



Guías para organizar un programa de aseguramiento de calidad para la introducción y el uso rutinario de *careHPV* en entornos de bajos recursos

Acerca de PATH

PATH es el líder en innovación en salud global. Como organización internacional sin fines de lucro, salvamos vidas y mejoramos la salud, especialmente entre las mujeres y los niños. Aceleramos la innovación a través de cinco plataformas: vacunas, medicamentos, medios diagnósticos, dispositivos, e innovaciones en sistemas y servicios, que emplean nuestra visión empresarial, pericia científica y de salud pública y pasión por la equidad en salud. Mediante la movilización de socios en todo el mundo, ampliamos la innovación a gran escala, trabajando principalmente junto a los países de África y Asia para hacer frente a sus mayores necesidades de salud. Juntos, obtenemos resultados cuantificables que interrumpen el ciclo de mala salud.

PATH

DIRECCIÓN DE ENVÍO
PO Box 900922
Seattle, WA 98109
USA

DIRECCIÓN DE LA CALLE
2201 Westlake Avenue
Suite 200
Seattle, WA, 98121
USA

TEL: +1.206.285.3500
FAX: +1.206.285.6619

www.path.org

Herramientas para respaldar programas de aseguramiento de calidad están libremente disponibles para los programas de tamizaje de cáncer cervicouterino en el sitio web de PATH o también por contactarle a las oficinas de PATH.

Para más información, preguntas, o comentarios, por favor contactarle a:

Salud reproductiva de PATH
<http://sites.path.org/rh/>
Correo electrónico: info@path.org

Agradecimientos

La financiación para esta publicación fue brindada por la Fundación Bill y Melinda Gates. Los hallazgos y las conclusiones que aquí se detallan corresponden a los autores y no necesariamente reflejan las posturas o políticas de los financiadores. A los autores les gustaría agradecer a Hugo De Vuyst por su revisión y sus comentarios acerca de este manual, que fueron de gran ayuda.

Autores de PATH

Rose Slavkovsky, Jose Jeronimo, Francesca Holme, Roger B. Peck.

Cita sugerida

PATH. *Guías para organizar un programa de aseguramiento de calidad para la introducción y el uso rutinario de careHPV en entornos de bajos recursos*. Seattle: PATH; 2017.

Copyright © 2017, PATH. Todos los derechos reservados.

El material contenido en este documento puede utilizarse libremente con fines educativos y no comerciales, siempre y cuando el material esté acompañado por una línea de agradecimientos
careHPV es una marca registrada de QIAGEN.

Foto de portada: PATH/ Mike Wang
Versión 1.0 Noviembre de 2017

Guías para organizar un programa de aseguramiento de calidad para la introducción y el uso rutinario de *careHPV* en entornos de bajos recursos

Índice de contenido

- 1. Introducción3
 - a. Terminología.....3
- 2. Establecimiento de un programa de aseguramiento de calidad.....3
- 3. Implementación de un programa de aseguramiento de calidad.....4
 - a. Competencia de los operadores.....4
 - b. Requisitos de infraestructura: Funcionalidad de la instrumentación, del kit de la prueba y de los suministros de laboratorio.....8
 - c. Control de calidad y evaluación de calidad.....11
 - d. Supervisión posterior a la comercialización para capturar información acerca del desempeño de la prueba en el entorno previsto.....12
- 4. Uso de las pruebas fuera de la indicación aprobada.....13
- 5. Comentarios y mejoras 13
- Referencias..... 13

1. Introducción

Este documento está basado en la experiencia de PATH en la implementación de las pruebas de ADN del virus del papiloma humano (VPH) en entornos de bajos recursos. Está diseñado para programas de salud pública que realizan el tamizaje con *careHPV*[™] y que desean implementar un programa de aseguramiento de calidad, y para organizaciones no gubernamentales (ONG) que llevan a cabo o respaldan las actividades de tamizaje. El propósito del documento es describir los principios básicos y los aspectos prácticos de un programa de aseguramiento de calidad, y sugerir protocolos y acciones correctivas para el cumplimiento del programa de aseguramiento de calidad sobre la base de la experiencia de PATH.

El objetivo de un programa de aseguramiento de calidad se trata en la Sección 3: Implementación de un programa de aseguramiento de calidad. El aseguramiento de calidad, el control de calidad y la evaluación de calidad constituyen una parte esencial de los programas de pruebas y de las pruebas de diagnóstico en general.

La disponibilidad de *careHPV* no garantiza automáticamente resultados de calidad. El conjunto de procesos asociados con las pruebas comprende muchos pasos: la recolección, el almacenamiento y el transporte de las muestras; el almacenamiento y la corrida de la prueba; la entrega de los resultados; el uso de los resultados para informar a los planes de control y a los programas de tamizaje del cáncer cervicouterino. En cada paso del proceso, existe la posibilidad de que algo salga mal; por lo tanto, los programas de tamizaje del cáncer cervicouterino y los planes de control deberían garantizar que haya disponible soporte suficiente que proporcione el personal adecuado para monitorear el programa y, de ser necesario, mejorar la calidad de las pruebas. Un programa de aseguramiento de calidad que funciona bien es un paso importante hacia la obtención de resultados de calidad de las pruebas y hacia un control del cáncer cervicouterino en el futuro.

Una prueba molecular especializada, *careHPV* detecta 14 tipos de ADN de alto riesgo del VPH cuando este está presente en muestras de la vagina y del cuello uterino a través de la hibridación del ADN del virus con ARN, la incorporación de anticuerpos para capturar el híbrido,

y la incorporación de anticuerpos y de un sustrato para amplificar la señal del híbrido capturado. Los tipos de VPH que detecta la prueba son los tipos de VPH de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Se requiere de un técnico de laboratorio validado y calificado y de condiciones ambientales apropiadas para realizar el ensayo, que es un protocolo de siete pasos que incluye pipeteo, decantación y manejo de reactivos y muestras biológicas.

a. Terminología

Para evitar confusiones, se deben hacer las siguientes distinciones entre tres términos de uso frecuente:

Aseguramiento de calidad: El proceso total que garantiza que los resultados finales informados por un laboratorio o un programa de pruebas sean lo más precisos posibles. Esto abarca la integridad de las muestras, la revisión de las mediciones de transcripción, el uso de los ensayos más confiables y la verificación de los informes finales.

Control de calidad: Las medidas que se deben incluir en cada paso de la prueba para garantizar que funcione correctamente. Esto incluye las condiciones operativas (p. ej., la temperatura), los controles de la prueba, etc. Por lo tanto, el control de calidad indica si la prueba realizada fue válida y ha producido resultados aceptables. Sin embargo, no indica que los resultados sean precisos ni si han sido informados correctamente.

Evaluación de calidad: Este es el medio para determinar la calidad de los resultados. Evalúa la efectividad de un programa de aseguramiento de calidad.

2. Establecimiento de un programa de aseguramiento de calidad

El propósito de este documento es describir los principios básicos y los aspectos prácticos de un programa de aseguramiento de calidad para las Pruebas *careHPV* que pueden implementar los programas de control del cáncer cervicouterino. El objetivo de un programa de aseguramiento de calidad es garantizar la calidad de las pruebas y proporcionar un mecanismo para identificar áreas de mejora y crítica.

careHPV es una marca registrada de QIAGEN.

Las Pruebas *care*HPV que se utilizan en los programas de tamizaje se deben obtener directamente a través del fabricante de la prueba, QIAGEN, a través de un distribuidor local autorizado o a través de un sistema de suministro regional. El programa de aseguramiento de calidad que adopta un país es independiente y distinto de los sistemas de gestión de calidad y control del diseño y/o de los programas de aseguramiento de calidad que pueda implementar el fabricante.

Un programa de aseguramiento de calidad ideal es integral, iterativo y contiene los siguientes elementos:

- **Capacitación y competencia de los operadores.**
 - ◇ Capacitación de los proveedores para recolectar y almacenar muestras de forma correcta.
 - ◇ Evaluación de la competencia de los proveedores para asegurarse de que cada proveedor recolecte y almacene las muestras de forma correcta.
 - ◇ Capacitación de los técnicos de laboratorio para realizar la prueba de forma correcta.
 - ◇ Evaluación de la competencia de los técnicos de laboratorio para asegurarse de que cada técnico de laboratorio realice la prueba de forma correcta.
 - ◇ Soporte de campo y recursos adicionales para los técnicos de laboratorio.
- **Requisitos de infraestructura: Funcionalidad de la instrumentación, del kit de la prueba y del material de laboratorio.**
- **Control de calidad y evaluación de calidad.**
 - ◇ Control de calidad para confirmar que la prueba se está realizando correctamente.
 - ◇ Evaluación de calidad para confirmar que el desempeño de la prueba es el previsto.
- **Supervisión posterior a la comercialización para capturar información acerca del desempeño de la prueba en el entorno previsto.**

Debido a las limitaciones de alcance y responsabilidad de los programas de control o de los socios de implementación de los elementos individuales de un programa, es posible que una entidad no pueda

implementar un programa de aseguramiento integral por sí sola. Los elementos del programa de aseguramiento de calidad pueden ser implementados individualmente por diferentes entidades, conforme resulte conveniente.

Un programa de aseguramiento de calidad debe incluir una descripción clara de las funciones y responsabilidades de aquellas personas que implementan el programa de aseguramiento de calidad, incluida la asignación de responsabilidades a personas específicas por las diferentes tareas. Entre las personas que pueden llevar a cabo actividades de aseguramiento de calidad se incluyen los encargados de los programas del ministerio de salud, otro personal del ministerio de salud, como médicos, enfermeras y técnicos de laboratorio, y los socios de implementación de las ONG, entre otros.

3. Implementación de un programa de aseguramiento de calidad

a. Competencia de los operadores

La competencia de los operadores está constituida por la capacitación y la evaluación de la competencia para proveedores y técnicos de laboratorio. Si bien solo los técnicos de laboratorio son los que efectivamente realizan la prueba, los proveedores tienen una función clave en el proceso continuo de la prueba al recolectar, almacenar y transportar muestras.

i. Capacitación de los proveedores

El objetivo de la capacitación de los proveedores es enseñar a los proveedores que ofrecen *care*HPV a través de modalidades de recolección por parte del profesional clínico o por auto-toma, para que ofrezcan la prueba a las mujeres de forma correcta, para que recolecten, almacenen y transporten las muestras, y para que informen los resultados de las pruebas a las mujeres.

Como mínimo, la capacitación de los proveedores debe incluir a las personas que estarán a cargo de ofrecerles la prueba a las mujeres, de recolectar, almacenar y transportar las pruebas, y de informar los resultados de la prueba a las mujeres. Idealmente, la capacitación de los proveedores debería ampliarse para incluir

a todas las personas cuyas responsabilidades estén en contacto con el proceso continuo de las pruebas, incluidos los supervisores, los administradores de datos, los coordinadores del programa, los especialistas de compras y de la cadena de suministro, los encargados del inventario, los planificadores de logística, las personas que informan los datos, los analistas de datos, los epidemiólogos, las personas que actúan en base a los datos/resultados, los encuestadores de la comunidad, etc.

La capacitación de los proveedores debe incluir instrucción sobre recolección de muestras por parte del proveedor o por auto-toma, cómo orientar a las mujeres acerca del tamizaje y cómo comunicarles a las mujeres los resultados de la prueba, los principios de la prueba, cómo funciona, los pasos que se requieren para realizar la prueba correctamente, la entrega de los resultados, las precauciones de seguridad, y el desecho de los materiales de la prueba de forma adecuada. La capacitación se debe llevar a cabo en el entorno donde se pretenden recolectar las muestras, o en un entorno que sea lo más parecido posible. La capacitación debe aplicar prácticas adecuadas basadas en la evidencia para el aprendizaje eficaz de los adultos, y debe incluir capacitación práctica y activa para las personas a cargo de la recolección de las muestras. Asimismo, la capacitación de los proveedores debe llevarse a cabo con el mismo cepillo y medio de recolección que se utilizarán en las actividades del programa de tamizaje.

Los materiales de la capacitación pueden ser suministrados por el fabricante de la prueba, se pueden obtener de programas similares de tamizaje del ADN del VPH, de otras fuentes calificadas y/o podrían tener que desarrollarse para el contexto específico. Los materiales de la capacitación se deben basar en el prospecto de la prueba. La capacitación de los proveedores además debe ilustrar específicamente la recolección incorrecta de las muestras, los problemas y/o errores que se anticipan en la recolección, el transporte y el almacenamiento de las muestras, la localización y resolución de problemas, y el informe de los problemas y/o errores.

Los materiales para la capacitación de los proveedores se deben obtener en una cantidad que permita la demostración del procedimiento y que, a su vez, permita que cada participante practique cómo se llevaría a cabo el procedimiento hasta que puedan realizar el

procedimiento de la prueba por sí solos y de forma correcta. Todos los materiales de capacitación se deben basar en el prospecto de la prueba y seguir los procedimientos y las recomendaciones del fabricante.

Frecuencia de la capacitación: Las personas que ofrecen la prueba a las mujeres, que recolectan, almacenan y transportan las muestras, y que informan los resultados de la prueba a las mujeres deben recibir capacitación anual de actualización para cada prueba utilizada en el programa. Si el fabricante realiza cambios en una prueba que afectan la recolección de las muestras, se debe repetir la capacitación antes de que el programa implemente la prueba. Si se identifican problemas con los proveedores, la capacitación podrá realizarse con mayor frecuencia o toda vez que sea necesario.

Las personas que no participan directamente en el ofrecimiento de la prueba a las mujeres, en la recolección, el almacenamiento y el transporte de las muestras, o en la entrega de los resultados de la prueba a las mujeres deben recibir capacitación al menos una vez. Si el fabricante realiza cambios en una prueba, se debe repetir la capacitación.

El programa debe mantener registros de la capacitación de los proveedores (es decir, las personas capacitadas y la fecha de la capacitación).

ii. Evaluación de la competencia de los proveedores

El objetivo de la evaluación de la competencia de los proveedores es determinar si cada proveedor recolecta y almacena las muestras correctamente.

Evaluación de la competencia de los proveedores ocurre en el fin de la capacitación y se podrá administrar en la forma de un examen escrito, una evaluación oral o una observación visual del desempeño de los proveedores.

iii. Capacitación de los técnicos de laboratorio

El objetivo de la capacitación de los técnicos de laboratorio es enseñar a los técnicos de laboratorio sobre cómo realizar la prueba correctamente.

Como mínimo, la capacitación de los técnicos de laboratorio debe incluir a las personas que estarán a cargo de recibir las pruebas de los proveedores, almacenar las pruebas en el laboratorio, realizar la prueba,

interpretar los resultados de la prueba y desechar las muestras de forma adecuada. Idealmente, la capacitación de los técnicos de laboratorio debería ampliarse para incluir a todas las personas cuyas responsabilidades estén en contacto con el proceso continuo de las pruebas, incluidos los supervisores, los administradores de datos, los coordinadores del programa, los especialistas de compras y de la cadena de suministro, los encargados del inventario, los planificadores de logística, las personas que informan los datos, los analistas de datos, los epidemiólogos, las personas que actúan en base a los datos/resultados, los encuestadores de la comunidad, etc.

La capacitación de los técnicos de laboratorio debería incluir lo siguiente:

- Recolección de muestras por parte del proveedor o por auto-toma.
- Almacenamiento, manejo y desecho correcto de las muestras.
- Los principios de la prueba, cómo funciona (hibridación del ADN del virus con ARN, la incorporación de anticuerpos para capturar el híbrido, y la incorporación de anticuerpos y de un sustrato para amplificar la señal del híbrido capturado), los pasos que se requieren para realizar la prueba de forma correcta (el protocolo de la prueba), cómo instalar, operar y detectar y resolver problemas correctamente en el sistema de la prueba (instrumentación).
- Los conocimientos de laboratorio necesarios para realizar la prueba, incluido el pipeteo, la decantación (desechar el líquido del plato de la prueba dándolo vuelta sobre un receptáculo), la adhesión y remoción de los selladores de plato, y la manipulación del plato de la prueba.
- Interpretación, documentación y entrega de resultados.
- Precauciones de seguridad.
- Desecho de los materiales de la prueba de forma adecuada.

La capacitación se debe llevar a cabo en el entorno donde se pretende realizar la prueba, o en un entorno que sea lo más parecido posible. La capacitación debe incluir capacitación práctica y activa para todas las personas que estarán a cargo de realizar la prueba. Asimismo, la capacitación de los técnicos de laboratorio debe llevarse

a cabo tanto con paneles de capacitación como con muestras reales para brindar un entorno de capacitación que sea acorde a las actividades del programa de tamizaje real. Las decisiones clínicas no deben tomarse basadas en los resultados obtenidos por los técnicos de laboratorio aún no validados que realizan la prueba con muestras reales durante la capacitación. Por ese motivo, se deben usar las muestras descartadas (las alícuotas que quedan de las muestras previamente evaluadas por un técnico de laboratorio validado) durante la capacitación.

Los materiales de la capacitación de los técnicos de laboratorio pueden ser suministrados por el fabricante de la prueba, se pueden obtener de programas similares de tamizaje de ADN del VPH, de otras fuentes calificadas y/o podrían tener que desarrollarse para el contexto específico. Los materiales de la capacitación se deben basar en los procedimientos operativos y en el manual del kit de la prueba provistos por el fabricante. Además, la capacitación de los técnicos de laboratorio debe ilustrar específicamente los problemas y/o errores que se anticipan en la realización de la prueba, el pipeteo, la decantación, la adhesión y remoción del sellador de plato, y la manipulación del plato de la prueba de forma incorrecta, la identificación y resolución de fallas en la instrumentación, interrupciones del suministro eléctrico y otros problemas ambientales, y el informe de los problemas y/o errores.

Los materiales para la capacitación de los técnicos de laboratorio se deben obtener en una cantidad suficiente que permita la demostración del procedimiento y que, a su vez, permita que cada participante lleve a cabo el procedimiento hasta que puedan realizar el procedimiento de la prueba por sí solos y de forma correcta.

Frecuencia de la capacitación: Las personas que estarán a cargo de recibir las muestras de los proveedores, de almacenar las muestras en el laboratorio, de realizar la prueba, de interpretar los resultados de la prueba, y de desechar las muestras de forma adecuada deben recibir una capacitación inicial seguida de una capacitación anual de actualización a cargo de un entrenador maestro local. Si el fabricante realiza cambios en una prueba, se debe repetir la capacitación antes de que el programa implemente la nueva prueba modificada. Si se identifican problemas con los técnicos de laboratorio, la capacitación o la práctica adicional en el laboratorio podrán realizarse con mayor frecuencia o toda vez que sea necesario.

Las personas que no participan directamente en la recepción de las muestras de los proveedores, en el almacenamiento de las muestras en el laboratorio, en la realización de la prueba, en la interpretación de los resultados de la prueba, y en el desecho de las muestras de forma adecuada deben recibir capacitación al menos una vez. Si el fabricante realiza cambios en una prueba, se debe repetir la capacitación.

La primera capacitación de los técnicos de laboratorio para un programa de tamizaje en un lugar en particular la debe dictar un instructor de la compañía fabricante de la prueba a técnicos de laboratorio calificados que, más adelante, se convertirán en entrenadores maestros para el programa de tamizaje de ese país. Los entrenadores maestros locales deben ser validados como instructores por el fabricante de la prueba antes de poder capacitar a otras personas por sí solos.

El programa debe mantener registros de la capacitación de los técnicos de laboratorio (es decir, las personas capacitadas y la fecha de la capacitación).

iv. Evaluación de la competencia de los técnicos de laboratorio

El objetivo de la evaluación de la competencia de los técnicos de laboratorio es determinar si cada técnico de laboratorio realiza e interpreta la prueba de forma correcta. La evaluación de la competencia de los técnicos de laboratorio debe incluir a las personas que estarán a cargo de recibir las pruebas de los proveedores, de almacenar las pruebas en el laboratorio, de realizar la prueba, de interpretar los resultados de la prueba y de desechar las muestras de forma adecuada.

La evaluación de la competencia de los técnicos de laboratorio forma parte de la capacitación de los técnicos de laboratorio, en el momento en que los técnicos de laboratorio reciben certificación después de una prueba exitosa utilizando el panel de capacitación seguida de dos pruebas exitosas con muestras reales. En cada prueba de validación en la que se utiliza el panel de capacitación, se deben dispersar las muestras positivas del panel de la prueba por todo el plato siguiendo un patrón aleatorio, de manera que no queden dos muestras positivas al lado de la otra. La cantidad de muestras positivas del panel de capacitación debe corresponderse con las tasas de infección por el VPH a nivel regional. Cada prueba de certificación se debe realizar en un plato lleno

(96 pocillos, incluidos los 6 pocillos de control en la columna 1). La ubicación de las muestras positivas del panel de capacitación se debe anotar en la hoja de información de la prueba, y los resultados deben coincidir exactamente. Para cada prueba de validación con muestras reales, los resultados deben cumplir con las recomendaciones de aseguramiento de calidad para la interpretación de los resultados (consulte la Sección 3.c). Como se ha mencionado anteriormente, las decisiones clínicas no deben tomarse basadas en estos resultados.

La evaluación de la competencia de los técnicos de laboratorio se debe realizar en un laboratorio o en el entorno donde se pretende utilizar la prueba. La evaluación de la competencia se debe realizar utilizando la misma instrumentación y los mismos materiales desechables que se utilizarán en el programa de tamizaje.

Los materiales para la evaluación de la competencia de los técnicos de laboratorio se deben obtener en una cantidad suficiente para permitir que cada operador realice la evaluación de la competencia al menos una vez por año.

Cada persona que participa directamente en las pruebas debe completar la evaluación de la competencia de los operadores antes de realizar las actividades del programa relacionadas con la realización de la prueba. La evaluación de la competencia se basa en las habilidades de cada persona, y no en las habilidades del grupo o equipo.

Frecuencia de la evaluación de la competencia: Las personas que estarán a cargo de recibir las pruebas de los proveedores, de almacenar las pruebas en el laboratorio, de realizar la prueba, de interpretar los resultados de la prueba y de desechar las muestras de forma adecuada deben realizar anualmente una evaluación de la competencia, bajo un supervisor o un entrenador maestro del país. Si el fabricante realiza cambios en una prueba, se debe realizar la capacitación y la evaluación de la competencia de los técnicos de laboratorio antes de que el programa implemente la prueba. Si se identifican problemas con los técnicos de laboratorio, se debe repetir la capacitación para esos técnicos de laboratorio y se debe completar la evaluación de la competencia de los técnicos de laboratorio antes de llevar a cabo otras actividades del programa relacionadas con la realización de la prueba.

El programa debe mantener registros de la evaluación de la competencia de los técnicos de laboratorio.

v. Soporte de campo y recursos adicionales para los técnicos de laboratorio

El programa de tamizaje debe garantizar que existan opciones de soporte de campo para permitir que los técnicos de laboratorio respondan a las inquietudes que puedan surgir durante la realización de la prueba. El soporte de campo debe ser provisto por el programa de tamizaje, el fabricante y los socios de implementación pertinentes, a través de opciones de comunicación como el teléfono, SMS, Skype, WhatsApp y el correo electrónico. Este soporte debe estar disponible para ayudar con la localización y resolución de problemas, compartir inquietudes y reforzar las mejores prácticas. Tal como se advirtió en la introducción, *careHPV* es una prueba molecular que requiere la intervención de un técnico de laboratorio validado y calificado, y condiciones ambientales apropiadas, para poder llevar a cabo el ensayo. El soporte del programa de tamizaje, del fabricante y de los socios de implementación ayudará a garantizar la calidad de las pruebas.

Se deben proporcionar recursos adicionales para garantizar que se mantenga un alto nivel de habilidades tras la validación de los técnicos de laboratorio. Estos recursos pueden incluir ayudas de trabajo, listas de verificación, guías de fotos, videos, etc. Muchos recursos ya existen y se pueden proporcionar en colaboración con el fabricante de la prueba, el financiador u otros socios de implementación. Los recursos adicionales se deben adaptar al contexto local y, al mismo tiempo, deben respetar las normas establecidas por el fabricante de la prueba. Si el fabricante realiza cambios en una prueba, se deben revisar estos recursos.

b. Requisitos de infraestructura: Funcionalidad de la instrumentación, del kit de la prueba y de los suministros de laboratorio

El objetivo de los requisitos de infraestructura es garantizar la calidad y funcionalidad de la instrumentación, los kits de la prueba, las muestras y de los suministros de laboratorio, dentro del entorno de pruebas. La instrumentación de la prueba (el Sistema

de la Prueba *careHPV*) incluye el soporte magnético, el agitador de la prueba, el controlador de la prueba, el luminómetro de la prueba y los cables de electricidad. El kit de la prueba incluye los reactivos de la prueba y el plato de la prueba, y los suministros de laboratorio incluyen todos los insumos y artículos duraderos necesarios para realizar la prueba.

Consideraciones ambientales: El entorno en el cual se instala el sistema de la prueba debe cumplir con los requisitos que exige el fabricante para los centros. La temperatura en el laboratorio debe permanecer en el rango de 15°C a 30°C en el momento en que se realiza la prueba. En climas cálidos, podría ser mejor realizar las pruebas temprano por la mañana cuando el entorno del laboratorio está más fresco. Debido a las consideraciones de temperatura, los instrumentos deben permanecer lejos de la luz directa del sol y de las corrientes de aire. Los ácidos nucleicos son muy sensibles a la degradación por nucleasas ambientales. Las nucleasas están presentes en la piel humana y en las superficies o los materiales que manipulan los humanos; por lo tanto, las superficies de trabajo deben estar limpias. El laboratorio debe estar libre de exceso de polvo y humedad, y se lo debe proteger de la lluvia, el viento y otros elementos. El laboratorio además debe contar con suministro de electricidad, un receptáculo para decantar la microplaca (como por ejemplo, un bote de basura, cuenco o fregadero), y una buena fuente de luz. Para que los técnicos de laboratorio puedan comunicarse con el soporte de campo, se recomienda que el programa de tamizaje les proporcione acceso a Internet, teléfono o a un celular.

El sistema de la prueba debe mantenerse en un lugar seguro dentro del laboratorio, al cual solo pueda acceder el personal autorizado, y que se deberá cerrar con llave cuando no se lo utilice. En el momento en el que se realiza la prueba, solo el técnico de laboratorio que está realizando la prueba debe estar presente en el laboratorio o en el área de la mesa de trabajo designada para el ensayo *careHPV* si se están llevando a cabo otras funciones de laboratorio en el mismo laboratorio. Además, se debe hacer todo lo posible para asegurarse de que no se interrumpa al técnico de laboratorio y no se le encarguen otras tareas mientras realiza la prueba. Un entorno con distracciones puede comprometer la calidad de la prueba.

Funcionalidad de la instrumentación: El aseguramiento de la funcionalidad para el sistema de la prueba se debe llevar a cabo al momento de la instalación inicial de cada sistema de la prueba, lo cual incluye el traslado del sistema de la prueba de un lugar a otro dentro del mismo centro, como por ejemplo, cuando se cambia de sala. Se debe revisar la instrumentación para asegurarse de que la instalación cumpla con las recomendaciones del fabricante y con las consideraciones ambientales antes detalladas. Asimismo, el sistema de la prueba (incluido el agitador, el controlador y el luminómetro de la prueba) se debe conectar a su fuente de energía a través de un sistema de alimentación ininterrumpida (SAI) al momento de la instalación. El personal debe asegurarse de que los cables de electricidad del sistema de la prueba estén conectados a las tomas de corriente designadas en el SAI que suministrará electricidad a la instrumentación para el caso de que se produzca una interrupción del suministro eléctrico. Con el fin de garantizar que exista un suministro eléctrico de respaldo, el dispositivo del SAI siempre debe estar enchufado a la fuente de electricidad (tomacorriente), aunque la prueba no esté en uso, e incluso durante las noches y los fines de semana.

Se necesitan tres cables de electricidad de CA para cada sistema de la prueba. Para algunas regiones, estos cables no los proporciona el fabricante y se deben obtener antes de la instalación del sistema de la prueba.

En la primera capacitación de los técnicos de laboratorio para un programa de tamizaje, se debe instalar y probar la instrumentación adquirida para ese programa de tamizaje para asegurar su funcionalidad.

El proceso de calificación operativa para el sistema de la prueba se garantiza siguiendo correctamente el procedimiento de la prueba o el protocolo. Los programas de tamizaje siempre deben entregar copias actualizadas del manual del kit de la prueba del fabricante a cada laboratorio donde se realiza la prueba.

En caso de falla de la instrumentación, los programas de tamizaje deben seguir los protocolos habituales de localización y resolución de problemas que se proporcionan junto con los manuales del sistema de la prueba. Si el problema persiste, los programas deben ponerse en contacto con el servicio técnico del fabricante

de la prueba y proporcionar el número de serie del instrumento y una breve descripción de la falla (consulte la Sección 3.a.5).

Funcionalidad del kit de la prueba: Al momento de recibirlo, el Kit de la Prueba *careHPV* se debe almacenar a una temperatura de entre 4°C y 25°C. Siempre debe haber un termómetro ambiental en el área de almacenamiento con el objeto de garantizar que los kits de la prueba permanezcan dentro del rango de temperatura indicado. El termómetro se debe calibrar todos los años para garantizar su precisión. El entorno de almacenamiento de los kits de la prueba además debe estar libre de exceso de humedad y condensación, y se lo debe proteger de la lluvia y otros elementos. Debido a las consideraciones de temperatura, el área de almacenamiento para los kits de la prueba no debe estar expuesta a períodos de luz directa del sol. En climas cálidos, se deben mantener en todo momento los rangos de temperatura aceptables en el área de almacenamiento; si esto no es posible mediante el uso de compresas de hielo, hieleras y otros métodos de tecnología sencilla, los kits de la prueba se deben almacenar en refrigeradores.

Se debe monitorear cuidadosamente la fecha de vencimiento del kit de la prueba con el fin de asegurarse de que primero se utilicen los kits más viejos, que están más cerca de sus fechas de vencimiento.

No se debe utilizar el Kit de la Prueba *careHPV* después de la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta del kit. No se debe utilizar el kit de la prueba si ha estado expuesto a temperaturas fuera del rango especificado. Los kits de la prueba que hayan expirado o que hayan estado expuestos al calor se deben desechar a través del sistema de desecho de residuos no peligrosos del laboratorio o de la clínica.

Los reactivos preparados se deben almacenar a una temperatura de entre 15°C y 30°C durante ocho horas como máximo. Se deben desechar todos los reactivos preparados y el kit si no se los utiliza para la prueba dentro de las ocho horas de la preparación de los reactivos, a través del sistema de desecho de residuos no peligrosos del laboratorio o de la clínica. Después de realizar una prueba, el plato y los reactivos se deben desechar a través del sistema de desecho de residuos no peligrosos del laboratorio o de la clínica.

Los componentes de este kit de la prueba han sido certificados como una unidad y no se deben intercambiar con componentes de otras fuentes o de otros kits de la prueba.

Funcionalidad de las muestras: Únicamente se deben utilizar muestras recolectadas en el Medio de Recolección *careHPV*. Las muestras clínicas se deben almacenar en el Medio de Recolección *careHPV* a una temperatura de entre 15°C y 30°C durante 14 días, o bien, de entre 2°C y 8°C durante 30 días. No es posible almacenar muestras durante 14 días a una temperatura de entre 15°C y 30°C y luego pasar esas mismas muestras al rango de temperatura de entre 2°C y 8°C para más días de almacenamiento; los programas deben seleccionar un rango de temperatura para el almacenamiento de las muestras y almacenarlas durante la cantidad de días correspondiente. Los programas no deben congelar las muestras.

Las muestras se deben almacenar en gradillas de espuma para tubos; las gradillas de metal también son aceptables. Si no hay gradillas para tubos disponibles, se pueden empaquetar en grupos de diez con una banda elástica y almacenar en posición vertical. Los programas de tamizaje se deben asegurar de que las muestras que tienen fechas de vencimiento anteriores se utilicen antes que las muestras que tienen fechas de vencimiento posteriores. Siempre se debe llevar un registro de la fecha en la que se recolectó la muestra más vieja de un lote y del último día en el que pueden correr las muestras. Las muestras se deben correr, como mínimo, dos días laborables antes de su fecha de vencimiento. Esto le permitirá al técnico de laboratorio correr la misma muestra al día siguiente si la prueba realizada resulta ser inválida. Debido a las consideraciones de temperatura, el área de almacenamiento para las muestras no debe estar expuesta a la luz directa del sol. Se deben mantener en todo momento los rangos de temperatura indicados en el área de almacenamiento; si esto no es posible mediante el uso de compresas de hielo, hieleras y otros métodos de tecnología sencilla las muestras se deben almacenar en refrigeradores.

Funcionalidad de los suministros de laboratorio: Los requisitos en cuanto a los suministros de laboratorio incluyen la obtención de los insumos y artículos duraderos correctos en las cantidades adecuadas para permitir que se realicen pruebas de rutina. Los programas de tamizaje

deben pedir solo los suministros recomendados por el fabricante de la prueba. Si se hace necesario utilizar un sustituto, esto solo puede hacerse si el material sustituto es certificado antes de su uso. Tal como se menciona en la introducción, *careHPV* es una prueba molecular especializada que solo se puede realizar con suministros de laboratorio certificados.

Los artículos de laboratorio duraderos que se necesitan para realizar la Prueba *careHPV* incluyen una pipeta de volumen fija de 50 µl y una pipeta repetidora. La pipeta de volumen fija debe ser compatible con las puntas de pipeta extralargas, y la pipeta repetidora debe ser compatible con las puntas de repetidora. Se deben revisar y calibrar ambas pipetas de acuerdo con las recomendaciones del fabricante antes de utilizarlas.

También se necesitan dos gradillas de espuma para tubos en cada centro donde se realice la prueba. Las gradillas para tubos deben ser para tubos de 15 mm al 16 mm de diámetro, y tener capacidad para 45 tubos cada una, como mínimo. Los tubos deben quedar bien sujetos en las gradillas para tubos de manera que se puedan dar vuelta las gradillas de forma segura durante la preparación de las muestras sin que se resbalen los tubos.

Se debe proporcionar un receptáculo para decantar la microplaca, como por ejemplo, un fregadero, bote de basura o cuenco. También se necesita un bote de basura para desechar las toallas usadas, los embalajes y otros residuos.

Se debe contar con un termómetro ambiental en la misma sala donde se realiza la prueba para asegurarse de que la temperatura permanezca dentro del rango de los 15°C y 30°C durante la realización de la prueba. El termómetro se debe calibrar todos los años para garantizar su precisión. Los termómetros que están previstos para uso en refrigeradores o congeladores no son aptos puesto que no están diseñados para medir la temperatura ambiente.

El técnico de laboratorio debe usar una bata o un delantal de laboratorio cuando esté trabajando en el laboratorio. También se pueden utilizar gafas de seguridad según los estándares del laboratorio local.

Cada laboratorio además debe suministrar una cámara digital (o un teléfono móvil con cámara) para tomar fotografías del controlador de la prueba cuando muestre

el mapa de resultados de la prueba (para monitoreo) y de las pantallas de errores (para la localización y resolución de problemas). En el laboratorio, también debe haber un bolígrafo, un resaltador y un marcador indeleble.

Los insumos de laboratorio que se necesitan para realizar la Prueba *care*HPV incluyen guantes sin polvo, selladores de plato, toallas de papel, dos tipos de puntas de repetidora y puntas de pipeta de volumen fija extralargas. A continuación se describen con mayor detalle cada uno de ellos.

El técnico de laboratorio debe usar guantes sin polvo en todo momento mientras realiza la prueba. Tal como se indicó anteriormente, las nucleasas, que están presentes en la piel humana, pueden afectar los ácidos nucleicos presentes en el ensayo. Los guantes deben quedar bien ajustados en las manos del técnico de laboratorio; si se usan guantes demasiado grandes, podrían interferir con la corrida de la prueba. Para cada prueba que se realice, se necesitan dos pares de guantes. No se deben reutilizar ni compartir los guantes.

Los selladores de plato se deben obtener del fabricante de la prueba. Se necesitan cinco selladores de plato para cada prueba.

Se necesitan toallas KimTowels, fabricadas por Kimberly-Clark, o un producto con las mismas especificaciones, para realizar la prueba. Advértase que las toallas KimTowels son más gruesas y más absorbentes que las toallitas KimWipes. Para cada prueba, se necesitan 13 toallas KimTowels.

Se necesitan dos tipos de puntas de repetidora: Puntas de 1,0 ml y de 1,25 a 2,5 ml de volumen. Ambos tipos de puntas deben ser compatibles con la pipeta repetidora utilizada en el laboratorio. Para cada prueba, se necesitan cuatro puntas de 1,0 ml (para dispensar incrementos de 20 µl y 40 µl) y una pipeta de 1,25 a 2,5 ml (para dispensar incrementos de 25 µl). Se puede usar puntas de otros volúmenes, a condición de que ellas sean compatibles con la pipeta repetidora y también sean capaces de dispensar los volúmenes requeridos.

Se necesitan puntas de pipeta extralargas de 200 ml para la pipeta de volumen fija, y deben ser compatibles con la pipeta de volumen fija utilizada en el laboratorio. Se necesita una caja de 96 puntas para cada prueba.

Además, los laboratorios deben contar con los siguientes insumos de uso frecuente: cinta adhesiva, como por ejemplo, cinta de enmascarar, para crear las etiquetas que se necesiten, bolsas para desechos/basura, e incluso bolsas para residuos de riesgo biológico si así lo exige el protocolo local de desecho de residuos, y blanqueador y agua destilada para la esterilización mensual del entorno del laboratorio, con el fin de evitar posibles fuentes de contaminación.

Los suministros de laboratorio desechables se deben obtener de forma rutinaria y en cantidades que se correspondan con el volumen de tamizaje para el programa en particular. En los primeros seis meses de un programa de tamizaje, se debe obtener un 5% adicional de suministros desechables para cubrir los desperdicios; asimismo, se deben conseguir suministros desechables adicionales para uso durante las capacitaciones. Durante los primeros seis meses, el programa de tamizaje debe documentar las tasas de consumo reales para informar las compras futuras. Se deben utilizar planillas de pronósticos y otras herramientas para evitar quedarse sin stock, en cuyo caso, se deberían detener las pruebas. Los programas de tamizaje siempre deben brindar soporte y supervisión a cada laboratorio para garantizar la disponibilidad sostenida de los suministros necesarios.

c. Control de calidad y evaluación de calidad

El objetivo del control de calidad es confirmar que la prueba esté funcionando correctamente en el punto de uso. Las pruebas deben ser realizadas por operadores que hayan recibido capacitación y se consideren competentes para realizar la prueba.

Cada lote del Kit de la Prueba *care*HPV se prueba antes de sacarlo al mercado de acuerdo con especificaciones predeterminadas, con el objeto de garantizar la calidad constante del producto. Se han establecido rangos aceptables específicamente para el sistema de la prueba *care*HPV.

La Prueba *care*HPV incluye tres calibradores o controles positivos y tres negativos en cada kit de la prueba. Los calibradores que se necesitan para la verificación de la calibración del ensayo se deben incluir en cada realización de la prueba. Como parte del protocolo de la prueba, los calibradores se agregan al plato de la prueba en la columna 1, pocillos A-F. Los controladores de la

Prueba *care*HPV realizan la verificación de la calibración del ensayo con el fin de asegurarse de que los reactivos y calibradores provistos funcionen correctamente, con lo cual se permitirá la determinación precisa del resultado de la prueba. Cuando se cumple con los estándares de control de calidad, los resultados de la prueba son válidos y el controlador de la Prueba *care*HPV muestra la pantalla “Resultados” al finalizar el ensayo. Cuando no se cumple con los estándares de control de calidad, los resultados de la prueba son inválidos y el controlador de la Prueba *care*HPV muestra una pantalla “Inválido”. Si se muestra la pantalla “Inválido”, todas las muestras de ese plato se deben correr nuevamente para obtener un resultado válido.

Las medidas de control de calidad para la interpretación de los resultados incluyen comparar la tasa de positividad del resultado de la prueba con la tasa de positividad esperada dentro de la población. Las tasas de positividad variarán de una corrida de plato a otra; sin embargo, una prueba con una tasa de positividad radicalmente diferente a la tasa esperada no cumpliría con los estándares de calidad. La revisión de la distribución de los resultados de la prueba para asegurarse de que los resultados positivos no se presenten en grupos grandes, como por ejemplo, en toda una columna o fila, también es una medida de control de calidad para detectar una posible contaminación. Los resultados positivos deberían estar dispersos por todo el plato sin que se formen grupos lo suficientemente grandes como para que se llegue al umbral y se sospeche una contaminación entre los pocillos. Si los resultados de un ensayo no cumplen con los estándares de aseguramiento de calidad en cuanto a la tasa de positividad y la distribución de los resultados positivos, se recomienda que se repita el plato. También se debería compartir una foto de la pantalla de resultados con el personal de monitoreo.

d. Supervisión posterior a la comercialización para capturar información acerca del desempeño de la prueba en el entorno previsto

Se debe practicar una evaluación periódica de las pruebas que han sido adquiridas por el programa. Esto incluiría las pruebas sin usar que hayan quedado después de

que se las haya destinado al campo y las pruebas sin usar que hayan quedado almacenadas y que aún no se hayan destinado al campo. Además, se debe practicar una evaluación periódica de las pruebas utilizadas en el campo (es decir, los resultados de las pruebas realizadas).

Si se informan o sospechan problemas con las pruebas utilizadas en el campo, se debe practicar una evaluación de estas pruebas, similar a la evaluación de calidad. Todos los problemas informados o sospechados, las investigaciones y los resultados se deben informar a la cadena de mando correspondiente dentro del programa, al fabricante de la prueba, a otras partes interesadas clave y al financiador, si correspondiera.

Las posibles áreas de preocupación del proceso de la prueba pueden incluir:

- La disponibilidad de recursos, como por ejemplo, un técnico de laboratorio que dedique su tiempo a realizar la Prueba *care*HPV de manera ininterrumpida, y un técnico de laboratorio de respaldo para correr la prueba cuando el técnico de laboratorio principal no se encuentre presente.
- La disponibilidad de los suministros de laboratorio necesarios en cada centro donde se realicen las pruebas, como por ejemplo, la entrega a tiempo de los pedidos del laboratorio y el pronóstico preciso para la compra de suministros a nivel central.
- La ejecución de técnicas de laboratorio manuales como parte del protocolo de la prueba, que incluyen el pipeteo de las muestras y de los reactivos, la limpieza del plato con el Reactivo 5 y la decantación del plato.
- La contaminación de los pocillos del plato. Los técnicos de laboratorio pueden tomar fotos del resultado de cada plato para documentación y permitir que el personal de monitoreo inspeccione el plato para detectar una posible contaminación. Se deben tomar fotos de cualquier de los platos donde se sospechan contaminación.

La calificación del desempeño es el proceso mediante el cual se garantiza que el sistema de la prueba funciona correctamente a través del monitoreo de los resultados de la prueba y de las pruebas válidas.

4. Uso de las pruebas fuera de la indicación aprobada

Se debe evitar el uso de la prueba para fines distintos a los descritos en el prospecto de la prueba o los certificados por la evaluación de calidad y la aprobación reglamentaria.

El uso de la prueba fuera de la indicación aprobada incluye, entre otros, el uso de pruebas expiradas, el uso de pruebas expuestas a temperaturas fuera del rango especificado, el uso de tipos de muestras diferentes (p.ej., saliva, orina), de medios de recolección de muestras diferentes, de cepillos diferentes o de volúmenes de muestras diferentes, apartarse del protocolo de la prueba y de almacenamiento de muestras, apartarse del protocolo de realización de la prueba, pruebas en poblaciones no previstas, el diagnóstico individual de la enfermedad, la interpretación como una prueba para detectar el cáncer, etc.

5. Comentarios y mejoras

Los programas de aseguramiento de calidad se benefician de la revisión y actualización regulares para que sigan siendo relevantes y útiles. Se les deben hacer comentarios a los autores de este documento. Los usuarios de este documento deben verificar con frecuencia que el documento al cual se refieren sea el más actualizado. Los documentos se rastrean por número de revisión y fecha de entrada en vigencia.

Un programa de aseguramiento de calidad requiere monitoreo en contraste con un estándar. Esto significa que las metodologías utilizadas deben ser relevantes. Un buen programa de aseguramiento de calidad además monitorea el estándar para asegurar la relevancia y evitar que el estándar se aleje de su intención original.

Referencias

Este documento ha sido creado específicamente por PATH para la Prueba *careHPV* a partir de los materiales creados para otras pruebas de diagnóstico.

PATH. *Guidelines for Organizing a Quality Assurance Program for Ov16 Serological Rapid Tests*. Seattle: PATH; 2015. Available at: <http://sites.path.org/dx/ntd/training-and-qaqc-materials>.

QIAGEN. *careHPV Test Kit Handbook*. Version 1. Hilden, Germany: QIAGEN; 2015.

