son limitados y que preocupa la especificidad baja de la prueba LAM-ICL en niños.

La evidencia y las recomendaciones correspondieron únicamente al uso de la prueba Alere Determine™ TB LAM Ag (antígeno) (AlereLAM; Abbott Laboratories, Lake Bluff, IL, Estados Unidos). Además, en el 2016, la OMS publicó también las *Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH*, que incluían la recomendación de utilizar la prueba LAM-ICL para diagnosticar la TB en personas seropositivas para el VIH con recuentos bajos de linfocitos CD4 o enfermas de gravedad (28).

Si bien la evidencia evaluada por el grupo de elaboración de directrices apoyaba el uso de la LAM-ICL como prueba diagnóstica de la TB en adultos seropositivos para el VIH que cumplieran con los criterios descritos anteriormente, el surgimiento de nueva evidencia llevó a la OMS a modificar y ampliar las recomendaciones sobre el uso de la LAM-ICL. En consecuencia, en noviembre del 2019, la OMS publicó una política actualizada (29).

La política actualizada para el diagnóstico de la TB activa en personas seropositivas para el VIH (29) contiene varios cambios que aumentan la firmeza y el alcance de las recomendaciones anteriores, amplían los criterios de prueba y mejoran la calidad de la evidencia (recuadro 1). En el anexo 1 se puede consultar un resumen de los cambios introducidos en la política actualizada del 2019 respecto de la política del 2015.

En la nueva revisión sistemática realizada para la actualización de la política relacionada con la prueba LAM-ICL se evaluó la exactitud de AlerelAM como prueba de diagnóstico y su repercusión en los resultados importantes para los pacientes, como la mortalidad relacionada con la TB (29). La razón de riesgos combinada para la mortalidad fue del 85% en los pacientes con infección por el VIH en fase avanzada. Se evaluó la exactitud en diferentes grupos, incluidas personas sintomáticas y asintomáticas, en función de su recuento de linfocitos CD4 y del recuento de CD4 más el entorno en el que se hizo la prueba (es decir, un laboratorio hospitalario para pacientes ingresados o un entorno ambulatorio con pruebas clínicas realizadas por trabajadores de salud capacitados). Los resultados de esta revisión sistemática mostraron una diferencia leve e insignificante en lo que respecta a la exactitud de la prueba en comparación con la política del 2015. La sensibilidad combinada general de AlerelAM para adultos con VIH y con signos y síntomas de TB fue del 42% y la especificidad combinada, del 91%. Sin embargo, la evidencia evaluada mostró la importancia de la prueba para un grupo en particular: el de pacientes hospitalizados con o sin signos y síntomas de TB y un recuento de linfocitos CD4 < 200 linfocitos/mm³. En la política del 2015, la recomendación era que la prueba AlerelAM se usara como ayuda para el diagnóstico en personas con recuentos de CD4 < 100 linfocitos/mm³ o enfermas de gravedad; sin embargo, la política del 2019 establece que se puede aplicar la prueba AlerelAM a todos los pacientes hospitalizados seropositivos para el VIH con infección en fase avanzada (recuentos de CD4 < 200 linfocitos/mm³) y que no sean capaces de producir esputo.

En la actualidad, AlerelAM es la única prueba rápida de LAM-ICL en orina que se puede realizar en el punto de atención, que está disponible comercialmente y que cuenta con la aprobación de la OMS, aunque se están desarrollando otras. Como la prueba tiene la ventaja de ser sencilla, rápida y de bajo costo, y no requiere instrumentos ni infraestructura adicionales, ampliar su adopción podría aumentar su repercusión y utilidad en las zonas con recursos limitados donde la infección por el VIH o la TB sean endémicos.

Recuadro 1. Política actualizada de la OMS (2019) sobre el uso de la prueba Alerel Determine™ TB LAM Ag (antígeno) (AlerelAM)

En pacientes hospitalizados

La OMS recomienda firmemente el uso de AlerelAM (lipoarabinomanano) como ayuda en el diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños seropositivos para el VIH:

- con signos y síntomas de TB (pulmonar o extrapulmonar) o
- con infección por el VIH en fase avanzada^a o
- que estén enfermos de gravedad o
- independientemente de los signos y síntomas de TB, con un recuento de linfocitos CD4 de menos de 200 linfocitos/mm³.

En pacientes ambulatorios

La OMS sugiere el uso de AlerelAM como ayuda en el diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños seropositivos para el VIH:

- con signos y síntomas de TB (pulmonar o extrapulmonar) o
- o que estén enfermos de gravedad o
- independientemente de los signos y síntomas de TB, con un recuento de linfocitos CD4 de menos de 100 linfocitos/mm³.

En pacientes ambulatorios

La OMS recomienda firmemente **no** usar AlerelAM como ayuda en el diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños seropositivos para el VIH:

- sin evaluar los síntomas de TB,
- sin síntomas de TB y con recuento de linfocitos CD4 desconocido o
- sin síntomas de TB y con un recuento de linfocitos CD4 ≥200 linfocitos/mm³ o
- sin síntomas de TB y con un recuento de linfocitos CD4 de 100 a 200 linfocitos/mm³.

Observaciones

- La evidencia y las recomendaciones examinadas se aplican solo al uso de AlereLAM puesto que otras pruebas internas basadas en el LAM no han sido validadas o utilizadas adecuadamente fuera de entornos de investigación restringidos. Cualquier prueba nueva o genérica basada en el LAM debe estar sujeta a una validación adecuada en los entornos de uso previstos.
- A todos los pacientes con signos y síntomas de TB pulmonar que sean capaces de producir esputo se les debe realizar una prueba molecular rápida (es decir, Xpert®, Truenat™ o TB-LAMP [amplificación isotérmica mediada por bucle])^b como prueba diagnóstica inicial, y se debe enviar como mínimo una muestra de esputo para una prueba molecular rápida. Esta recomendación es válida también para niños y adolescentes seropositivos para el VIH que puedan proporcionar una muestra de esputo.
- Estas recomendaciones también se aplican a adolescentes y niños seropositivos para el VIH, sobre la base de la generalización de los datos obtenidos en adultos, aunque es preciso reconocer que los datos relativos a estos grupos de población son limitados.
- AlereLAM debe utilizarse como complemento del juicio clínico en combinación con otras pruebas. No debe utilizarse como una prueba de reemplazo o triaje.

^a En adultos, adolescentes y niños de 5 años o más seropositivos para el VIH, la infección por el VIH en fase avanzada se define como un recuento de linfocitos CD4 de <200 linfocitos/mm³ o un evento clínico correspondiente al estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS en la primera consulta. En todos los menores de 5 años con VIH se debe considerar que la infección está en fase avanzada en el momento de la presentación clínica inicial.

^b Hay dudas sobre el uso de la prueba Truenat en personas con VIH. En pacientes con baciloscopia negativa, la sensibilidad es menor que en el conjunto de todos los pacientes. Los datos indirectos sobre la exactitud de las pruebas en pacientes con baciloscopia negativa permitieron extrapolar esta recomendación a los pacientes seropositivos para el VIH porque no hay datos obtenidos específicamente en ellos. Sin embargo, la certidumbre de la evidencia sobre la exactitud de la prueba se reduciría si se vuelven a tomar datos indirectos. La TB-LAMP no ha sido evaluada de forma completa para su uso en personas con VIH.

FUNDAMENTOS DE LA PRUEBA ALERELAM

Principios de la prueba

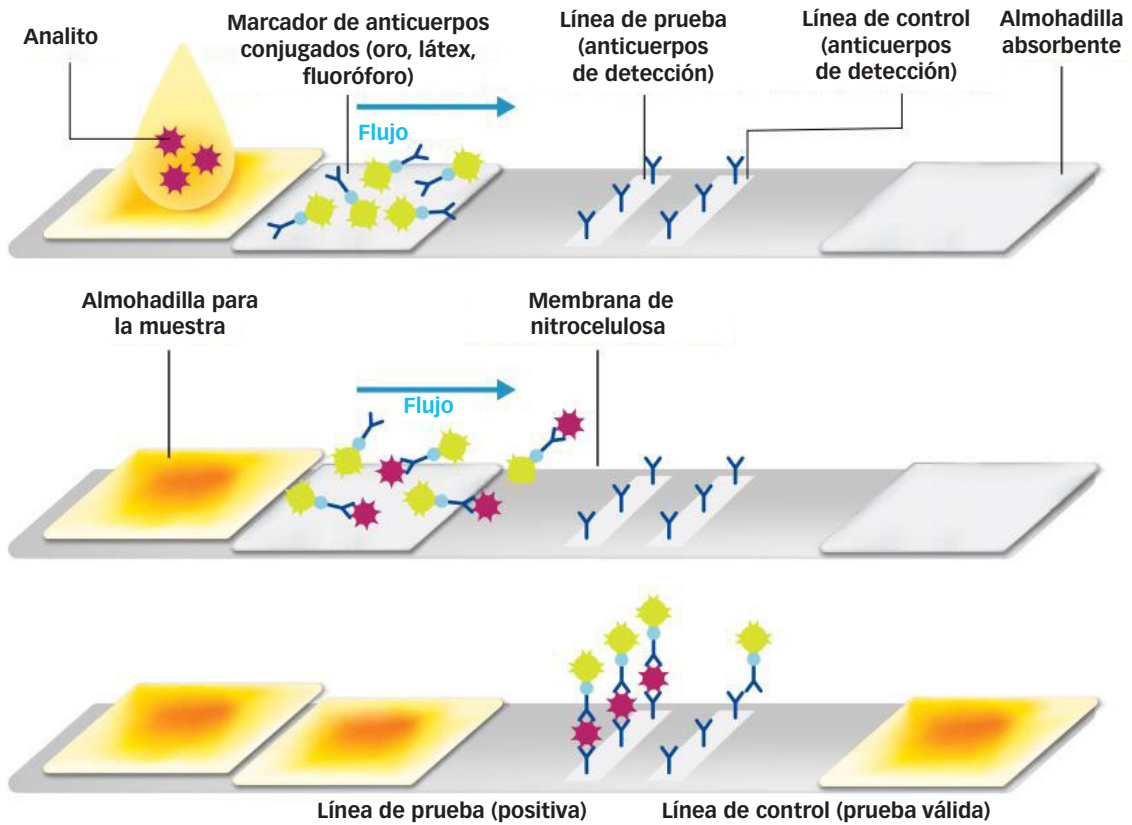
AlerelAM es una prueba mediante inmunocromatografía para la detección cualitativa del antígeno LAM a partir de micobacterias en muestras de orina humana. El LAM es un componente lipopolisacárido importante de la pared celular externa de las micobacterias. Es una glucoproteína de 17,5 kDa que se encuentra en la superficie de la célula. En las personas con infección por el VIH y enfermas de gravedad, la TB puede diseminarse a diversos órganos. Puesto que el LAM es filtrado por los riñones, es detectable en la orina, particularmente en pacientes con infección por el VIH en fase avanzada y TB diseminada. Habitualmente, la detección del LAM en la orina indica un cuadro grave que requiere tratamiento inmediato. Además, en pacientes inmunodeprimidos con TB, la respuesta inmunitaria habitual no logra contener a los bacilos debido al nivel bajo de linfocitos CD4 y al deterioro de la respuesta del paciente; por lo tanto, los bacilos de TB pueden ser degradados y excretados por procesos corporales normales. En ambos casos, el antígeno micobacteriano LAM puede estar presente en la orina, lo que posibilita su detección para el diagnóstico (24, 30).

La prueba utiliza anticuerpos policlonales altamente purificados para capturar moléculas de LAM (el antígeno diana) con un análisis de inmovilización enzimática de tipo sándwich de flujo lateral (figura 1). La muestra se agrega a la tira reactiva y el flujo capilar desplaza el antígeno LAM a través de la tira de modo que: a) se une a un anticuerpo conjugado con oro coloidal para formar un inmunocomplejo; b) el flujo capilar desplaza el inmunocomplejo más allá de la ventana de control y la ventana del paciente donde es capturado por un anticuerpo anti-LAM fijado a la membrana de nitrocelulosa, y c) la presencia de LAM sea confirmada por la marca de oro coloidal. Una banda gris violácea en la ventana del paciente indica un resultado positivo, y muestra que el antígeno micobacteriano LAM está presente en la muestra en el límite de detección de la prueba o por encima de él (figura 2). Si no hay ninguna banda visible, el LAM no está presente o posiblemente lo esté por debajo del límite de detección y, por lo tanto, se presume que el resultado es negativo. Se ha agregado una ventana de control para garantizar la validez de la prueba; debe haber una línea visible en dicha ventana en todas las pruebas. La banda de control utiliza un anticuerpo con especificidad por el oro coloidal (31).

Es importante tener en cuenta que la molécula LAM se puede encontrar en todas las micobacterias y, por lo tanto, la prueba no puede discriminar, por ejemplo, entre *Mtb* y otras especies de micobacterias, como *M. leprae* y *M. avium* (31). Sin embargo, en zonas en las que la TB es endémica y en la población destinataria para la que la OMS ha recomendado el uso de LAM-ICL, es probable que un resultado positivo refleje una infección por *Mtb*. Los estudios han demostrado que la especificidad de AlerelAM varía en función de la prueba seleccionada como patrón de referencia (32). El patrón de referencia comúnmente utilizado (es decir, el cultivo) tiene un rendimiento limitado en la población destinataria de esta prueba debido a la menor capacidad de la población de producir muestras de esputo de buena calidad y a la mayor proporción de casos de TB diseminada. Por lo tanto, los datos de especificidad de AlerelAM deben interpretarse con precaución, teniendo en cuenta que la prueba puede permitir detectar *Mtb* en casos que con la prueba de referencia se pueden pasar por alto. Aunque habitualmente se recomienda la realización de pruebas confirmatorias de TB (por ejemplo, una prueba molecular rápida o un cultivo) (13, 29) cuando los resultados son discordantes (es decir, AlerelAM positivo y prueba molecular rápida negativa o cultivo negativo), en la interpretación de tales pruebas se debe tener en cuenta las limitaciones de la prueba Xpert MTB/RIF y de los cultivos de muestras de esputo paucibacilares (véase “Consideraciones sobre los algoritmos”).

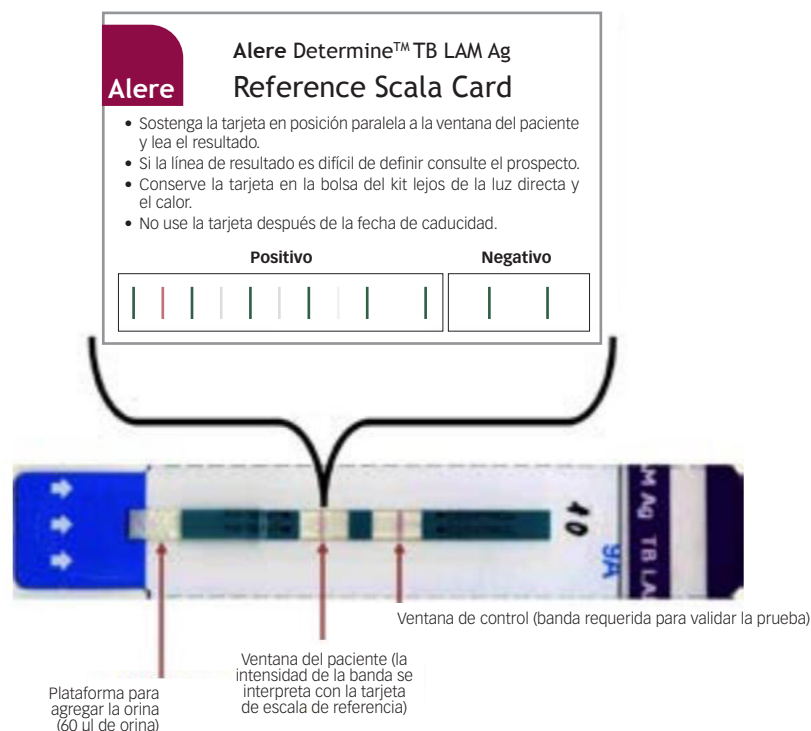
Fuente: Reproducido con autorización del editor de Eur Respir J. 2012;40;1211–20. doi:10.1183/09031936.00201711.

Figura 1. Principios generales* para detectar el antígeno lipoarabinomano (LAM)



* La muestra que contiene el analito de interés se desplaza por acción capilar a través de una membrana interna cuando se la agrega al kit de prueba, donde se unirá primero para capturar anticuerpos que tengan unida una molécula informante. El complejo analito-anticuerpo continúa migrando hasta llegar a otro conjunto de anticuerpos de detección fijados a la membrana, que se unen a las moléculas que forman complejos, concentrándolas en un solo lugar (línea de prueba) para su detección. Todo anticuerpo de captura no ligado restante continúa migrando y forma un complejo con un segundo conjunto de anticuerpos fijos en una línea de control que valida la prueba.

Figura 2. Uso de la tarjeta de escala de referencia para determinar la intensidad de la banda y la validez de la prueba Alere Determine TB LAM Ag



AlereLAM: especificaciones del producto

AlereLAM es una prueba de diagnóstico rápido de flujo lateral con un tiempo de respuesta de 25 minutos. AlereLAM es una prueba simple que se realiza en el punto de atención y requiere una infraestructura y capacitación mínimas. La prueba se puede realizar en un laboratorio o en un consultorio. Se pueden obtener volúmenes de muestra exactos mediante el uso de dispositivos adecuados (véase el apartado siguiente). Esto permite realizar la prueba en consultorios clínicos en los que haya personal de atención médica capacitado y compartir tareas en su realización, además de descentralizar la prueba a entornos de atención primaria de salud. La prueba debe conservarse a 2-30 °C y tiene un período de validez de 18 meses. Los kits son estables hasta su fecha de caducidad si se conservan correctamente. El fabricante no recomienda el uso de la prueba con ningún tipo de muestra que no sea de orina.

Suministros necesarios para las pruebas

El kit de prueba AlereLAM viene con diez tarjetas que contienen diez pruebas por tarjeta, una tarjeta de escala de referencia y un prospecto con instrucciones (figura 3).

Otros elementos requeridos para las pruebas, pero que no se incluyen en el kit son:

- recipiente estéril para la obtención de la muestra de orina;
- pipeta u otro dispositivo que permita transferir con precisión 60 µl de orina (podría ser una micropipeta calibrada de 100 µl de puntas con filtro, una micropipeta de doble bulbo de 60 µl o una Pastette);
- cronómetro.

Figura 3. Los elementos que requiere la prueba Alere Determine TB LAM Ag incluyen la tarjeta de prueba, la tarjeta de escala de referencia, un recipiente estéril para la obtención de la muestra de orina, una pipeta y un cronómetro



10 tarjetas (10 pruebas por tarjeta)



Recipiente para la obtención de la muestra de orina



Micropipeta de 100 µl con puntas



micropipeta de doble bulbo de 60 µl



Cronómetro

Obtención y conservación de las muestras

Es muy recomendable que antes de obtener la muestra de orina, la zona urogenital se limpie con una toallita húmeda. Se debe recoger la orina de mitad de la micción en un recipiente estéril ordinario para muestras de orina. Siempre que sea posible, se debe realizar la prueba con muestras recientes, de ser posible inmediatamente después de su obtención. Si no es posible realizar la prueba de inmediato, la orina se puede conservar a temperatura ambiente durante un máximo de 8 horas o a 2-8 °C durante un máximo de 3 días. Si se conserva a 2-8 °C, antes de realizar la prueba las muestras deben volver a llevarse a temperatura ambiente. Para fines de investigación, las muestras se pueden congelar a -20 °C. Sin embargo, la congelación puede causar la formación de precipitados de características no determinadas. Por lo tanto, las muestras descongeladas requieren centrifugación a 10 000 g durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego se puede extraer una alícuota de 60 µl del sobrenadante transparente para la prueba. Evite múltiples ciclos de congelación-descongelación (es decir, solo un máximo de tres) ya que el antígeno LAM puede deteriorarse (31). Tenga en cuenta que algunos estudios han indicado que la reactividad del LAM en orina desaparece en muestras conservadas durante 3 años a -20 °C (33). Hasta la fecha, la estabilidad de las muestras de orina congeladas no se ha comparado con el uso de muestras recientes (34) para las pruebas AlereLAM.

El fabricante recomienda el uso de la primera orina de la mañana para garantizar una prestación óptima de la prueba. El momento óptimo para la obtención de las muestras fue estudiado por Gina et al. en Sudáfrica (35); este estudio mostró que el uso de la primera orina de la mañana de pacientes con VIH hospitalizados aumentaba la sensibilidad de la prueba en un 14% en pacientes con TB probable y en un 27% en pacientes con TB confirmada. Por lo tanto, se debe tener en cuenta el momento de la obtención de la orina para garantizar un resultado claro de la prueba o al realizar una nueva prueba si la prueba inicial no fue concluyente.

Procedimiento

El procedimiento básico se muestra en la [figura 4](#), y el procedimiento operativo estandarizado se describe en el [anexo 2](#). Es importante usar la tira reactiva dentro de las dos horas posteriores a la retirada de la lámina protectora. Si se analizará más de una muestra, asegúrese de etiquetar correctamente cada tira reactiva para que se pueda vincular correctamente a la muestra de cada paciente. Los materiales que no se utilicen en la prueba deben retirarse del banco de trabajo y el banco se debe limpiar con desinfectante. Para garantizar la exactitud de la prueba, es importante seguir un flujo de trabajo organizado con respecto a la realización de las pruebas y los plazos.

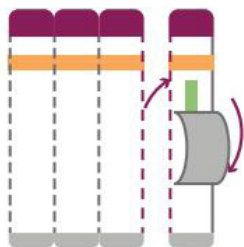
Los pasos básicos son:

- (1) Retire la lámina protectora de cada tira reactiva necesaria y asegúrese de que estén debidamente etiquetadas para la muestra de cada paciente.
- (2) Agregue 60 µl de orina a la almohadilla destinada a la muestra utilizando una pipeta de precisión u otro dispositivo.
- (3) Espere 25 minutos y luego lea los resultados. Los resultados son estables durante 35 minutos. No los lea pasados los 35 minutos.
- (4) Compruebe los resultados con la tarjeta de escala de referencia incluida en el kit de la prueba.

Figura 4. Procedimiento para la prueba Alere Determine TB LAM

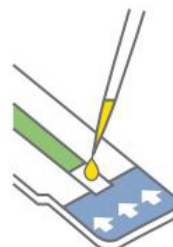
1 Preparar la prueba

Separar una tira del lado derecho de la tarjeta y retirar la lámina protectora



2 Agregar la muestra

Agregar 60 µl de orina en la almohadilla para la muestra



3 Leer los resultados

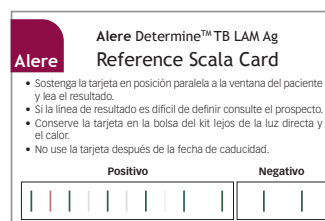
Esperar 25 minutos y luego leer los resultados

Línea	Reactiva	No reactiva	Inválida
Control			
Paciente			



4 Verificar los resultados

Comparar los resultados con la tarjeta de escala de referencia



Lectura e interpretación

La prueba incorpora una ventana de control que actúa como una medida de control de calidad interno (figura 5). Para que la prueba sea válida, debe ser visible una banda de control en la ventana correspondiente cada vez que se realiza una prueba. Si la banda de control no es visible, la prueba no es válida y la muestra debe analizarse nuevamente. Se incluye una tarjeta de escala de referencia en cada kit para ayudar a interpretar y clasificar los resultados (figura 2). Para que la prueba se considere positiva, debe haber una banda gris violácea visible en la ventana de control y en la ventana del paciente. La intensidad de color de la banda del paciente debe ser similar o más oscura que cualquiera de las bandas positivas en la tarjeta de escala de referencia. Las bandas del paciente y de control pueden diferir en intensidad, pero ambas deben estar presentes para que un resultado positivo de la prueba sea válido. Las diferentes intensidades de color en la tarjeta de referencia se vinculan a una clasificación de positividad, en la que el grado 1 es el menos intenso y representa la concentración más baja de LAM. Aunque no se trata de una prueba cuantitativa, en general la intensidad de la banda se correlaciona con el nivel de LAM en la muestra. Los niveles bajos de LAM que están cerca del límite de detección pueden ser difíciles de interpretar.

Es importante destacar que, en la versión actual de la prueba, puede aparecer en la ventana del paciente una banda débil que es más clara que la primera banda positiva en la tarjeta de referencia. En este caso, el resultado de la prueba debe considerarse negativo o indeterminado. Las primeras personas que comenzaron a usar la prueba AlereLAM señalaron que interpretar los resultados cuando la intensidad del color de la banda era de grado 1 o más clara que el grado 1 era uno de los principales desafíos operativos. Por lo tanto, es fundamental incluir específicamente este tema durante las sesiones de capacitación y las evaluaciones de competencias y analizar cómo informar este tipo de resultados (figura 6).

Figura 5. Procedimiento de control interno de calidad para garantizar la validez de la prueba

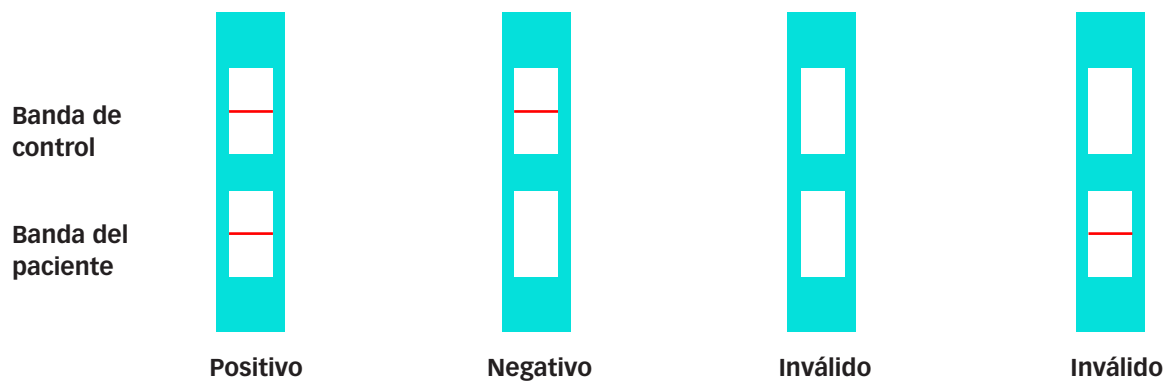
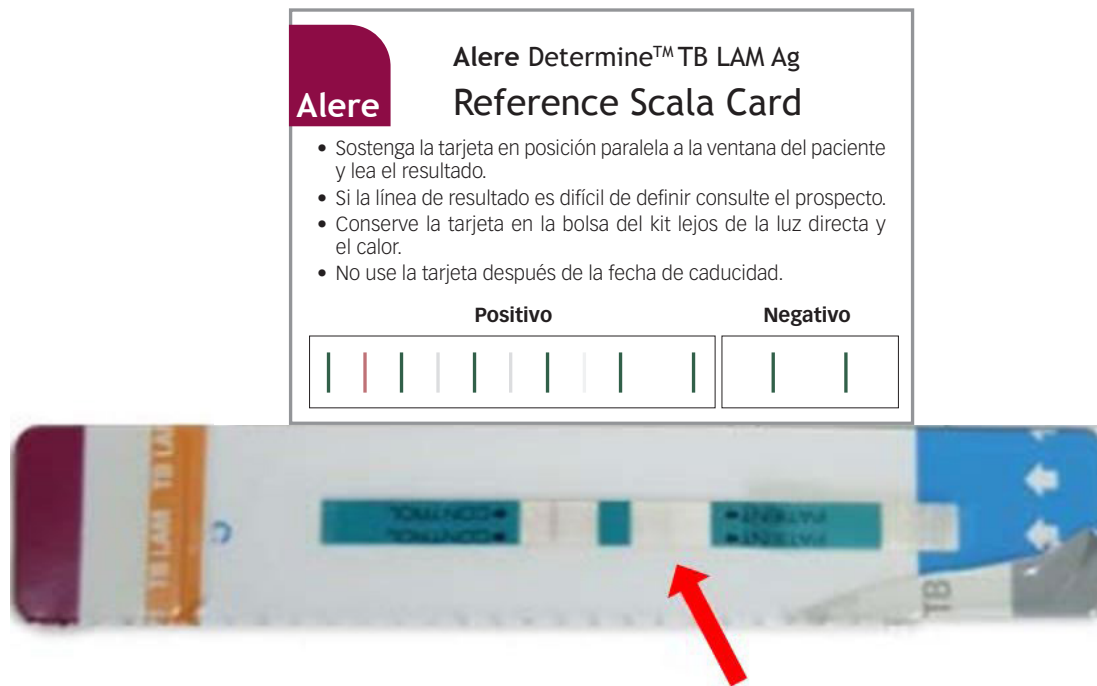


Figura 6. Ejemplo de intensidad de banda poco clara o equívoca que a veces se observa con la prueba Alere Determine TB LAM Ag y que dificulta la interpretación de los resultados



Mejores prácticas de bioseguridad y eliminación de desechos

Al igual que con todas las pruebas que se realizan con muestras biológicas, se deben seguir las mejores prácticas en materia de bioseguridad y gestión de desechos de acuerdo con las directrices de bioseguridad de cada laboratorio y la práctica clínica habitual. Se recomienda el uso de equipos de protección personal para la manipulación de muestras clínicas (por ejemplo, bata de laboratorio, guantes). Los espacios de trabajo para las pruebas deben estar limpios y bien organizados.

PAPEL DE ALERELAM EN LOS ALGORITMOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA TB

En consonancia con las directrices de la OMS para el tratamiento de la infección por el VIH en fase avanzada y para iniciar rápidamente el tratamiento antirretroviral, la prueba LAM-ICL es útil e importante dentro del conjunto de intervenciones de atención de salud que se debe ofrecer a las personas con infección en fase avanzada o seropositivas para el VIH enfermas de gravedad con cualquier valor del recuento de linfocitos CD4 (36). El conjunto de pruebas diagnósticas para las personas con infección por el VIH en fase avanzada se debe ofrecer en todos los niveles del sistema de atención de la salud y debe incluir, entre otros, recuento de linfocitos CD4, pruebas de antígeno criptocócico sérico (CrAg), LAM-ICL y pruebas moleculares rápidas de diagnóstico de la TB de la OMS. A pesar de las recomendaciones de las políticas, el grado de implementación del conjunto de intervenciones de manejo de la infección por el VIH en fase avanzada, incluida la realización de la prueba LAM-ICL, está progresando lentamente (37).

Las directrices actualizadas de la OMS sobre el uso de la prueba LAM-ICL también incluyen evidencia sobre consideraciones adicionales respecto a la realización de la LAM-ICL para diagnosticar la TB en los grupos poblacionales con VIH, así como la incorporación de la prueba y su valor para guiar el inicio del tratamiento de la TB (29). Se resumen a continuación algunas de las conclusiones de estos estudios.

- (1) Un estudio realizado en adultos seropositivos para el VIH en Kenya mostró que agregar AlerelAM a los algoritmos de diagnóstico para el manejo de pacientes hospitalizados o ambulatorios enfermos de gravedad o con recuentos bajos de CD4 aumentaba significativamente el rendimiento diagnóstico, en particular cuando se utilizaba como una prueba complementaria de los algoritmos que incluían solo signos clínicos y radiografías de tórax (RxT) (aumento del 36,6% en el rendimiento para la detección) o signos clínicos, RxT y baciloscopia (aumento del 19,9% en el rendimiento para la detección) (38). También se observó un aumento en el rendimiento en términos de detección de casos cuando se agregó AlerelAM a un algoritmo de diagnóstico que incluía la prueba Xpert MTB/RIF (aumento del 13,4% en el rendimiento para la detección), lo que demuestra que el uso de la prueba de determinación del LAM puede apoyar el diagnóstico de TB en pacientes que podrían no ser diagnosticados si solo se les realizara la prueba Xpert MTB/RIF (38).
- (2) En un estudio multinacional publicado en el 2016 se informó que cuando se agregó AlerelAM a los algoritmos de diagnóstico que incluían baciloscopia o prueba Xpert MTB/RIF, su papel de apoyo fue de vital importancia para acortar el tiempo hasta el diagnóstico y el inicio del tratamiento en pacientes con VIH (39). Esto es particularmente relevante para los pacientes seropositivos para el VIH que tienen mayor riesgo de muerte, pero que no pueden producir esputo para la evaluación diagnóstica habitual (5, 39, 40).
- (3) En el mismo estudio multinacional se observó que AlerelAM contribuyó al diagnóstico rápido y al inicio temprano del tratamiento de la TB y se asoció con una reducción de la mortalidad a 8 semanas en los pacientes con VIH y con al menos un síntoma de TB y un cuadro suficientemente grave como para requerir ingreso hospitalario (39).
- (4) Los estudios, incluidos los cálculos de costos y los análisis de la relación costo-efectividad que han comparado diferentes estrategias de diagnóstico para la detección de la TB en personas con infección por el VIH, han indicado que agregar una prueba de determinación del LAM a un algoritmo de diagnóstico de TB podría reducir los costos asociados con el diagnóstico de la TB. La prueba es sumamente costo-efectiva en comparación con los algoritmos de diagnóstico que incluyen baciloscopia o solo la prueba Xpert MTB/RIF en lugares con una carga alta de TB y VIH, como Mozambique y Uganda (41, 42).

Consideraciones sobre los algoritmos

Teniendo en cuenta la evidencia obtenida en los estudios mencionados anteriormente, así como las recomendaciones de la OMS del 2019 para el uso de la LAM-ICL (29, 43) y sobre la gestión de la atención a las personas con infección por el VIH en fase avanzada (36), las siguientes consideraciones prácticas deben orientar los algoritmos y las estrategias nacionales para la introducción de la prueba AlerelAM.

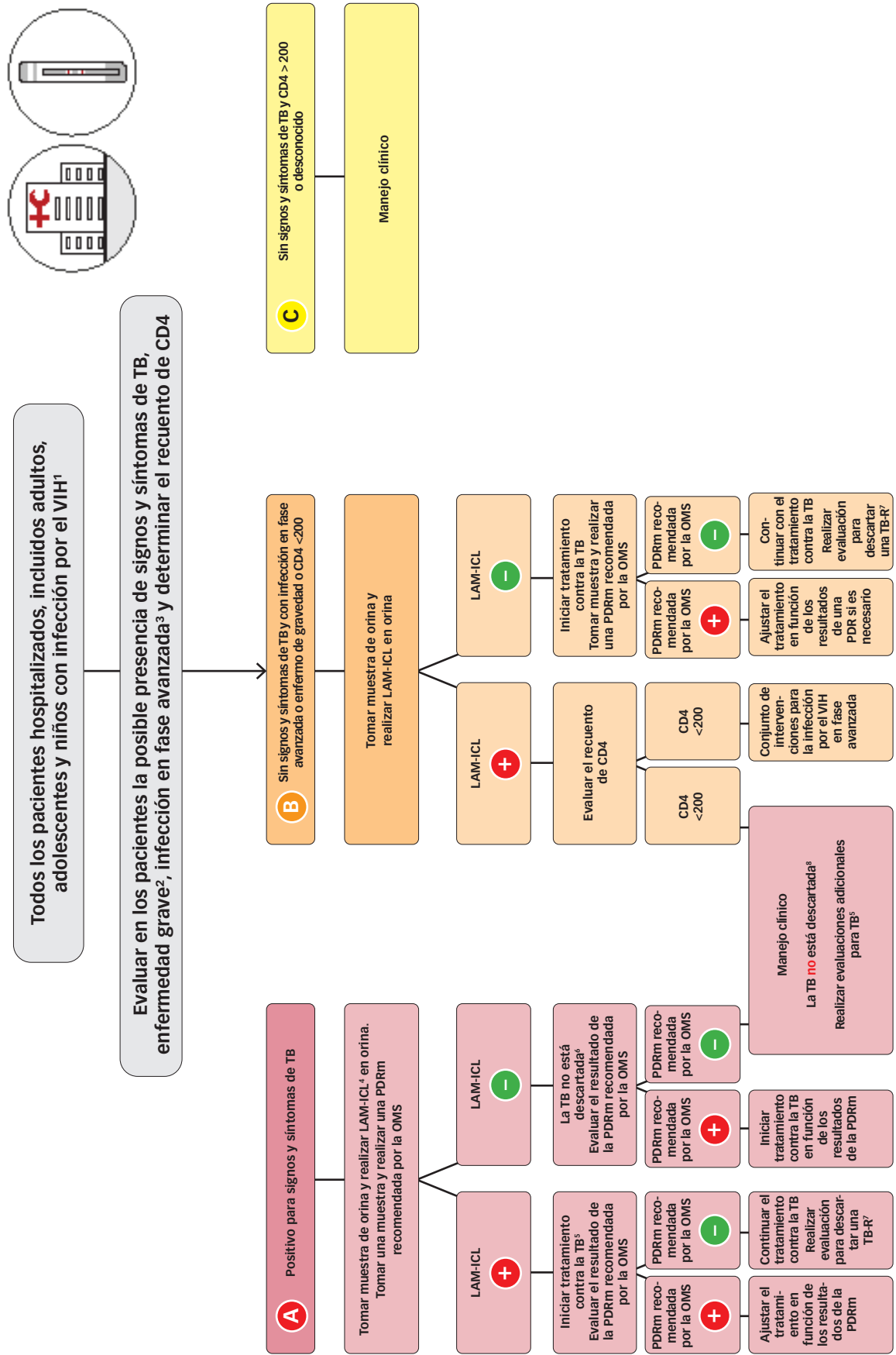
- Los grupos destinatarios de la prueba AlereLAM son:

- pacientes hospitalizados {
 - pacientes con VIH –
 - con signos y síntomas de TB O
 - con infección por el VIH en fase avanzada O
 - enfermos de gravedad,
 - con recuentos de CD4 < 200 linfocitos/mm³ independientemente de si presentan síntomas de TB.
- pacientes ambulatorios {
 - pacientes con VIH –
 - con signos y síntomas de TB O
 - enfermos de gravedad,
 - con recuentos de CD4 < 100 linfocitos/mm³ independientemente de si presentan síntomas de TB.

- Se debe considerar que todos los niños seropositivos para el VIH de ≤ 5 años tienen una infección por el VIH en fase avanzada en el momento de la presentación clínica inicial. Por lo tanto, reúnen los criterios para el uso de la prueba LAM-ICL en cualquier entorno (de hospitalización o ambulatorio), independientemente de si tienen o no signos y síntomas de TB.
- El diagnóstico molecular rápido recomendado por la OMS se debe realizar en paralelo a la LAM-ICL en los grupos destinatarios descritos anteriormente. Sin embargo, para evitar retrasos, las decisiones sobre el tratamiento inmediato se deben basar en los resultados de la LAM-ICL, mientras se esperan los resultados de otras pruebas moleculares rápidas.
- Si los pacientes hospitalizados están enfermos de gravedad o postrados en cama y no pueden producir esputo y pertenecen a alguno de los grupos destinatarios mencionadas anteriormente, la prueba AlereLAM se puede realizar a la cabecera del enfermo para apoyar el diagnóstico rápido y la atención clínica de los pacientes en los que hay un riesgo de deterioro acelerado y muerte relacionados con la TB. Los médicos deben iniciar el tratamiento contra la TB inmediatamente basándose en un resultado positivo de AlereLAM y en su juicio clínico, mientras esperan los resultados de una prueba molecular rápida o una confirmación basada en un cultivo, si se dispone de estas pruebas.
- Los pacientes con un resultado positivo de AlereLAM deben iniciar inmediatamente el tratamiento contra la TB. En la [figura 7](#) se puede ver una descripción detallada de las consideraciones para el seguimiento diagnóstico.

Un resultado negativo en la LAM-ICL no permite descartar la TB. En presencia de signos y síntomas clínicos sugestivos de TB, se deben realizar evaluaciones diagnósticas adicionales.

Figura 7a. Prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para facilitar el diagnóstico de la TB en personas con VIH hospitalizadas

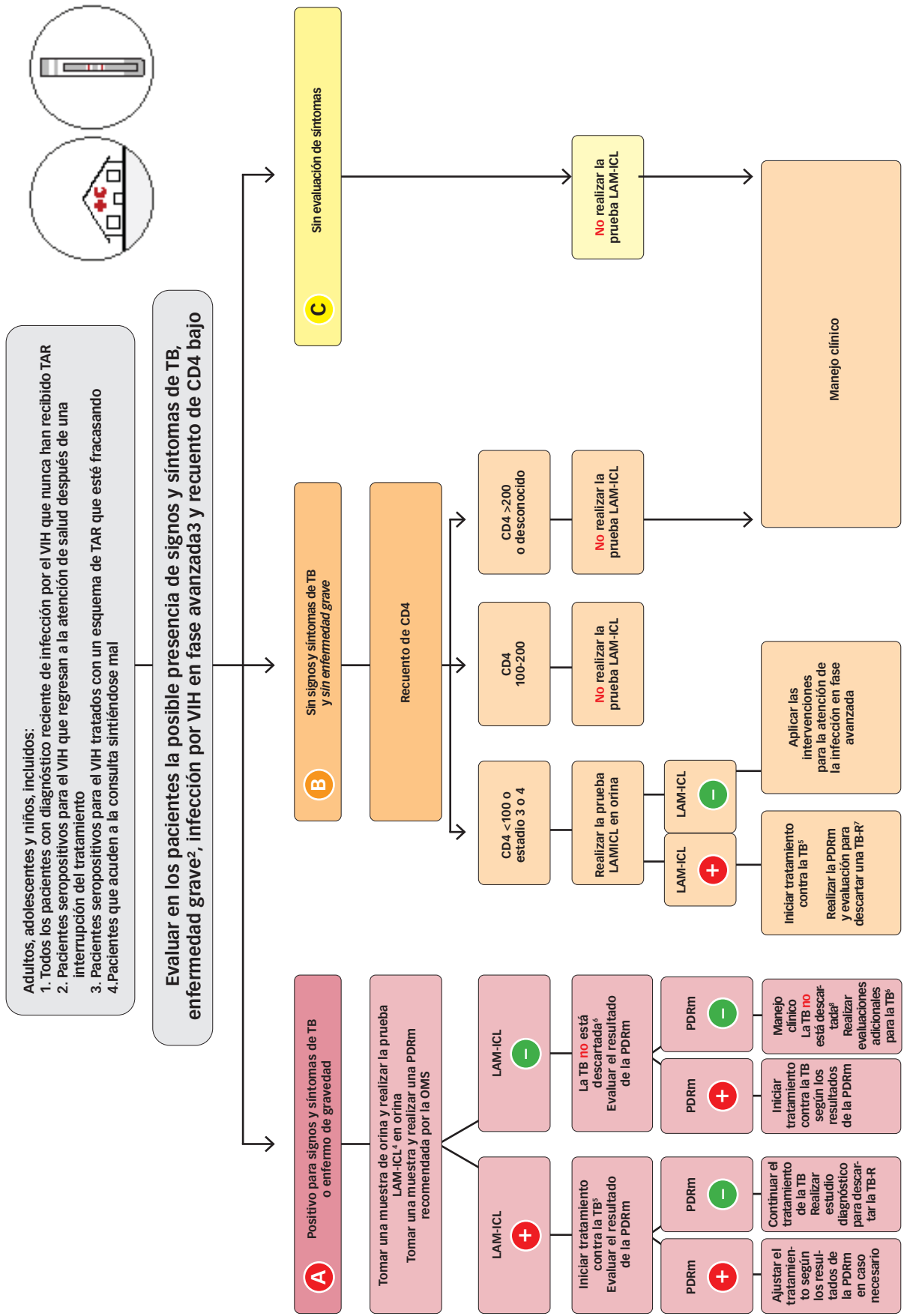


Fuente: WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis- rapid diagnostics for tuberculosis detection (43)

TB-R: tuberculosis farmacorresistente; LAM-ICL: prueba de determinación del lipoarabinomano mediante inmunocromatografía de flujo lateral; TB-MR: tuberculosis multirresistente; PDRm: prueba de diagnóstico rápido de tipo molecular (recomendada por la OMS); TB: tuberculosis; OMS: Organización Mundial de la Salud; PDR: prueba diagnóstica rápida.

1. Se consideran personas con infección por el VIH las personas seropositivas para el VIH o cuyo estado serológico es desconocido, pero que presentan manifestaciones clínicas sólidas de infección por el VIH en entornos en los que la prevalencia del VIH es alta y hay mayor riesgo de contraer la infección. A todas las personas con un estado serológico desconocido se les deben realizar las pruebas de detección del VIH de acuerdo con las directrices nacionales. Las personas con VIH y TB también pueden presentar signos y síntomas de TB extrapulmonar, incluidos los de linfadenopatía, meningitis u otras formas de presentación atípicas que justifican una evaluación.
2. La enfermedad grave se define en función de cuatro signos de peligro: frecuencia respiratoria >30 respiraciones/minuto, temperatura >39 °C, frecuencia cardíaca >120 latidos/minuto e imposibilidad de caminar sin ayuda.
3. En adultos, adolescentes y niños >5 años, la infección por el VIH en fase avanzada se define como un recuento de linfocitos CD4 de <200 linfocitos/mm³ o una enfermedad en estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS en la primera consulta. Se considera que todos los niños < 5 años tienen la infección por el VIH en fase avanzada.
4. La prueba LAM-ICL y la prueba rápida molecular recomendada por la OMS deben realizarse en paralelo. Es probable que los resultados de la LAM-ICL (tiempo de realización de la prueba <15 minutos) estén disponibles antes que los resultados de la prueba rápida molecular; por lo tanto, las decisiones sobre el tratamiento se deben basar en el resultado de la LAM-ICL mientras se esperan los resultados de otras pruebas diagnósticas.
5. Se debe iniciar un esquema de tratamiento contra la TB de primera línea de acuerdo con las directrices nacionales, a menos que exista un riesgo muy alto de que el paciente tenga tuberculosis multirresistente (TB-MR). En ese caso, se debe iniciar tratamiento con un esquema para la TB-MR.
6. Los resultados negativos en la prueba de LAM-ICL no permiten descartar la TB en personas sintomáticas. El resultado de la prueba rápida molecular se debe evaluar cuando esté disponible para las decisiones de tratamiento. Véase el algoritmo 1 de la referencia 43 para la interpretación de los resultados de la prueba rápida molecular recomendada por la OMS.
7. Existen métodos fenotípicos (cultivo y pruebas de sensibilidad a fármacos) y moleculares (por ejemplo, análisis de sondas moleculares en línea, secuenciación de ADN y pruebas de alto rendimiento) para evaluar la resistencia a los medicamentos. Se prefieren los métodos moleculares rápidos (por ejemplo, pruebas de diagnóstico Xpert® MTB/RIF o Truenat™ MTB).
8. Los resultados negativos en las pruebas Xpert® MTB/RIF y LAM-ICL no permiten descartar la TB en personas sintomáticas. Se deben realizar evaluaciones clínicas adicionales para la TB. Las exploraciones complementarias para la TB pueden incluir radiografías de tórax, evaluaciones clínicas adicionales, incluida la respuesta clínica después del tratamiento con fármacos antimicrobianos de amplio espectro, y otras pruebas moleculares rápidas o cultivos. Considere la posibilidad de iniciar tratamiento para infecciones bacterianas y para una posible neumonía por *Pneumocystis* con antibióticos con actividad antibacteriana de amplio espectro (no se deben usar fluoroquinolonas). La respuesta clínica debe evaluarse después de 3 a 5 días de tratamiento.

Figura 7b. Prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para facilitar el diagnóstico de la TB en personas con VIH en consultorios y entornos de atención ambulatoria



Fuente: WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection (43)

TAR: tratamiento antirretroviral; TB-R: tuberculosis farmacorresistente; LAM-ICL: prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral; TB-MR: tuberculosis multirresistente; PDRm: prueba de diagnóstico rápido de tipo molecular (recomendada por la OMS); RIF: rifampicina; TB: tuberculosis; OMS: Organización Mundial de la Salud

1. Se consideran personas con infección por el VIH las personas seropositivas para el VIH o cuyo estado serológico es desconocido, pero que presentan manifestaciones clínicas sólidas de infección por el VIH en entornos en los que la prevalencia del VIH es alta y hay mayor riesgo de contraer la infección. A todas las personas con un estado serológico desconocido se les deben realizar las pruebas de detección del VIH de acuerdo con las directrices nacionales. Las personas con VIH y TB también pueden presentar signos y síntomas de TB extrapulmonar, incluidos los de linfadenopatía, meningitis u otras formas de presentación atípicas que justifican una evaluación.
2. La enfermedad grave se define en función de cuatro signos de peligro: frecuencia respiratoria >30 respiraciones/minuto, temperatura >39 °C, frecuencia cardíaca >120 latidos/minuto e imposibilidad de caminar sin ayuda.
3. En adultos, adolescentes y niños >5 años, la infección por el VIH en fase avanzada se define como un recuento de linfocitos CD4 de <200 linfocitos/mm³ o una enfermedad en estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS en la primera consulta. Se considera que en todos los niños <5 años la infección por el VIH está en fase avanzada.
4. La prueba LAM-ICL y la prueba rápida molecular recomendada por la OMS deben realizarse en paralelo. Es probable que los resultados de la LAM-ICL (tiempo de realización de la prueba <15 minutos) estén disponibles antes que los resultados de la prueba molecular; por lo tanto, las decisiones sobre el tratamiento se deben basar en el resultado de la LAM-ICL mientras se esperan los resultados de otras pruebas diagnósticas.
5. Se debe iniciar un esquema de tratamiento contra la TB de primera línea de acuerdo con las directrices nacionales, a menos que exista un riesgo muy alto de que el paciente tenga tuberculosis multirresistente (TB-MR). En ese caso, se debe iniciar tratamiento con un esquema para la TB-MR. Los esquemas de tratamiento deben modificarse según sea necesario en función de los resultados de las pruebas de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS.
6. Los resultados negativos en la prueba de LAM-ICL no permiten descartar la TB en personas sintomáticas. El resultado de la prueba rápida molecular se debe evaluar cuando esté disponible para las decisiones de tratamiento. Véase el algoritmo 1 de la referencia 43 para la interpretación de los resultados de la prueba rápida molecular recomendada por la OMS.
7. Existen métodos fenotípicos (cultivo y pruebas de sensibilidad a fármacos) y moleculares (por ejemplo, análisis de sondas moleculares en línea, secuenciación de ADN y pruebas de alto rendimiento) para evaluar la resistencia a los medicamentos. Se prefieren los métodos moleculares rápidos (por ejemplo, pruebas de diagnóstico Xpert® MTB/RIF o Truenat™ MTB). Los resultados de la PDR recomendada por la OMS deben interpretarse como se muestra en esta figura.
8. Los resultados negativos en las pruebas Xpert® MTB/RIF y LAM-ICL no permiten descartar la TB en personas sintomáticas. Se deben realizar evaluaciones clínicas adicionales para la TB. Las exploraciones complementarias para la TB pueden incluir radiografías de tórax, evaluaciones clínicas adicionales, incluida la respuesta clínica después del tratamiento con fármacos antimicrobianos de amplio espectro, y otras pruebas moleculares rápidas o cultivos. Considere la posibilidad de iniciar tratamiento para infecciones bacterianas y para una posible neumonía por *Pneumocystis* con antibióticos con actividad antibacteriana de amplio espectro (no se deben usar fluoroquinolonas). La respuesta clínica debe evaluarse después de 3 a 5 días de tratamiento.

CONSIDERACIONES PARA LA INTRODUCCIÓN DE ALERELAM

Introducción en los países

Antes de la introducción e implantación, los países deben realizar una serie de tareas específicas. En primer lugar, puede ser necesaria una presentación formal y una visión general de la prueba para los funcionarios del Ministerio de Salud, los miembros de los programas que se ocupan de la infección por el VIH y la TB, y la sociedad civil. Esta presentación debe describir las características y limitaciones de la prueba, las estrategias de implantación eficaces, la viabilidad y utilidad de la prueba en entornos específicos, y el impacto diagnóstico según lo informado por otras personas que la han utilizado. Según los procesos regulatorios en vigor, es posible que los países deban cumplir protocolos de registro y validación antes de introducir la prueba. La previsión del número de pruebas que conviene adquirir se debe basar en los datos anuales sobre las tasas de utilización de pruebas de diagnóstico en las personas seropositivas para el VIH, el número de personas seropositivas para el VIH a las que se diagnostica TB y el número anual de casos con infección por el VIH en fase avanzada (con recuentos de CD4 < 200 linfocitos/mm³). Los países deben aprovechar un grupo de trabajo existente o establecer uno nuevo para coordinar las políticas para la TB y el VIH, y definir directrices nacionales para el uso y la implementación de la prueba LAM-ICL. Será necesario adaptar las plataformas de capacitación para médicos y laboratorios a fin de proporcionar información sobre cómo usar la prueba de acuerdo con los algoritmos establecidos por los programas que se ocupan de la TB y el VIH; establecer las mejores prácticas para la obtención de las muestras de orina; finalizar los protocolos para laboratorios y centros de atención de salud; guiar la interpretación de la prueba y considerar sus limitaciones; garantizar la continuación adecuada con las pruebas confirmatorias; proporcionar información sobre las prácticas de registro y notificación; y apoyar la vinculación inmediata con el tratamiento de la TB en los pacientes, en particular en el caso de aquellos que estén enfermos de gravedad. La prueba deberá agregarse a los formularios de solicitud, así como a las plantillas de registro e informes para garantizar su uso para un diagnóstico rápido. También habrá que determinar las prácticas de garantía de calidad y eliminación de residuos. La aplicación eficiente y eficaz requerirá una estrecha colaboración no solo entre los programas de lucha contra la TB y el VIH, sino también entre ellos y la sociedad civil, para garantizar el beneficio y la repercusión esperada en el diagnóstico de la TB en personas seropositivas para el VIH y en pacientes con enfermedad grave o infección por el VIH en fase avanzada.

Teniendo en cuenta las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso del tratamiento antirretroviral para tratar y prevenir la infección por el VIH (28) y las recomendaciones sobre el tratamiento de la infección por el VIH en fase avanzada (36), los programas de los países también deberían considerar lo siguiente:

A todas las personas que presentan una infección por el VIH en fase avanzada se les debe ofrecer un conjunto de servicios que incluyen intervenciones clave de diagnóstico, detección sistemática, profilaxis y adhesión al tratamiento.

Consideraciones relativas a la implantación

Registro del producto

El proceso de registro debería iniciarse pronto para no obstaculizar el despliegue y la utilización de los instrumentos avalados por la OMS. El registro en el país de los instrumentos avalados por la OMS no debe suponer un obstáculo para la introducción de la prueba LAM-ICL, impidiendo con ello el diagnóstico de la TB. Si la prueba no se ha registrado oficialmente, el Ministerio de Salud tendrá que ponerse en contacto con el fabricante para ayudar en el proceso. Los pasos adecuados para garantizar un proceso fluido y eficiente serán esenciales para la rápida implementación de la prueba LAM-ICL.

Validación en el país

En algunos países, los nuevos productos deben someterse a estudios de validación específicos. Aunque no son necesarios para los productos respaldados por la OMS que han sido objeto de una evaluación y un examen exhaustivo por parte de expertos, las políticas nacionales pueden exigir que estos se completen a fin de evaluar el rendimiento y viabilidad de una nueva prueba o tecnología de diagnóstico en su entorno específico o para un grupo poblacional específico. Se necesitará que los países planifiquen esto con antelación de manera de acelerar esta actividad, a fin de garantizar un despliegue eficiente.

Proyecciones y compras

Con el fin de evaluar las necesidades anuales de compras, tanto los programas del VIH como los de la TB tendrán que examinar los datos sobre las tasas de VIH y TB e infección en fase avanzada por el VIH, y estratificar a los pacientes según los recuentos de CD4, para determinar el porcentaje anual de personas seropositivas para el VIH con recuentos de CD4 < 100 linfocitos/mm³ en entornos ambulatorios y recuentos de CD4 < 200 linfocitos/mm³ en entornos de hospitalización, y proporcionar una estimación basada en la evidencia para sustentar las compras. Estos datos pueden ser difíciles de recabar, pero la elaboración de un plan para iniciar las evaluaciones anuales permitirá proyectar las compras con una mayor exactitud, lo cual contribuirá a fundamentar la elaboración del presupuesto y la planificación (véase “[Información sobre compras](#)”).

Emplazamiento de la prueba

Los puntos de prestación de servicios donde se debe considerar la introducción de la prueba LAM-ICL para el diagnóstico de la TB son:

- entornos de hospitalización: la prueba se puede implantar en los lugares de atención de salud de nivel 2 o 3, o en las plantas de hospitalización de hospitales públicos o privados con acceso a pruebas de laboratorio realizadas por trabajadores capacitados en la LAM-ICL para detectar TB;
- entornos ambulatorios: la prueba se puede introducir en centros de atención primaria de nivel 1, centros de atención de urgencia y centros o consultorios de atención del VIH. La obtención de muestras y la realización de la prueba LAM-ICL para la TB deben estar a cargo de un trabajador de la salud capacitado.

Elaboración y modificación de documentos

Se deberán redactar o modificar diferentes documentos para apoyar la realización de las pruebas, entre otros:

- directrices y algoritmos nacionales;
- planes estratégicos para la aplicación;
- protocolos para la obtención de muestras de orina;
- procedimientos operativos estandarizados y guías rápidas;
- materiales de capacitación y competencias;
- formularios de solicitud, plantillas de registro y formularios de presentación de informes;
- documentos que aborden la garantía de la calidad y las prácticas de eliminación de desechos.

Registro y notificación

Los establecimientos y los programas nacionales de TB deben registrar y notificar un resultado positivo en la prueba LAM-ICL como un caso de TB confirmado bacteriológicamente. Las definiciones y el marco de notificación de la OMS para la TB, actualizados en el 2020 (44), incluyen técnicas basadas en biomarcadores, por ejemplo, la LAM-ICL, como las pruebas de diagnóstico rápido aprobadas que permiten definir un caso de TB en las condiciones establecidas por las directrices de la OMS (13, 29).

Capacitación del personal

Los programas de capacitación deben incluir al personal clínico y de laboratorio que se ocupa de la TB y de la infección por el VIH. Al igual que con cualquier nueva tecnología que se incorpora, los médicos deben conocer la exactitud general y las limitaciones de la prueba, su posición en el algoritmo de diagnóstico, lo que significan los resultados y qué pruebas adicionales son necesarias para garantizar el diagnóstico y la atención de calidad para el paciente. El personal de laboratorio y clínico asignado para realizar la prueba tiene que conocer plenamente los pasos y procesos asociados con la obtención de las muestras, la realización de la prueba y la lectura visual. En el [anexo 2](#) se muestra un protocolo estandarizado que incluye información detallada sobre cómo garantizar lecturas exactas de las muestras y resultados fiables. Estos protocolos se pueden utilizar para elaborar materiales de capacitación. Se recomienda la capacitación en el lugar de trabajo para que se puedan conocer las características específicas de cada sitio, de manera de garantizar la aptitud y la comprensión del usuario. Se recomienda que la capacitación sea de medio día, seguida de observaciones de la prueba al día siguiente. Los componentes y preparativos de la capacitación deben incluir lo siguiente:

- Presentación a los médicos y al personal del laboratorio que realizarán y utilizarán la prueba (por ejemplo, con un juego de diapositivas u otro material de capacitación). En la presentación se debe proporcionar una visión general de cómo se utiliza la prueba para diagnosticar la TB en personas seropositivas para el VIH e incluir los datos de antecedentes pertinentes que demuestren una reducción de la mortalidad en la población destinataria, así como la sensibilidad y especificidad en dicha población. Se deben destacar los estudios provenientes de otros países. Por último, debe proporcionar información sobre los fundamentos de la prueba en sí, los pasos necesarios para la obtención adecuada de muestras y la interpretación de los resultados.
- Elaboración y examen de medios auxiliares que indiquen los pasos necesarios para realizar la prueba e interpretar los resultados.
- Práctica con pruebas de muestras que se sepa que son positivas o negativas. Si se van a utilizar micropipetas en un entorno clínico, se recomienda una sesión de capacitación sobre su uso. Es esencial asegurarse de que el personal comprenda la importancia de añadir con precisión la muestra a la tira reactiva. También es esencial asegurarse de que el personal comprenda el uso correcto de la tarjeta de escala de referencia y sepa cómo leer e interpretar la prueba adecuadamente, en particular en los casos en que el resultado puede no ser claro.
- Análisis de las limitaciones de la prueba y las mejores prácticas para realizarla. Esto debe incluir información sobre por qué la prueba no se puede utilizar para la detección sistemática en todas las personas seropositivas para el VIH.
- Información sobre la conservación y el desecho adecuados de la prueba, de conformidad con las directrices nacionales y las recomendaciones del fabricante.
- Definición de los requisitos para la garantía de calidad de los lotes para cada nueva remesa de pruebas como primer paso para garantizar el control de calidad.
- Prácticas de gestión de inventario que se pueden utilizar para establecer la supervisión del inventario para definir las tasas de consumo anual y vigilar las fechas de caducidad en cada sitio en el que se realice la prueba. Además, deberán abordarse los métodos para asegurar una previsión adecuada y la cuantificación y comunicación de las necesidades.
- Sesión de preguntas y respuestas para atender cualquier consulta y para que se puedan hacer sugerencias para mejorar la capacitación.

Las evaluaciones de competencia para determinar conocimientos y aptitudes deben realizarse a intervalos regulares (es decir, a los 6 meses de la formación inicial y anualmente a partir de entonces).

Realización de la prueba en entornos ambulatorios

La aceptación y la demanda de pruebas en la comunidad son fundamentales para la implantación de pruebas diagnósticas en los entornos de atención primaria de salud. Los grupos de la sociedad civil pueden ayudar a concientizar a la comunidad respecto de la prueba.

Introducción por fases

El uso de un abordaje por fases es la mejor estrategia para incorporar cualquier nueva herramienta de diagnóstico. Se recomienda que el abordaje por fases se comience incorporando la prueba en entornos de hospitalización, en los que el rendimiento será destacado y se reducirá perceptiblemente la mortalidad. Después de seis meses, o más tarde, las pruebas se pueden implantar en entornos ambulatorios y consultorios de nivel inferior, particularmente en centros y

consultorios de atención del VIH. Los datos nacionales sobre la aplicación temprana en pacientes hospitalizados se deben poner a disposición de los médicos de entornos ambulatorios para resaltar la aceptabilidad de la prueba y el uso de instrumentos de registro y notificación.

Enseñanzas extraídas

Si bien la mayoría de los estudios realizados con AlereLAM evaluaron la exactitud de la prueba, fueron pocos los que analizaron los desafíos y beneficios o logros relacionados con la implantación de AlereLAM a través de los programas nacionales de TB e infección por el VIH/sida o directamente a través de instituciones y establecimientos en los que los recursos de diagnóstico son escasos o los pacientes no pueden producir esputo. Una encuesta realizada en países con cargas altas de TB y de VIH evaluó la incorporación de AlereLAM (45). Además, la viabilidad de la aplicación habitual de AlereLAM se ha investigado sistemáticamente en estudios de investigación operativa realizados en diferentes países (46; Mathabire Rücker SC, Huerga H, Epicentre/Médicos Sin Fronteras, informes de campo sin publicar de la República Democrática del Congo, Malawi y Mozambique, 2017).

Los retos, logros y enseñanzas extraídas de estos estudios incluyen lo que se indica a continuación.

Retos

- Limitaciones presupuestarias: La falta de fondos para apoyar la adopción de AlereLAM fue mencionada por 10 de 21 (48%) países con una carga alta de TB que informaron obstáculos para la implantación (44).
- Estudios piloto: Algunos países informaron sobre la necesidad de realizar estudios y pruebas piloto en su país antes de la introducción. Este tipo de estudios pueden informar a los responsables de la toma de decisiones sobre el mejor uso y emplazamiento de la prueba en los algoritmos de diagnóstico nacionales, y también pueden evaluar la exactitud y las restricciones operativas.
- La prueba no se percibe como una prioridad: los programas de TB e infección por el VIH/sida no prevén detectar un gran número de personas con infección por el VIH y enfermos de gravedad si hay implantados programas sólidos, incluidas estrategias de diagnóstico y tratamiento² (46) y tratamiento preventivo con isoniazida. No obstante, se debería disponer de pruebas suficientes para el número de casos previsto según lo indicado en las nuevas recomendaciones de la OMS (recuadro 1). Se debe calcular el número de personas con infección por el VIH que se beneficiarían de la prueba LAM-ICL (véase “Proyección de pedidos para la incorporación de AlereLAM”).
- Retrasos en las aprobaciones regulatorias para la introducción de pruebas: Los países pueden tener limitaciones administrativas y de coordinación para las aprobaciones necesarias para introducir e implantar nuevos dispositivos médicos.
- Sensibilidad baja: La confianza en AlereLAM es baja debido a su sensibilidad baja. Sin embargo, la sensibilidad aumenta en condiciones específicas, como cuando se usa en pacientes con recuentos bajos de CD4 (24). Por lo tanto, AlereLAM puede reducir el tiempo hasta el inicio del tratamiento, lo que conduce a una reducción de la mortalidad general (Mathabire Rücker SC, Huerga H, Epicentre/Médicos Sin Fronteras, informe sin publicar, Malawi, 2017).
- Limitaciones en los establecimientos de salud: Los pacientes necesitan baños u otras instalaciones sanitarias limpias y privadas en los centros de salud que les permitan proporcionar una muestra de buena calidad sin riesgo de contaminación. Además, la ausencia de inodoros puede generar percepciones negativas respecto de la prueba. Un paciente puede rechazar la prueba debido a la falta de privacidad para la obtención de la muestra de orina.
- Alteración del flujo de pacientes: Se ha informado que, en los pacientes con VIH que no están clasificados como enfermos de gravedad en función de los signos y síntomas clínicos, es necesario realizar una prueba de determinación de los linfocitos CD4 si los resultados anteriores tienen más de tres meses, para determinar si se les puede realizar la prueba AlereLAM. Esto puede traducirse en un retraso para el paciente y, posiblemente, podría requerir una consulta de seguimiento si el recuento de CD4 y la prueba de AlereLAM no se pueden realizar el mismo día.

Beneficios y logros

En los estudios realizados en la República Democrática del Congo, Kenya, Malawi y Mozambique se llegaron a las siguientes conclusiones (38, 46):

² “Realizar pruebas y brindar tratamiento” es una intervención estratégica en la cual se realiza a las personas periódicamente pruebas de detección del VIH y reciben inmediatamente tratamiento antirretroviral si tienen la infección por el VIH, independientemente del recuento de CD4.

- Facilidad de uso: Se observó que AlerelAM era fácil de usar y requería una capacitación mínima para los trabajadores de salud.
- Período de validez: La prueba se podía conservar a temperatura ambiente y tenía un período de validez de un año.
- Sin necesidad de infraestructura de laboratorio: La prueba se pudo realizar en la sala de consulta sin ninguna infraestructura de laboratorio adicional, y los resultados estuvieron disponibles el mismo día de la consulta clínica, lo que abrió la posibilidad de iniciar el tratamiento contra la TB de inmediato.
- Más pacientes capaces de proporcionar orina que esputo: Los estudios realizados en Kenya y Malawi destacaron que el 99% y el 100% de los pacientes, respectivamente, pudieron proporcionar orina para su análisis. En cambio, solo alrededor del 75% de los pacientes pudieron producir esputo para el análisis (38; Mathabire Rücker SC, Hueriga H, Epicentre/Médicos Sin Fronteras, informe sin publicar, Malawi, 2017).
- Tiempo de respuesta breve: El tiempo de respuesta varió de un entorno a otro. El estudio en la República Democrática del Congo informó que la mediana de tiempo transcurrido hasta disponer de los resultados de AlerelAM fue de 75 minutos (intervalo intercuartílico: 45-188) cuando se realizó en el consultorio, si bien el tiempo fue inferior en otros escenarios. En comparación, con otras pruebas de diagnóstico de la TB, en particular Xpert® MTB/RIF y la microscopía, la mediana de tiempo hasta obtener la respuesta fue de aproximadamente dos días (Mathabire Rücker SC, Hueriga H, Epicentre/Médicos Sin Fronteras, informe sin publicar, República Democrática del Congo, 2017).
- Alto grado de coincidencia entre los evaluadores: Los estudios en Malawi y Mozambique indicaron que el grado de coincidencia entre los evaluadores que utilizaron la tarjeta de escala de referencia de AlerelAM fue elevado, de un 98,3% y 98,9%, respectivamente.

Enseñanzas extraídas

- Capacitación: Es esencial que la capacitación de los trabajadores de la salud se centre en detectar y evaluar a los pacientes que reúnen los criterios para la prueba de LAM-ICL (es decir, aplicación de algoritmos de diagnóstico).
- Eliminación adecuada de las muestras de orina: Es importante asegurarse de que haya un lugar adecuado en el establecimiento para eliminar de forma segura las muestras de orina.
- Carga de trabajo adicional para el personal: Si bien la carga de trabajo adicional derivada de la implantación de AlerelAM es mínima, en las plantas de hospitalización puede demandar más tiempo si es necesario colocar una sonda urinaria para la obtención de muestras cuando el paciente está grave.
- Mensajes de educación sobre salud claros para los pacientes, a fin de evitar que no cumplan con las demás pruebas necesarias para el diagnóstico de la TB: Debido a la facilidad de proporcionar una muestra de orina para la prueba AlerelAM, algunos pacientes pueden ser reacios a permitir la obtención de otros tipos de muestras (como las de esputo) para realizar otras pruebas de TB. Esto puede ser un problema crítico debido a la sensibilidad baja de AlerelAM. Además, AlerelAM no está diseñado para detectar resistencia a los medicamentos; por lo tanto, sigue siendo importante obtener muestras de esputo para evaluar si existe resistencia a la rifampicina, particularmente en países con una prevalencia alta de tuberculosis multirresistente (TB-MR). Es crucial brindar educación sobre salud a los pacientes en relación con la importancia de proporcionar muestras de esputo incluso después de que se haya realizado la prueba AlerelAM, y las organizaciones de la sociedad civil pueden ayudar a los trabajadores de salud a crear conciencia sobre las ventajas y limitaciones de esta prueba.

Se ha avanzado considerablemente en la generación de evidencia para la formulación de políticas mundiales y en las evaluaciones de los países que han proporcionado información sobre la introducción de la LAM-ICL. Este progreso se ha reflejado no solo en las recomendaciones de la OMS que se ampliaron aún más en el 2019 y en los algoritmos de diagnóstico posteriores (43), sino también en la inclusión de AlerelAM como uno de los elementos para apoyar la toma de decisiones a la hora de proporcionar atención a personas seropositivas para el VIH con una infección avanzada (38), así como en su inclusión en el Catálogo de Medios de Diagnóstico de TB del Servicio Farmacéutico Mundial (47) y en la primera Lista de Pruebas Diagnósticas Esenciales *in vitro* de la OMS (48). Sin embargo, a pesar de estos cambios de política, y del papel de los grupos de promoción en el aumento de la conciencia y el fomento de la prueba (49, 50), la LAM-ICL aún no ha sido adoptada y aplicada plenamente en los países. La lenta adopción de AlerelAM en los países de ingresos bajos y medianos se ha atribuido a múltiples factores, incluidos los retrasos en la coordinación entre los programas de TB e infección por el VIH (51, 52). A medida que los programas nacionales aborden los desafíos existentes y que evolucione la gama de pruebas de diagnóstico de la TB que están en fase de desarrollo, la introducción rápida de AlerelAM no solo será un medio para reducir la mortalidad asociada con la TB en las personas seropositivas para el VIH, sino que también facilitará la adopción y la ampliación generalizada de las nuevas pruebas basadas en el LAM, así como de otros instrumentos que se puedan aplicar en el punto de atención y que ya están en el horizonte.

GARANTÍA DE LA CALIDAD

Sistemas de garantía de calidad

La implantación de un sistema integral de garantía de calidad es esencial para garantizar la exactitud, fiabilidad y puntualidad de cualquier resultado de las pruebas diagnósticas para pacientes y programas. El establecimiento de un sistema de garantía de calidad asegura que las pruebas se completen de conformidad con las políticas y regulaciones nacionales, que se reciban muestras apropiadas de volumen suficiente para las pruebas, que los trabajadores de salud puedan prestar servicios que no se interrumpan por desabastecimiento o pruebas o equipos defectuosos, que los resultados de las pruebas se hagan llegar a los pacientes y a los médicos de manera oportuna, y que la red de pruebas se supervise y evalúe mediante la medición de su impacto y, por lo tanto, se optimice continuamente. Algunos elementos esenciales de un sistema de garantía de calidad para la prueba LAM-ICL (figura 8) son la elaboración y estandarización de políticas y documentos, el mantenimiento de los equipos (es decir, pipetas y centrifugadoras), la capacitación inicial y de seguimiento para médicos y técnicos de laboratorio, la realización de pruebas de competencia, el fortalecimiento de la cadena de suministro y el seguimiento de indicadores de calidad.

Figura 8. Elementos esenciales de un sistema de garantía de calidad



Para obtener más información sobre estos elementos esenciales, incluida la necesidad de políticas y documentos adecuados relativos a la LAM-ICL, véase “[Consideraciones sobre la implementación](#)”; para consideraciones sobre capacitación, véase “[Capacitación del personal](#)”, y para las compras y gestión de la cadena de suministro, véase “[Obtención y conservación de muestras](#)” e “[información sobre compras](#)”. A continuación se examinan los demás elementos esenciales.

Mantenimiento y conservación de equipos

A fin de garantizar resultados exactos y confiables de la LAM-ICL, los lugares en los que se realiza la prueba que utilizan pipetas o centrifugadoras electrónicas, automáticas o calibradas (o una combinación de ellas) para procesar muestras de orina congeladas deben asegurarse de que los dispositivos se recalibren regularmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Todas las actividades de mantenimiento deben ser realizadas por técnicos autorizados, y la documentación se debe guardar en el establecimiento en el que se realicen las pruebas, para que sirva de referencia y de respaldo de un sistema de gestión de calidad sólido.

Visitas de supervisión *in situ*

Se deben realizar visitas periódicas de capacitación y supervisión del personal para determinar el desempeño del lugar en el que se realizan las pruebas, proporcionar a quienes las realizan capacitación de actualización y determinar cualquier necesidad en el lugar que no se detecte a través de las prácticas habituales de presentación de informes. Los

programas deben elaborar nuevas listas de verificación para supervisión o modificar las existentes a fin de garantizar el uso de un instrumento estandarizado en las visitas de supervisión de toda la red, de modo que los resultados puedan compararse en el tiempo y entre los centros en los que se realizan las pruebas. En los lugares que ya realizan otras pruebas de diagnóstico de la TB, se puede evaluar el uso de la LAM-ICL e incorporar informes a la programación existente para las visitas de supervisión. En los nuevos establecimientos en los que se realicen las pruebas, en particular en los puntos de atención clínica, es posible que los países deban designar y capacitar personal de supervisión para que realice visitas al lugar.

Pruebas de control de calidad

Las pruebas exhaustivas de control de calidad incluyen la evaluación de los resultados de las pruebas realizadas con controles internos y externos.

Controles de calidad internos

Los controles de calidad internos se utilizan para demostrar que una prueba funciona correctamente y puede producir un resultado válido. Cada tira reactiva de AlereLAM incluye una ventana de control de calidad interno y una barra de resultado (figura 5) que deben evaluarse para cada prueba, como se describe en el apartado siguiente y se comenta en “Lectura e interpretación”, así como en el anexo 2.

Controles de calidad externos

Mientras que los controles internos se utilizan para evaluar la funcionalidad de la prueba, los controles externos evalúan, además, la exactitud y confiabilidad del procedimiento al requerir que el personal evalúe una muestra conocida y logre un resultado aceptable. Como actualmente no hay un producto designado para uso como muestra para el control de calidad externo para AlereLAM, los países pueden utilizar muestras de orina cuyo resultado negativo o positivo para TB sea conocido, con resultados bacteriológicos confirmados y que se hayan mantenido en las condiciones de conservación recomendadas para este fin (véase “Obtención y conservación de muestras”).

El control de calidad externo debe llevarse a cabo de forma centralizada cada vez que se recibe un nuevo lote de kits de prueba AlereLAM, antes de la distribución de las tiras reactivas a los centros. Las pruebas realizadas en los nuevos lotes aseguran que las condiciones de fabricación, envío y conservación, como la temperatura y la humedad, no hayan afectado negativamente la capacidad del nuevo lote de producir un resultado exacto. Se deben seleccionar aleatoriamente tiras reactivas de AlereLAM del nuevo lote para realizar pruebas utilizando muestras de control de calidad externo positivas y negativas. Los resultados se deben comparar con los del lote actual o anterior, y deben documentarse en un libro de registro de nuevos lotes de pruebas. Los lotes nuevos que no alcancen los resultados previstos no deben distribuirse ni utilizarse para realizar análisis en pacientes.

Además de las pruebas de los lotes nuevos, el control de calidad externo debe llevarse a cabo semanalmente en cada lugar en el que se realicen pruebas, antes de analizar la primera muestra durante esa semana en particular. Si no se va a realizar la prueba AlereLAM en ninguna muestra en una semana determinada, no es necesario realizar pruebas de control de calidad. Todos los resultados del control de calidad se deben anotar en un libro de registro de resultados de AlereLAM.

Utilice los siguientes procedimientos para evaluar los resultados de las muestras de controles de calidad internos y externos de AlereLAM.

Muestra de control positiva de AlereLAM

- Etiquete la tira reactiva como muestra de control positiva de AlereLAM.
- Añada 60 µl de la muestra de control positiva de AlereLAM a la tira reactiva etiquetada.
- Lea los resultados después de 25 minutos.
- Asegúrese de que la barra de control de calidad aparezca en la ventana de control de calidad.

- Si la barra es visible, el resultado del control es aceptable. Si se analizó la muestra de un paciente, se debe observar la presencia o ausencia de la barra del paciente en la ventana del paciente de la tira reactiva, y el resultado se debe interpretar y notificar.
- Si la barra no es visible, el análisis de la muestra se debe repetir utilizando una nueva prueba. Si la barra no aparece en la tira reactiva que se usó para la repetición, póngase en contacto con su distribuidor local o llame al soporte técnico de Alere (Abbott).

Muestra de control negativa de AlereLAM

- Etiquete la tira reactiva como de muestra de control negativa de AlereLAM.
- Agregue 2 gotas de solución salina o agua destilada a la tira reactiva etiquetada.
- Lea los resultados al cabo de 10 minutos.
- Asegúrese de que la barra de control de calidad no aparezca en la ventana de control de calidad.
 - Si la barra no es visible, el resultado del control es aceptable.
 - Si la barra es visible, la prueba debe repetirse con una nueva muestra de control negativa. Si la barra aparece en la tira reactiva que se usó para la repetición, póngase en contacto con su distribuidor local o llame al soporte técnico de Alere (Abbott).

Pruebas de competencia

Las pruebas de competencia requieren examinadores que procesen, analicen y notifiquen los resultados de muestras enmascaradas y bien caracterizadas para su evaluación. Estas pruebas evalúan la exactitud y la puntualidad de los procesos previos a la prueba diagnóstica (es decir, la recepción y preparación de muestras), la realización de la prueba (es decir, la funcionalidad de la prueba y la competencia del examinador) y los procesos posteriores a la prueba (es decir, la interpretación de los resultados y la presentación de informes) y, por lo tanto, sirven como instrumento eficiente para el seguimiento y la evaluación de las redes de realización de pruebas. Se están elaborando programas de pruebas de competencia para la LAM-ICL; los países deberán consultar la disponibilidad de esos programas para apoyar su pronta aplicación.

Seguimiento y evaluación de los indicadores de calidad

Al igual que con todas las nuevas pruebas de diagnóstico, los países deben elaborar nuevas normas de calidad o adaptar las existentes y los indicadores de rendimiento para AlereLAM. El rendimiento de AlereLAM a nivel de los centros en los que se realiza la prueba y a nivel de la red se debe evaluar con regularidad utilizando datos recopilados y notificados de forma sistemática (es decir, resultados recopilados en visitas de supervisión, informes trimestrales u otros canales de documentación existentes). Se deben investigar rápidamente para su corrección los cambios inesperados en el rendimiento, al igual que todo rendimiento que esté por debajo de los objetivos de calidad. En el conjunto de capacitación de la Iniciativa Mundial de Laboratorios para el fortalecimiento de la red de diagnóstico (53) se pueden encontrar ejemplos de normas de calidad e indicadores de desempeño.

INFORMACIÓN SOBRE COMPRAS

Debido a que AlereLAM es una prueba rápida basada en tiras reactivas, los procesos de compra son relativamente simple en comparación con los de otros métodos de diagnóstico de la TB que emplean múltiples reactivos y materiales fungibles con diferentes requisitos de período de validez y condiciones de conservación. Sin embargo, debido a que la prueba se puede realizar en el punto de atención, su introducción generalizada en un país requiere una gestión cuidadosa de la cadena de suministro para evitar el desabastecimiento y garantizar que las pruebas se utilicen antes de sus fechas de caducidad, especialmente en entornos periféricos. Este apartado proporciona información sobre los suministros y accesorios necesarios para la prueba, así como orientación para prever la magnitud de los pedidos.

Antes de realizar un pedido, los países interesados en introducir AlereLAM deben ponerse en contacto con el fabricante acerca de su intención de adquirir la prueba para asegurarse de que se inicien los procedimientos regulatorios adecuados. Cabe prever que el fabricante necesitará tiempo para elaborar y presentar la documentación y proporcionar la información complementaria necesaria.

Información sobre el producto

La información básica sobre el producto es la siguiente:

- Nombre del producto: Prueba Alere Determine™ TB LAM Ag
- Fabricante: Abbott Laboratories (anteriormente Alere Inc.)
- Costo: US\$ 3,50/tira reactiva (empaquetadas en kits de 100 tiras reactivas: US\$ 350)
- Número de artículo del Servicio Farmacéutico Mundial: 106642 (<http://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>); para realizar un pedido a través del Servicio Farmacéutico Mundial, póngase en contacto con gdf@stoptb.org
- Período de validez: 18 meses
- Condiciones de conservación: 2–30 °C

En el [cuadro 1](#) se describe el equipo necesario para realizar la prueba AlereLAM además del proporcionado con el kit.

Cuadro 1. Accesorios requeridos pero no proporcionados con el kit de la prueba Alere Determine TB LAM Ag

Equipo necesario	Descripción y número de código del producto en el catálogo del Servicio Farmacéutico Mundial	Unidades por paquete	Costo según el catálogo (2020)
Recipientes para la obtención de muestras de orina	Recipientes para la obtención de muestras, de 80 ml cada uno. Código de producto del Servicio Farmacéutico Mundial: 106525	1000	US\$ 83,30
Pipeta con capacidad de transferir 60 µl	Pipeta con capacidad de transferir 10-100 µl Código de producto del Servicio Farmacéutico Mundial: 106055	1	US\$ 226,94
Puntas de pipeta desechables	Puntas de pipeta con capacidad para transferir 10–100 µl (1000 puntas/paquete) Código de producto del Servicio Farmacéutico Mundial: 106388	10 × 96	US\$ 72,75
Micropipetas de doble bulbo ^a	Pipetas de doble bulbo Pasteur con 60 µl de volumen para la transferencia exacta de la muestra Se pueden usar pipetas no esterilizadas y sin graduar	No disponibles	No disponibles aún. Los precios serán publicados en el catálogo
Cronómetro	Cronómetro mecánico Código de producto del Servicio Farmacéutico Mundial: 106570	1	US\$ 1,11

^a Se prevé que se incluya en el catálogo del Servicio Farmacéutico Mundial. Como alternativa a las pipetas y puntas, y para facilitar el uso de la prueba en entornos periféricos, se pueden utilizar micropipetas de doble bulbo desechables. Sin embargo, la exactitud de las pipetas de doble bulbo se debe verificar con una pipeta calibrada antes de usarlas de forma generalizada.

Proyección de pedidos para la introducción de AlereLAM

Los kits de prueba AlereLAM tienen un período de validez de 18 meses; por lo tanto, pedir un volumen suficiente para el suministro de un año permite un margen en caso de que la implantación progrese más lentamente de lo esperado. Dividir el pedido suficiente para un año en dos entregas permite un margen aún mayor; la segunda fecha de entrega prevista podrá aplazarse en caso necesario. (La información de este apartado se ha tomado de la nota de información técnica del Servicio Farmacéutico Mundial, que se puede consultar [en inglés] en http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/GDF_Technical_Information_Note_DetermineTM_TB_LAM_Ag_test_180604-SPREADS.pdf.)

Independientemente del algoritmo utilizado, los médicos deben estar debidamente capacitados para evitar el uso insuficiente de las pruebas y la consiguiente caducidad y el desperdicio o, por el contrario, el uso excesivo inadecuado y el agotamiento temprano de las existencias.

Los pasos que se indican a continuación deberían ayudar a calcular cuántas pruebas se necesitan para un año, partiendo del supuesto de una adopción completa de estas recomendaciones.

- El número de pruebas pedidas debe ser igual al número de personas seropositivas para el VIH a las que se practicaron pruebas de TB en el año anterior en los lugares en los que se realizan pruebas (es decir, personas con signos o síntomas, que tienen una infección por el VIH en fase avanzada o que están enfermas de gravedad), basándose en un examen de los registros. Si en los centros se realizan sistemáticamente recuentos de CD4, habrá pacientes adicionales sin signos o síntomas de TB, pero a los que se les deben realizar pruebas LAM-ICL según los criterios de recuento de CD4 especificados en las recomendaciones actualizadas para entornos de hospitalización y ambulatorios; la inclusión de estos pacientes puede justificar un aumento de aproximadamente el 20% en el

tamaño del pedido, dado que cabría esperar que la mayoría de los pacientes con recuentos bajos de CD4 tuvieran signos o síntomas de TB en un determinado año.

- Si no se dispone de datos de registros sobre el número de personas seropositivas para el VIH a las que se les realizaron pruebas de TB el año anterior, se puede usar el factor 0,3 (30%) como estimación por defecto de la proporción de personas seropositivas para el VIH que se someterán a la prueba de TB en un determinado año.³
- Para las previsiones posteriores, a medida que el país avanza hacia la implementación nacional de las recomendaciones del 2019, el número registrado de personas con VIH en el país a las que se les realizaron pruebas de TB el año anterior debe ser considerado el objetivo a alcanzar gradualmente con el tiempo. Los datos disponibles sobre las tasas reales de uso de pruebas y la velocidad de incorporación en nuevos lugares se deben usar para mejorar las proyecciones y los planes de compras.

Pruebas de diagnóstico rápido LAM-ICL en fase de desarrollo

En septiembre del 2018, la Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (FIND) anunció una nueva prueba en orina que había sido desarrollada conjuntamente con Fujifilm (Tokio, Japón). La prueba se denomina Fujifilm SILVAMP TB-LAM, o simplemente FujilAM. Se trata de una prueba de diagnóstico rápido capaz de detectar bajas concentraciones de antígeno LAM en personas con coinfección por TB y VIH (54). En el 2019, se abrió una convocatoria de ensayos en colaboración para la evaluación prospectiva de esta prueba. Además del ensayo inicial de FIND, que definió la sensibilidad y la especificidad de la prueba utilizando muestras de orina de biobancos, se están llevando a cabo otros estudios para evaluar la exactitud, el rendimiento y la viabilidad de la prueba en condiciones programáticas. Sin embargo, todavía se están realizando estudios de investigación y la prueba no se ha comercializado. Además, hay otras iniciativas de la comunidad mundial de investigación y desarrollo para diseñar la mejor prueba de LAM de diagnóstico rápido de la TB, idealmente una que permita superar el uso restringido actual y sea una prueba rápida de flujo lateral para diagnosticar la TB independientemente de la presencia del VIH, en todos los grupos etarios y para todas las formas de TB activa.

Por ahora, se debe promover firmemente la incorporación de AlereLAM, ya que la evidencia demuestra que el uso de esta prueba mejora el manejo de las personas con VIH (es decir, aquellas con una infección en fase avanzada, recuentos bajos de CD4 o enfermas de gravedad) y aumenta la detección de la TB en esta población vulnerable cuando se usa junto con otras pruebas.

³ La OMS propone un factor por defecto de 0,3 para estimar la proporción del total de personas seropositivas para el VIH que podrían tener signos o síntomas de TB en un año dado, suponiendo que los pacientes fueran examinados clínicamente en promedio dos veces al año y que el 15% de los examinados tuvieran signos o síntomas (55).

REFERENCIAS

1. Informe mundial sobre la tuberculosis 2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (resumen en español e informe completo en inglés en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340396>, consultado el 26 de octubre del 2020).
2. Gupta, RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015;29:1987–2002. doi:10.1097/QAD.0000000000000802.
3. Estrategia Fin a la Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud. En: Tuberculosis (TB), Organización Mundial de la Salud [sitio web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis/>, consultado el 28 de agosto del 2020)
4. Trinh QM, Nguyen HL, Nguyen VN, Nguyen TVA, Sintchenko V, Marais B.J. Tuberculosis and HIV co-infection – focus on the Asia-Pacific region. *Int J Infect Dis*. 2015;32:170–8. doi:10.1016/j.ijid.2014.11.023
5. Sabur NF, Esmail A, Brar MS, Dheda K. Diagnosing tuberculosis in hospitalized HIV-infected individuals who cannot produce sputum: is urine lipoarabinomannan testing the answer? *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):803. doi:10.1186/s12879-017-2914-7.
6. Eddabra R, Benhassou HA. Rapid molecular assays for detection of tuberculosis. *Pneumonia*. 2018;10:4. doi:10.1186/s41479-018-0049-2.
7. Walzl G, McNerney R, du Plessis N, Bates M, McHugh TD, Chegou NN, Zumla A. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):e199–210. doi:10.1016/S1473-3099(18)30111-7.
8. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.25; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193633>, consultado el 28 de agosto del 2020).
9. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.16; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112472>, consultado el 28 de agosto del 2020).
10. Xpert MTB/RIF for people living with HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (https://www.who.int/tb/challenges/hiv/Xpert_TBHIV_Information_Note_final.pdf, consultado el 28 de agosto del 2020).
11. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Policy update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.11; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249154/9789241511186-eng.pdf?sequence=1>, consultado el 28 de agosto del 2020).
12. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.04; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254792>, consultado el 28 de agosto del 2020).

13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis-rapid diagnostics for TB detection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>, consultado el 28 de agosto del 2020).
14. Hanson C, Osberg M, Brown J, Durham G, Chin DP. Finding the missing patients with tuberculosis: lessons learned from patient-pathway analyses in 5 countries. *J Infect Dis.* 2017;216(Suppl. 7):S686–95. doi:10.1093/infdis/jix388.
15. Piatek AS, Van Cleeff M, Alexander H, Coggin WL, Rehr M, Van Kampen S, et al. GeneXpert for TB diagnosis: planned and purposeful implementation. *Glob Health Sci Pract.* 2013;1:18–23. doi:10.9745/GHSP-D-12-00004.
16. Creswell J, Codlin AJ, Andre E, Micek MA, Bedru A, Carter EJ, et al. Results from early programmatic implementation of Xpert MTB/RIF testing in nine countries. *BMC Infect Dis.* 2014;14:2. doi:10.1186/1471-2334-14-2.
17. Albert H, Nathavitharana RR, Isaacs C, Pai M, Denkinger CM, Boehme CC. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? *Eur Respir J.* 2016;48(2):516–25. doi:10.1183/13993003.00543-2016.
18. Muttamba W, Ssengooba W, Sekibira R, Kirenga B, Katamba A, Joloba M. Accuracy of different Xpert Mtb/Rif implementation strategies in programmatic settings at the regional referral hospitals in Uganda: evidence for country wide roll-out. *PLOS ONE.* 2018;13(3):e0194741. doi:10.1371/journal.pone.0194741.
19. Hunter SW, Gaylord H, Brennan PJ. Structure and antigenicity of the phosphorylated lipopolysaccharide antigens from the leprosy and tubercle bacilli. *J Biol Chem.* 1986;261(26):12345–51.
20. Cho SN, Shin JS, Kim JD, Chong Y. Production of monoclonal antibodies to lipoarabinomannan-B and use in the detection of mycobacterial antigens in sputum. *Yonsei Med J.* 1990;31:333–8. doi:10.3349/ymj.1990.31.4.333.
21. Sada E, Aguilar D, Torres M, Herrera T. Detection of lipoarabinomannan as a diagnostic test for tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 1992;30:2415–8. doi:10.1128/JCM.30.9.2415-2418.1992.
22. Pereira Arias-Bouda LM, Nguyen LN, Ho LM, Kuijper S, Jansen HM, Kolk AHJ. Development of antigen detection assay for diagnosis of tuberculosis using sputum samples. *J Clin Microbiol.* 2000;38:2278–2283. doi:10.1128/JCM.38.6.2278-2283.2000.
23. Crawford AC, Laurentius LB, Mulvihill TS, Granger JH, Spencer JS, Chatterjee D, et al. 2016. Detection of the tuberculosis antigenic marker mannose-capped lipoarabinomannan in pretreated serum by surface-enhanced Raman scattering. *Analyst.* 142:186–96. doi:10.1039/C6AN02110G.
24. Peter J, Green C, Hoelscher M, Mwaba P, Zumla A, Dheda K. Urine for the diagnosis of tuberculosis: current approaches, clinical applicability, and new developments. *Curr Opin Pulmon Med.* 2010;16(3):262–70. doi:10.1097/MCP.0b013e328337f23a.
25. Sarkar P, Biswas D, Sindhvani G, Rawat J, Kotwal A, Kakati B. Application of lipoarabinomannan antigen in tuberculosis diagnostics: current evidence. *Postgrad Med J.* 2014;90:155–63. doi:10.1136/postgradmedj-2013-132053.
26. Shah M, Hanrahan C, Wang ZY, Dendukuri N, Lawn SD, Denkinger CM, et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD011420. doi:10.1002/14651858.cd011420.pub2.

27. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.25; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193633>, consultado el 28 de agosto del 2020).
28. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/49784?locale-attribute=es>, consultado el 28 de agosto del 2020).
29. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.16; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329479>, consultado el 18 de septiembre del 2020).
30. Lawn SD. Point-of-care detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis of HIV-associated tuberculosis: a state of the art review. *BMC Infect Dis.* 2012;12:103. doi:10.1186/1471-2334-12-103.
31. Alere Determine™ TB LAM Ag [prospecto]. En: Alere Determine™ TB LAM Ag, Documentos del producto. Scarborough (ME): Alere Scarborough; 2019 (<https://www.alere.com/en/home/product-details/determine-tb-lam.html>, consultado el 21 de septiembre del 2020.)
32. Lawn SD, Dheda K, Kerkhoff AD, Peter JG, Dorman S, Boehme CC, et al. Determine TB-LAM lateral flow urine antigen assay for HIV-associated tuberculosis: recommendations on the design and reporting of clinical studies. *BMC Infect Dis.* 2013;13:407. doi:10.1186/1471-2334-13-407.
33. Kroidl I, Clowes P, Reither K, Mtafya B, Ponce RG, Ntingiya NE, et al. Performance of urine lipoarabinomannan assays for paediatric tuberculosis in Tanzania. *Eur Respir J.* 2015;46(3):761–70. doi:10.1183/09031936.00003315.
34. Suwanpimolkul G, Kawkitinarong K, Manosuthi W, Sophonphan J, Gatechompol S, Ohata PJ, et al. Utility of urine lipoarabinomannan (LAM) in diagnosing tuberculosis and predicting mortality with and without HIV: prospective TB cohort from the Thailand Big City TB Research Network. *Int J Infect Dis.* 2017; 59:96–102. doi:10.1016/j.ijid.2017.4.017
35. Gina P, Randall PJ, Muchinga TE, Pooran A, Meldau R, Peter JG, et al. Early morning urine collection to improve urinary lateral flow LAM assay sensitivity in hospitalised patients with HIV-TB co-infection. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):339. doi:10.1186/s12879-017-2313-0.
36. Directrices para el tratamiento de la infección avanzada por el VIH y el inicio rápido del tratamiento antirretroviral. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/50470>, consultado el 28 de agosto del 2020).
37. Ndlovu Z, Burton R, Stewart R, Bygrave H, Roberts T, Fajardo E, et al. Framework for the implementation of advanced HIV disease diagnostics in sub-Saharan Africa: programmatic perspectives. *Lancet HIV.* 2020;7:e514–20. doi:10.1016/S2352-3018(20)30101-6.
38. Huerga H, Ferlazzo G, Bevilacqua P, Kirubi B, Ardizzoni E, Wanjala S, et al. Incremental yield of including Determine-TB LAM assay in diagnostic algorithms for hospitalized and ambulatory HIV-positive patients in Kenya. *PLOS ONE.* 2017;12(1):e0170976. doi:10.1371/journal.pone.0170976.
39. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospitalents: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomized controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1187–97. doi:10.1016/S0140-6736(15)01092-2.

40. Lawn SD, Kerkhoff AD, Burton R, Schutz C, Boulle A, Vogt M, et al. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: a prospective cohort. *BMC Med.* 2017;15(1):67. doi:10.1186/s12916-017-0822-8.
41. Shah M, Dowdy D, Joloba M, Ssengooba W, Manabe YC, Ellner J, et al Cost-effectiveness of novel algorithms for rapid diagnosis of tuberculosis in HIV-infected individuals in Uganda. *AIDS.* 2013;27(18):2883–92. doi:10.1097/QAD.0000000000000008.
42. Orlando S, Triulzi I, Ciccacci F, Palla I, Palombi L, Marazzi MC, et al. Delayed diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV+ patients in Mozambique: A cost-effectiveness analysis of screening protocols based on four symptom screening, smear microscopy, urine LAM test and Xpert MTB/RIF. *PLOS ONE.* 2018;13(7):e0200523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200523>.
43. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332864>, consultado el agosto del 2020).
44. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de la tuberculosis – revisión 2013: actualizado en diciembre de 2014. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111016/9789243505343_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y, consultado el 28 de agosto del 2020).
45. Singhroy DN, MacLean E, Kohli M, Lessem E, Branigan D, England K, et al. Adoption and uptake of the lateral flow urine LAM test in countries with high tuberculosis and HIV/AIDS burden: current landscape and barriers. *Gates Open Res.* 2020;4:24. doi:10.12688/gatesopenres.13112.2.
46. Mathabire Rücker SC, Cossa L, Harrison RE, Mpunga J, Lobo S, Kisaka Kimupelenge P, et al. Feasibility of using Determine TB-LAM to diagnose tuberculosis in HIV-positive patients in programmatic conditions: a multisite study. *Glob Health Action.* 2019;12(1):1672366. doi:10.1080/16549716.2019.1672366.
47. Catálogo de medios de diagnóstico de agosto del 2020. Ginebra: Alianza Alto a la Tuberculosis, Servicio Farmacéutico Mundial; 2020 (<http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>, consultado el 23 de octubre del 2020).
48. First WHO model list of essential in vitro diagnostics. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; (WHO Technical Report Series No. 1017). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311567>, consultado el 21 de agosto del 2020).
49. Almeida A. The LAM test: vital for diagnosing TB in people with advanced HIV. Nueva York: Treatment Action Group; 2017 (<https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2017/09/LAM-Guide-V3-1.pdf>, consultado el 21 de agosto del 2020).
50. Activists call on countries and donors to immediately scale up use of life-saving TB LAM test. Ginebra: MSF Access Campaign; 2018 (<https://msfaccess.org/activists-call-countries-and-donors-immediately-scale-use-life-saving-tb-lam-test>, consultado en agosto del 2020).
51. Nathavitharana RR, Pai M. New strategies for inpatients with HIV and tuberculosis. *Lancet.* 2018;392:256–8. doi:10.1016/s0140-6736(18)31442-9.
52. Bulterys MA, Wagner B, Redard-Jacot M, Suresh A, Pollock NR, Moreau E, et al. Point-of-care urine LAM tests for tuberculosis diagnosis: a status update. *J Clin Med.* 2020;9(1):111. doi:10.3390/jcm9010111.

53. GLI training package: programme modules for network diagnostic strengthening. En: GLI, Stop TB Partnership [sitio web]. Ginebra: Secretaría del Grupo de Trabajo de la Iniciativa Mundial de Laboratorios; 2020 (http://www.stoptb.org/wg/gli/TrainingPackage_Programme.asp, consultado el 21 de agosto del 2020).
54. Broger T, Sossen B, du Toit E, Kerkhoff AD, Schutz C, Reipold EI, et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:P852–61. doi:10.1016/S1473-3099(19)30001-5.
55. Framework of indicators and targets for laboratory strengthening under the End TB Strategy. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.18; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250307>, consultado el 21 de agosto del 2020)..

ANEXOS

ANEXO 1. RESUMEN DE LOS CAMBIOS DE POLÍTICAS, 2015 Y 2019

Cuadro A1.1. Cambios en las recomendaciones basadas en la evidencia sobre el uso de la prueba de determinación del lipoarabinomanano mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL)^a

Uso de la prueba de determinación del lipoarabinomanano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para el diagnóstico y la detección de la TB activa en personas con VIH: directrices de política general (2015)^b	Prueba de determinación del lipoarabinomanano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para el diagnóstico de la TB activa en personas con VIH: actualización de la política del 2019^c	Cambios del 2015 al 2019
<p>En entornos de hospitalización, la LAM-ICL se puede utilizar para facilitar el diagnóstico de la TB en pacientes adultos con VIH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • con signos y síntomas de TB (pulmonar, extrapulmonar o ambas) O • en aquellos que tienen un recuento de CD4 \leq 100 linfocitos/mm³ O • en pacientes con VIH enfermos de gravedad, independientemente de su recuento de linfocitos CD4 o si se desconoce su recuento de linfocitos CD4. 	<p>En entornos de hospitalización, la OMS recomienda firmemente el uso de la LAM-ICL para facilitar el diagnóstico de la TB activa en todos los adultos, adolescentes y niños seropositivos para el VIH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • con signos y síntomas de TB (pulmonar, extrapulmonar o ambas) O • que tienen una infección por el VIH en fase avanzada o están enfermos de gravedad O • tienen un recuento de CD4 < 200 linfocitos/mm³, independientemente de que haya signos y síntomas de TB. 	<p>Mayor firmeza de la recomendación</p> <p>Mejor calidad de la evidencia</p> <p>Mayor alcance de la recomendación para incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a todos los pacientes sintomáticos o enfermos de gravedad, independientemente de su recuento de linfocitos CD4; • a todos los pacientes hospitalizados con infección por el VIH en fase avanzada; y • a pacientes hospitalizados con o sin signos y síntomas de TB y con un recuento de CD4 < 200 linfocitos/mm³.
<p>La recomendación sobre uso de la LAM-ICL también se aplica a pacientes ambulatorios adultos con VIH y con signos y síntomas de TB (pulmonar o extrapulmonar) que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tienen un recuento de CD4 \leq 100 linfocitos/mm³ O • están enfermos de gravedad, independientemente de su recuento de linfocitos CD4 o si se desconoce su recuento de linfocitos CD4. 	<p>En entornos ambulatorios, la OMS sugiere el uso de la LAM-ICL para facilitar el diagnóstico de la TB activa en todos los adultos, adolescentes y niños seropositivos para el VIH que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tienen signos y síntomas de TB (pulmonar, extrapulmonar o ambas) O están enfermos de gravedad O • tienen un recuento de CD4 < 100 linfocitos/mm³, independientemente de si hay signos y síntomas de TB. 	<p>Mayor alcance de la recomendación para incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a todos los pacientes ambulatorios con signos y síntomas de TB O enfermos de gravedad Y • a todos los pacientes ambulatorios con un recuento de CD4 < 100 linfocitos/mm³, independientemente de si hay signos y síntomas de TB.

<p>La LAM-ICL no debe usarse para diagnosticar la TB excepto, como se describió específicamente más arriba, en las personas con VIH (es decir, con recuentos bajos de linfocitos CD4 o que están enfermas de gravedad).</p>	<p>En entornos ambulatorios, la OMS no recomienda la prueba LAM-ICL para facilitar el diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños seropositivos para el VIH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sin evaluar los síntomas de TB; • que no tienen síntomas de TB y cuyo recuento de CD4 se desconoce O que no tienen síntomas de TB y tienen un recuento de CD4 > 200 linfocitos/mm³ O BIEN • que no tienen síntomas de TB y cuyo recuento de CD4 es de 100 a 200 linfocitos/mm³. 	<p>Los grupos de pacientes están mejor definidos para la recomendación de no usar la LAM-ICL.</p>
<p>La LAM-ICL no debe utilizarse como prueba de detección sistemática de la TB.</p>	<p>Véanse las recomendaciones anteriores para pacientes hospitalizados y ambulatorios y situaciones en las que se sugiere el uso de la LAM-ICL en personas con VIH, independientemente de si tienen signos y síntomas de TB.</p> <p>Véanse las recomendaciones anteriores para pacientes ambulatorios y situaciones en las que la OMS recomienda no utilizar la prueba LAM-ICL.</p>	<p>Aclaración de la recomendación de uso de la LAM-ICL en personas con la infección por el VIH, con y sin signos y síntomas de TB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La LAM-ICL se recomienda firmemente para los pacientes seropositivos para el VIH hospitalizados con infección por el VIH en fase avanzada y las personas con un recuento de CD4 < 200 linfocitos/mm³, independientemente de que tengan síntomas de TB; Y • Se sugiere el uso de pruebas LAM-ICL para pacientes ambulatorios seropositivos para el VIH con un recuento de CD4 < 100 linfocitos/mm³, independientemente de que tengan signos y síntomas de TB.
<p>La recomendación inicial también se aplica a los niños seropositivos para el VIH con signos y síntomas de TB (pulmonar o extrapulmonar) y se basó en la generalización de los datos de adultos, con el reconocimiento de que los datos eran limitados y de que preocupaba la especificidad baja de la LAM-ICL en los niños.</p>	<p>Las nuevas recomendaciones también se aplican a adolescentes y niños seropositivos para el VIH, sobre la base de la generalización de los datos de adultos, aunque se reconoce que los datos para estos grupos de población son limitados.</p>	

^a En este cuadro se resumen las orientaciones de las publicaciones de la OMS del 2015 y del 2019. En la guía se puede encontrar información adicional, como la firmeza de las recomendaciones.

^b The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.25; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193633>).

^c Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: policy update 019. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.16; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329479>).

ANEXO 2. PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDARIZADO PARA LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA ALERE DETERMINE TB LAM AG

Finalidad

El propósito de este procedimiento operativo estandarizado⁴ es detallar los pasos para realizar, interpretar y documentar correctamente los resultados válidos para la prueba Alere Determine™ TB LAM Ag (AlereLam). AlereLam es un inmunoanálisis utilizado para detectar el antígeno (Ag) lipoarabinomano (LAM) en la orina humana como ayuda para el diagnóstico de la tuberculosis (TB) en personas con VIH.

Alcance

Este procedimiento operativo estandarizado se aplica a todos los establecimientos que utilizan la prueba AlereLam para facilitar el diagnóstico de la TB en adultos con VIH que tienen signos y síntomas de TB (pulmonar o extrapulmonar) y un recuento de CD4 < 100 linfocitos/mm³ o que están enfermos de gravedad (enfermedad en estadio 3 o 4 de la clasificación de la OMS).

Responsabilidad y autorización

Las personas responsables de realizar esta prueba son los técnicos del laboratorio y el personal capacitado de fuera del laboratorio (por ejemplo, enfermeras, personas que realizan pruebas del VIH y brindan asesoramiento).

Materiales

- Kit de la prueba AlereLam y tarjeta de escala de referencia.
 - Tiras reactivas para antígeno AlereLam.
 - Muestra de control positiva para TB de AlereLam (1 ml).
- Otros materiales requeridos que no se proporcionan con el kit:
 - cronómetro;
 - guantes;
 - pipeta u otro dispositivo que permita transferir con exactitud 60 µl de orina (podría ser una micropipeta calibrada de puntas con filtro o una pipeta de doble bulbo de 60 µl);
 - puntas de pipeta con filtro si se utiliza una micropipeta;
 - recipiente para la eliminación de objetos punzocortantes;
 - lapicera y marcador de tinta indeleble;
 - bolsas para desechar riesgos biológicos.

⁴ Este procedimiento operativo estandarizado fue adaptado de Médicos Sin Fronteras.

Seguridad, salud y medioambiente

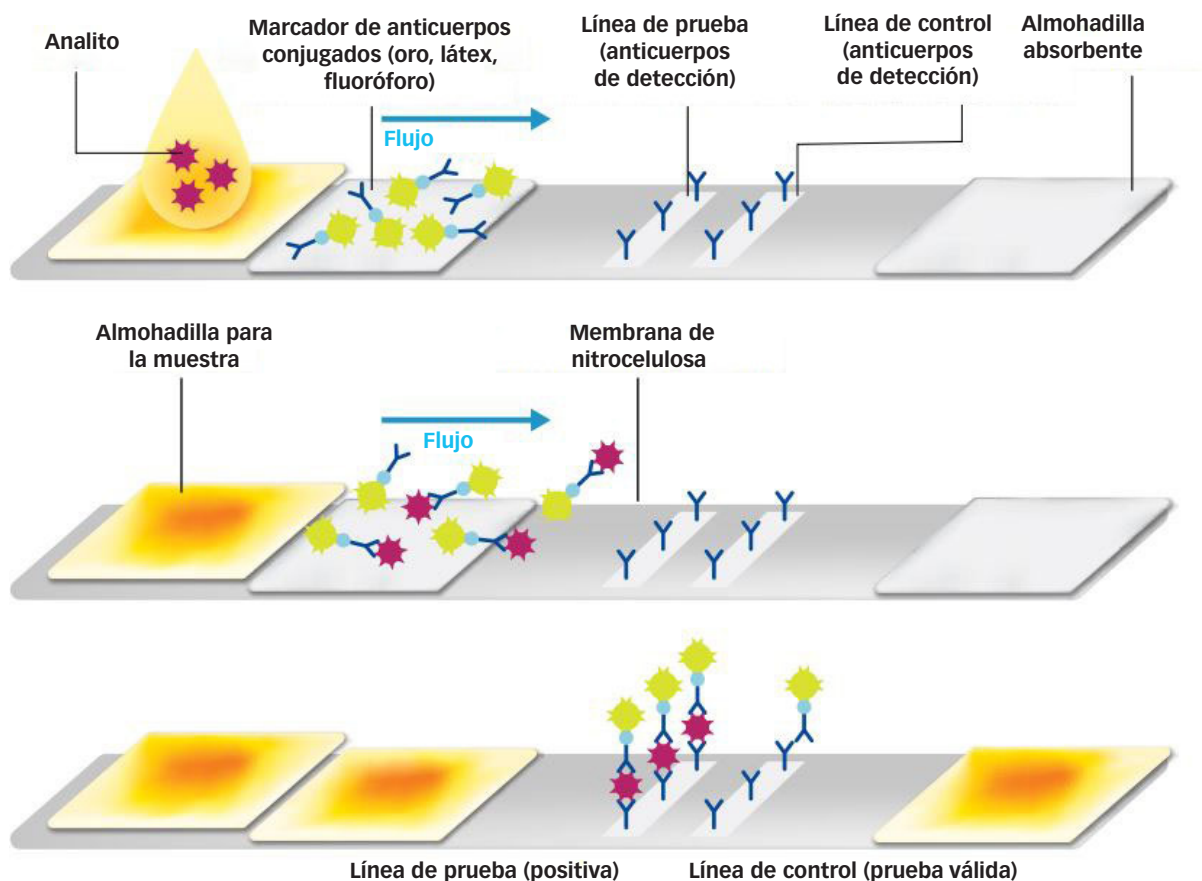
Trate todas las muestras de orina como potencialmente infecciosas y siga las precauciones universales básicas. Use ropa protectora (es decir, bata o delantal y guantes) cuando manipule las muestras.

Principios

AlereLAM es una prueba inmunocromatográfica para la detección cualitativa del antígeno LAM en orina humana. AlereLAM emplea anticuerpos altamente purificados específicos para el principal antígeno polisacárido de *Mycobacterium*: el LAM. Estos anticuerpos se utilizan como trazadores tanto de captura como de detección. Los anticuerpos de captura se absorben en la membrana de nitrocelulosa de las tiras reactivas. El anticuerpo de detección se marca mediante la formación de un conjugado de partículas de oro coloidal (figura A2.1).

Una vez que la muestra de orina se agrega a la tira reactiva, los anticuerpos conjugados con oro coloidal se adhieren al antígeno LAM y son liberados por la muestra de la tira reactiva. Este complejo inmunológico es entonces capturado por los anticuerpos anti-LAM inmovilizados en la membrana de nitrocelulosa y se vuelve visible debido a la presencia del marcador de oro coloidal. Un resultado positivo (una banda gris violácea) indica que el antígeno LAM está presente en la muestra en el límite de detección de la prueba o por encima de él; un resultado negativo (sin banda gris violácea) indica que no está presente o que se encuentra por debajo del límite de detección. Para garantizar la validez de la prueba, se incorpora una ventana de control del procedimiento en el dispositivo.

Figura A2.1. Principios generales* para detectar el antígeno lipoarabinomano (LAM)



* La muestra que contiene el analito de interés se desplaza por acción capilar a través de una membrana interna cuando se la agrega al kit de prueba, donde se unirá primero para capturar anticuerpos que tienen unida una molécula informante. El complejo analito-anticuerpo continúa migrando hasta llegar a otro conjunto de anticuerpos de detección fijados a la membrana, que se unen a las moléculas que forman complejos, concentrándolas en un solo lugar (línea de prueba) para su detección. Todo anticuerpo de captura no ligado restante continúa migrando y forma un complejo con un segundo conjunto de anticuerpos fijos en una línea de control que valida la prueba.

Obtención y conservación de las muestras

Recoja la orina de la mitad de la micción en un recipiente limpio estándar para muestras de orina. Las muestras de orina se pueden usar dentro de las 8 horas siguientes a su obtención si se mantienen a temperatura ambiente.

- (1) Las muestras de orina se deben conservar a 2-8 °C si la prueba se va a realizar en los tres días posteriores a la obtención.
- (2) Si las pruebas se retrasan más de tres días, las muestras deben congelarse (a una temperatura de -20 °C o inferior). Se debe llevar la muestra de orina congelada o refrigerada a la temperatura ambiente una hora antes de su uso. Las muestras congeladas pueden contener agregados.
- (3) Todas las muestras descongeladas deberán ser centrifugadas a 10 000 g durante 5 minutos a temperatura ambiente; la muestra de 60 µl se debe obtener cuidadosamente del sobrenadante transparente. Evite los ciclos repetidos de congelación-descongelación. Las muestras que han sido congeladas y descongeladas más de tres veces no se pueden utilizar.

Conservación y preparación de reactivos

Las tiras de AlereLAM se deben conservar a 2-30 °C hasta que se utilicen. Los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad siempre que se manipulen y conserven siguiendo las indicaciones. No utilice los componentes del kit más allá de la fecha de caducidad. Vuelva a sellar inmediatamente todas las pruebas no utilizadas en el sobre de aluminio que contiene el desecante presionando el sello de extremo a extremo para cerrarlo. No use tiras que se hayan mojado, y no use las tiras si el envoltorio se ha dañado.

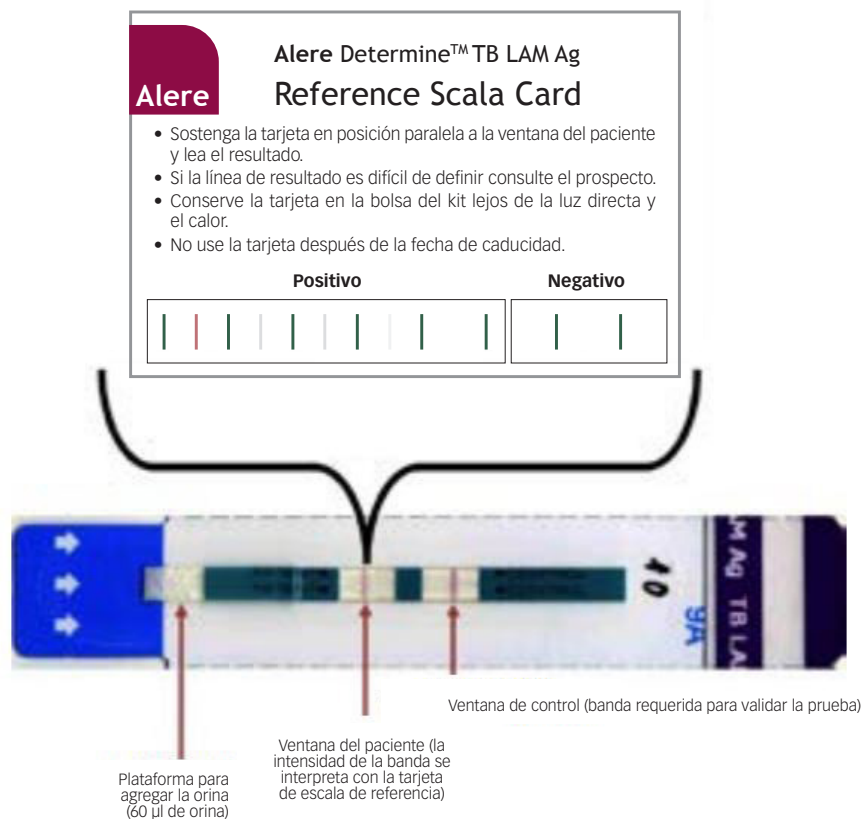
Procedimiento de la prueba

- (1) Retire el número deseado de tiras reactivas de la tarjeta de diez pruebas doblando y rasgando en la línea perforada. Las tiras reactivas se deben retirar por el lado derecho de la tarjeta para conservar el número de lote, que aparece en el lado izquierdo.
- (2) Retire la lámina protectora de cada tira reactiva. Etiquete la tira con un número de identificación exclusivo para cada paciente. La prueba se debe iniciar dentro de las dos horas posteriores a la extracción de la lámina protectora de la tira.
- (3) Agregue 60 µl de la muestra (o 2 gotas de orina) a la tira reactiva ([figura A2.1](#); la almohadilla blanca marcada con un símbolo de flecha).
- (4) Espere un mínimo de 25 minutos y un máximo de 35 minutos y, a continuación, lea el resultado. Evalúe la tira en condiciones estándares de iluminación interior o a la sombra. No evalúe la tira bajo la luz solar directa. Los resultados son estables hasta 35 minutos después de la aplicación de la muestra. No lea la tira pasados los 35 minutos.

Interpretación de los resultados

Para ayudar con la lectura e interpretación de los resultados, utilice la tarjeta de escala de referencia que se proporciona en el kit sosteniéndola junto a la ventana del paciente ([figura A2.2](#)).

Figura A2.2. Uso de la tarjeta de referencia de escala para determinar la intensidad de la banda y la validez de la prueba Alere Determine TB LAM Ag



Fuente: Reproducido con autorización del editor de Eur Respir J. 2012;40;1211–20. doi:10.1183/09031936.00201711.

Resultado de antígeno LAM positivo (dos bandas visibles, de control y del paciente)

Si una prueba es positiva, las bandas de color gris violáceo aparecen tanto en la ventana de control de calidad como en la ventana del paciente de la tira reactiva. Tenga en cuenta que el resultado de la prueba es positivo incluso si la banda del paciente parece más clara o más oscura que la banda de control.

Nota: La tarjeta de referencia se debe utilizar para determinar correctamente la intensidad de las bandas que aparecen en la ventana del paciente. Las bandas que son más claras que las bandas en la casilla de control positivo de la tarjeta de referencia deben considerarse resultados negativos o indeterminados. Solo las bandas que son tan oscuras o más que la primera banda de la casilla de control positivo de la tarjeta de referencia deben considerarse positivas.

Resultado negativo (solo es visible una banda)

El resultado es negativo si la banda gris violáceo aparece solo en la ventana de control de calidad de la tira reactiva y no aparece ninguna banda o solo una banda de intensidad de grado 1 en la ventana del paciente.

Resultado inválido (sin banda)

La prueba no es válida si no se ve una banda gris violáceo en la ventana de control de calidad de la tira, aun cuando aparezca una banda en la ventana del paciente; en este caso, la prueba debe repetirse. Si el problema persiste, póngase en contacto con su distribuidor local o llame al soporte técnico de Alere.

Resultado indeterminado

El resultado es indeterminado si aparece una banda violáceo en la ventana de control de la tira y una banda poco clara o incompleta en la ventana del paciente. Para asegurarse de que se toma la mejor decisión clínica, se debe repetir la prueba. Otra alternativa es obtener una nueva muestra de orina del paciente en un día diferente y analizar esa muestra. Se recomienda la primera orina de la mañana.

Pruebas de control de calidad

Realice pruebas de control de calidad para AlereLAM semanalmente, antes de analizar la primera muestra de una semana en particular. Si no se van a analizar muestras utilizando AlereLAM, no es necesario realizar pruebas de control de calidad esa semana. Registre los resultados de las pruebas de control de calidad en el libro de registro de resultados de TB LAM.

Debe utilizarse el siguiente procedimiento para evaluar los controles de calidad de AlereLAM.

Para la muestra de control positiva de AlereLAM:

- (1) primero, etiquete la tira reactiva como muestra de control positiva de TB LAM;
- (2) añada una gota de la muestra de control positiva de TB LAM Ag a la tira reactiva etiquetada;
- (3) lea los resultados después de 25 minutos.

Para la muestra de control negativa de AlereLAM:

- (1) primero, etiquete la tira reactiva como muestra de control negativa de TB LAM;
- (2) añada 2 gotas de solución salina o agua destilada;
- (3) lea los resultados después de 10 minutos.

Puede encontrar más información en el prospecto de Alere Determine LAM Ag, disponible [en inglés] en <https://www.alere.com/en/home/product-details/determine-tb-lam.html>.

