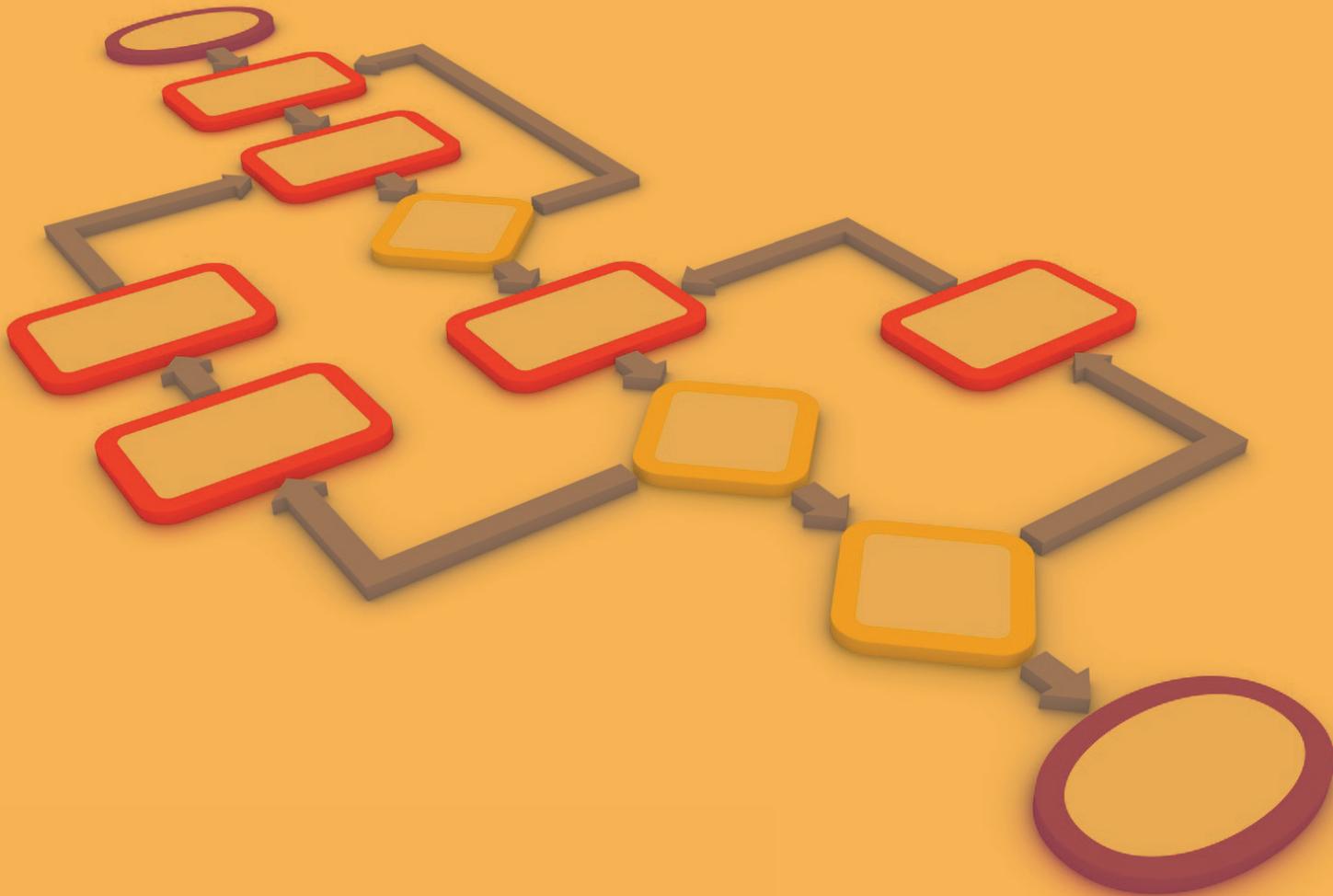




ORGANISMO ANDINO DE SALUD - CONVENIO HIPÓLITO UNANUE
PROGRAMA "FORTALECIMIENTO DE LA RED DE LABORATORIOS
DE TUBERCULOSIS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS"

MANUAL

DE ALGORITMOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS



MANUAL

DE ALGORITMOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS

Catalogación realizada por el Organismo Andino de Salud – Convenio Hipólito Unanue

MANUAL DE ALGORITMOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS/Programa “Fortalecimiento de la Red de Laboratorios de Tuberculosis en la Región de las Américas” -- Lima: ORAS - CONHU; 2018
Organización y recursos del sistema de salud
40 p.; ilus., tab.
Diagnóstico de laboratorio/ALGORITMOS/ TUBERCULOSIS/ Acceso Universal/ Cobertura Universal/ drogas/tratamiento/laboratorios

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú No. 2018-17465

Redacción

Lucía Barrera, consultora independiente/Miembro del Grupo de Trabajo Regional de Laboratorios de Tuberculosis.
Miembro del Grupo Técnico Asesor de Tuberculosis de OPS/OMS.

Revisores Técnicos

Miembros del Grupo de Trabajo Regional de Laboratorios de Tuberculosis.

Fabiola Arias, Sección Micobacterias, Instituto de Salud Pública de Chile, Laboratorio Supranacional, Santiago de Chile/ Miembro del Grupo Técnico Asesor de Tuberculosis de OPS/OMS.

Claudia Backer, Laboratorio de Micobacterias, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, Laboratorio Supranacional, Ciudad de México, México.

Lucilaine Ferrazoli, Núcleo de Tuberculosis y Micobacteriosis, Instituto Adolfo Lutz, San Pablo, Brasil.

María Susana Imaz, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Emilio “Coni”, Centro Colaborador de OPS/OMS, Santa Fe, ANLIS Dr. Carlos G Malbrán, Argentina.

Norberto Simboli, Servicio Micobacterias, Laboratorio Supranacional, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires, Argentina.

María Alice Telles, Consultora independiente.

Miembros del Comité de Luz Verde Regional

Rafael Laniado, Miembro del Grupo Técnico Asesor de Tuberculosis de OPS/OMS. Clínica y Laboratorio de Tuberculosis, Hospital General Tijuana, Tijuana, México.

Domingo Palmero, Hospital de Infecciosas Dr. F. J. Muñoz, Instituto de Tisiología Dr. Vaccarezza, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

María Rodríguez, Dirección Nacional División Tuberculosis, Ministerio de Salud, Santo Domingo, República Dominicana.

Miembros del Grupo Técnico Asesor de Tuberculosis de OPS/OMS

Magnolia Arango, Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia/Miembro de la Liga Antituberculosa Colombiana y del Grupo de Trabajo en Tuberculosis Infantil en Latinoamérica.

Rolando Cedillos, Servicio de Infectología, Hospital Nacional Rosales, San Salvador, El Salvador.

Zeydi Mata, Programa de Tuberculosis y Atención práctica de otras enfermedades respiratorias, Caja Costarricense Seguro Social, San José, Costa Rica.

Celia Martínez, Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay.

Mónica Thormann, Departamento Infectología, Hospital Dr. Salvador B. Gautier, Santo Domingo, República Dominicana.

Coordinador Laboratorios de Tuberculosis, OPS/OMS

Ernesto Montoro

ORGANISMO ANDINO DE SALUD – CONVENIO HIPÓLITO UNANUE, 2018

Av. Paseo de la República N° 3832, Lima 27 – Perú

Tel.: (00 51-1) 422-6862 / 611 3700

<http://www.orasconhu.org>

contacto@conhu.org.pe

Tiraje: 500 ejemplares

Imprenta: Imprenta La Tarjeta, (www.imprentalatarjeta.com)

Primera Edición, Noviembre 2018

Esta publicación se enmarca dentro de la ejecución del Programa “Fortalecimiento de la Red de Laboratorios de Tuberculosis en la Región de las Américas” que tiene como Receptor Principal al Organismo Andino de Salud – Convenio Hipólito Unanue (ORAS - CONHU); y como Subreceptores a la Secretaría Ejecutiva del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana (SE COMISCA) y a la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). El contenido de este documento puede ser reseñado, resumido o traducido, total o parcialmente sin autorización previa, con la condición de citar específicamente la fuente y no ser usado con fines comerciales.

Derechos reservados conforme a Ley

Índice

Siglas y abreviaturas	6
Definiciones	7
Introducción	11
Prerrequisitos	11
Organización y recursos del sistema de salud	11
Tamiz	12
Diagnóstico de laboratorio	14
Pruebas rápidas aprobadas por la OMS	15
Algoritmos para el diagnóstico de tuberculosis	19
Algoritmo 1. Preferido, acceso universal a la investigación rápida de TB, TB rH, y TB RR/MDR	19
Algoritmo 2. Interino, investigación rápida de TB y TB RR/MDR en grupos priorizados, hasta alcanzar la cobertura universal según Algoritmo 1	23
Algoritmo 3. Investigación de la sensibilidad a drogas de segunda línea para casos con TB rH/RR/MDR	25
Control de tratamiento antituberculosis	27
Consideraciones prácticas para los laboratorios	28
Bibliografía seleccionada	33
ANEXO. Indicadores y metas para el fortalecimiento de los laboratorios bajo la Estrategia “Fin de la TB”	35

SIGLAS Y ABREVIATURAS

BK	Baciloscopía
DR	Drogorresistente, drogorresistencia
FQ	Fluoroquinolona
GLI	Iniciativa Mundial de Laboratorio (por las siglas de su nombre en inglés <i>Global Laboratory Initiative</i>)
H	Isoniacida
ISL	Inyectables de segunda línea (kanamicina, ampicacina, capreomicina)
LAM	Lipoarabinomanano de las micobacterias
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LiPA	Siglas del nombre en inglés <i>Line Probe Assay</i>
MDR	Multidrogorresistente/ multidrogorresistencia
MGIT	por las iniciales del nombre en inglés <i>Mycobacterial Growth Indicator Tube</i>
MTB	Complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNT	Programa Nacional de Tuberculosis
PPL	Personas privadas de libertad
PRAO	Prueba rápida aprobada por OMS para el diagnóstico de TB
PS	Prueba de sensibilidad a drogas antituberculosis
PVVIH	Personas que viven con el Virus de Inmunodeficiencia Humana
R	Rifampicina
rH	Resistente a Isoniacida/resistencia a Isoniacida
RR	Resistente a Rifampicina /resistencia a Rifampicina
Rx	Radiografía de tórax
TB	Tuberculosis
TB-LAMP	Sistema para la amplificación del complejo <i>M. tuberculosis</i> (por las siglas del nombre en inglés <i>loop mediated amplification</i>)
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
XDR	Extensamente resistente a las drogas antituberculosis
Xpert	Sistema GeneXpert® empleado con cartuchos MTB/RIF en la última versión recomendada por OMS, para la amplificación del complejo <i>M. tuberculosis</i> y determinar la RR.

Definiciones

Algoritmo	Conjunto de instrucciones sucesivas para alcanzar un objetivo. En este documento el objetivo es el diagnóstico rápido y preciso de TB y TBDR.
Complejo <i>M. tuberculosis</i>	Incluye cuatro especies que causan TB en humanos (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M. canetti</i>) y otras aisladas de animales (<i>M. caprae</i> , <i>M. pinnipedii</i>). En las Américas, la especie que por regla general se aísla a partir de muestras de sintomáticos de TB es <i>M. tuberculosis</i> , mientras que <i>M. bovis</i> , puede ser aislado, más raramente, entre individuos expuestos a TB bovina.
Extensamente resistente	Resistente al menos a Rifampicina, Isoniacida, una Quinolona y uno de los siguientes inyectables: Kanamicina, Amicacina o Capreomicina.
Grupo de riesgo	Cualquier grupo de personas en el cual la prevalencia o incidencia de TB o TB DR es significativamente más elevada que en la población general.
LiPA	(por las siglas del nombre en inglés <i>line probe assay</i>) Sistema de amplificación de ácidos nucleicos e hibridación con sondas inmovilizadas y dispuestas en línea sobre tiras. En este documento, el término se refiere a los equipos recomendados por OMS para la detección de <i>M. tuberculosis</i> y su resistencia a las drogas, que son Genotype MTBDRplus, Genotype TBMDRsl (Hain Lifescience GmbH, Alemania) y NTM+MTBDR NIPRO (Nipro Corporation, Japon).
MGIT	(por sus siglas en inglés <i>Mycobacterial Growth Indicator Tube</i>). Tubo de medio líquido con indicador de crecimiento.

Multidrogorresistente

Resistente al menos a Rifampicina e Isoniacida.

Parámetros que indican la validez de una prueba de diagnóstico de TB

Se definen, en general, con relación al resultado del cultivo

Sensibilidad: Capacidad para identificar correctamente los casos de TB (casos de TB con resultado positivo de la prueba entre todos los casos de TB investigados con esa prueba, expresado en porcentaje).

Especificidad: Capacidad para identificar correctamente los pacientes que no padecen de TB (pacientes sin TB y con resultado negativo de la prueba entre todos los pacientes sin TB investigados con esa prueba, expresado en porcentaje).

Valor predictivo positivo: grado de confianza en el resultado positivo probabilidad de que una persona con diagnóstico de TB realizado por la prueba en cuestión, sea un caso verdadero de TB (casos de TB con resultado positivo de la prueba entre todos los pacientes con resultado positivo de la prueba, expresado en porcentaje).

Valor predictivo negativo: grado de confianza en el resultado negativo probabilidad de que una persona que no es diagnosticada con TB por la prueba en cuestión no sea un caso de TB (pacientes sin TB y resultado negativo para TB entre todos los pacientes con resultado negativo de la prueba, expresado en porcentaje).

Parámetros que indican la validez de una prueba de sensibilidad a los fármacos

Se definen, en general, con relación al resultado de la PS fenotípica tomada como de referencia.

Sensibilidad: Capacidad de la prueba para identificar correctamente los casos con TB

resistente a la droga en cuestión (casos con resultado de la prueba resistente entre todos los casos que son verdaderos resistentes, expresado en porcentaje).

Especificidad: Capacidad de la prueba para identificar correctamente los pacientes con TB sensible a la droga en cuestión (casos con resultado sensible de la prueba entre todos los casos que son verdaderos sensibles, expresado en porcentaje).

Valor predictivo positivo: grado de confianza en el resultado "resistente" (verdaderos casos de TB resistente a la droga en cuestión, entre todos los que tienen resultado "resistente" al ser investigados por la prueba, expresado en porcentaje).

Valor predictivo negativo: Grado de confianza en el resultado "sensible" (verdaderos casos de TB sensible a la droga en cuestión, entre todos los que tienen resultado "sensible" al ser investigados por la prueba, expresado en porcentaje).

Personas que viven con VIH

Incluye a personas VIH positivas, o con estado de infección por VIH desconocido para los que existe fuerte evidencia clínica de infección por VIH en escenarios con alta prevalencia de VIH o en un grupo de riesgo para VIH.

Prevalencia

Proporción de individuos de un grupo o población que en un momento, o período determinado, presentan una característica (en este documento las características de interés es que padezcan TB, o TBDR o TB rH, o TBRR, o TBMDR o TBXDR, TBVIH).

Prueba de sensibilidad fenotípica

Prueba de sensibilidad realizada en medios de cultivo para detectar si las drogas antituberculosis afectan o no el desarrollo de *Mycobacterium tuberculosis*.

Prueba de sensibilidad genotípica	Prueba de sensibilidad realizada por métodos moleculares para identificar mutaciones que determinan la resistencia a drogas antituberculosis.
Resistencia cruzada	Resistencia a dos o más antibióticos que comparten al menos un mecanismo de activación o acción.
Tamiz	En este documento, el término se refiere a un procedimiento, prueba o examen que permite distinguir los individuos con alta probabilidad de tener TB activa de aquéllos entre quienes es muy improbable esta enfermedad. No está destinado a diagnosticar, los individuos con resultado positivo deben ser incluidos en un proceso de evaluación diagnóstica.
TB confirmada bacteriológicamente	Caso con al menos una muestra positiva por baciloscopia, por una PRAO o por cultivo.
TB LAMP	Sistema de amplificación del complejo <i>M. tuberculosis</i> caracterizado por generar, a una temperatura única (es decir sin necesidad de un ciclador térmico), productos con estructura visualizable a simple vista.
TB rH	Tuberculosis resistente al menos a H pero sensible a R.
TB MDR	Tuberculosis resistente al menos a H y R.
TB XDR	Tuberculosis extensamente resistente (resistente a H, R y al menos una fluoroquinolona o inyectable de segunda línea empleados para el tratamiento de la TB MDR).
TB RR	TB resistente Rifampicina con o sin resistencia a otros medicamentos anti-TB. Incluye la TB con cualquier tipo de resistencia a la rifampicina (monorresistencia, multidrogorresistencia, polirresistencia y TB XDR).

INTRODUCCIÓN

Este documento presenta modelos de algoritmos que permiten investigar por métodos bacteriológicos a los pacientes para el diagnóstico de tuberculosis (TB), TB asociada al Virus de Inmunodeficiencia Humana (TB-HIV) y TB drogorresistente (TBDR).

Los algoritmos diagnósticos de TB claros, adaptados a cada país, son necesarios para organizar el diagnóstico rápido y preciso de TB, asegurando para la población la mayor cobertura y equidad posibles.

Durante el proceso de elaboración se debería considerar la situación epidemiológica nacional y la de los grupos vulnerables para TB. Los algoritmos deberían ser consensuados con los actores claves y, finalmente, aprobados por el PNT, incluyendo al Laboratorio Nacional de Referencia en todo el proceso. Luego, deberían ser revisados en la medida en que se recomienden nuevos métodos de diagnóstico en base a la evidencia científica que se produzca, o cambie la situación epidemiológica. La introducción de cualquier nuevo algoritmo debe ser sostenida con su evaluación estricta.

Toda vez que se modifiquen los algoritmos, el PNT debería actualizar todas las normas que se refieran a los resultados de las pruebas diagnósticas de TB y TB DR que hayan sido objeto de modificación, por ejemplo, las relacionadas con la definición y detección de casos, tratamiento, control de infecciones, investigación de contactos y administración de quimioprofilaxis.

Prerrequisitos

Organización y recursos del sistema de salud

La cobertura y equidad en el diagnóstico rápido y preciso de TB no puede lograrse si, previamente, no están asegurados los siguientes requisitos mínimos.

- Un sistema de salud coordinado (con la inclusión de servicios de salud pública, privada, de seguridad social, penitenciario, de las fuerzas armadas, etc.), con personal instruido, alerta y con herramientas para detectar y documentar la existencia de sintomáticos y factores de vulnerabilidad para TB y TB DR, tales como:

- Habitantes de la calle
- Internados o personal de ciertas instituciones con alto riesgo de transmisión de TB (ej, cárceles, ciertos hospitales)
- Población indígena
- Migrantes usuarios de drogas
- Pacientes con diabetes, infección por VIH, inmunosupresión
- Contactos de casos con TB/TB DR, con atención especial en los niños
- Antecedentes de tratamiento anti-TB

- Sistemas transversales permanentes y eficientes de
 - Transporte de muestras
 - Adquisición y distribución de suministros
 - Conectividad y telecomunicación
 - Gestión y análisis de información
- laboratorios organizados en red, trabajando bajo normas actualizadas y con adecuados y suficientes
 - Recursos humanos
 - Sistema de gestión de calidad
 - Bioseguridad
 - Equipos (incluidos en programas de mantenimiento preventivo y correctivo)
 - Insumos

Luego, para el manejo de los casos TB que se diagnostiquen, el personal de salud debe estar preparado y abastecido con las herramientas e insumos necesarios para administrar el tratamiento antiTB supervisado, y realizar el seguimiento de los pacientes.

Tamiz

La búsqueda de casos de TB pulmonar se hace, generalmente, en forma pasiva, entre los pacientes que acuden a un centro de salud. En ciertas circunstancias y grupos de riesgo (ej población que no es fácilmente accesible, contactos de casos con TB, privados de libertad), se puede hacer fuera de los centros de salud, en forma activa.

En algunos escenarios limitados (ej. cárceles) donde la prevalencia y riesgo de transmisión de TB y/o TB multirresistente (TB MDR) son muy altos y se presume que existen muchos casos no detectados, se puede evaluar la factibilidad y beneficio de examinar mediante métodos diagnósticos de laboratorio o radiografía de tórax (Rx), con cierta periodicidad, toda la población. Esta intervención, seguida de tratamiento efectivo, ha demostrado ser costo-efectiva en algunos lugares.

Pero, en general, no es conveniente ni factible aplicar las pruebas diagnósticas de laboratorio para todos los individuos de la población en la que se buscan los casos. El número de exámenes que hay que hacer para detectar cada caso es extremadamente alto y esto genera alto costo, más aún si se piensa en brindar acceso a los mejores métodos disponibles para el diagnóstico rápido. Es necesaria la **selección de los que tienen riesgo elevado de padecer TB empleando algún tipo de tamiz.**

El tamiz debe tener alta sensibilidad (para que todos o la mayor parte de los casos TB queden incluidos), aun cuando su especificidad no sea óptima (es decir aun cuando también queden incluidos algunos pacientes que no padezcan realmente de TB). Lamentablemente no hay un tamiz ideal. Se puede preseleccionar mediante la identificación los síntomas característicos de la enfermedad o de anormalidades detectadas por Rx. El rendimiento varía según cómo

se definan los síntomas y las anomalías radiográficas sugestivos de TB. La Rx es más sensible que la detección de síntomas y la detección de cualquier síntoma sugestivo de TB (tos crónica, fiebre, sudoración nocturna) es más sensible que la identificación de tos crónica, solamente. Sin embargo, el tamiz debe ser de bajo costo y factible de aplicar en gran escala, en la mayor parte de los escenarios y, especialmente, en el nivel de atención primaria de la salud. Por eso, tradicionalmente, el más utilizado es la identificación de síntomas sugestivos de TB pulmonar, particularmente la tos crónica, interrogando al paciente. Aun así, la Rx merece ser considerada como primer tamiz para poblaciones definidas, con muy alto riesgo de TB, donde esté disponible con buena calidad imagen e interpretación.

Se debe poner especial atención en buscar sistemáticamente a las personas con TB presuntiva en algunos grupos con alta probabilidad de enfermar, por ejemplo, entre contactos de casos con TB, particularmente niños; personas que viven con VIH (PVIH) o diabéticos.

Los niños, especialmente los de menor edad, tienen mayor riesgo de enfermar cuando están expuestos a infección por TB, y una vez enfermos pueden presentar síntomas no específicos con mayor frecuencia que los adultos. Por estas razones, la definición de TB presuntiva en el ámbito de la pediatría es particular e involucra generalmente la historia de exposición, resultados de exámenes clínicos y de la prueba tuberculínica.

En áreas con baja prevalencia de TB, el tamiz por síntomas preselecciona muchos pacientes afectados por otras enfermedades respiratorias que, en ese contexto, son más prevalentes que la TB. Y, entonces, es necesario realizar un muy alto número de pruebas de laboratorio para encontrar cada caso de TB, a la vez que disminuye considerablemente el valor predictivo de un resultado positivo. En esa situación, el empleo de Rx como prueba tamiz, entre los sintomáticos respiratorios, puede contribuir a disminuir el número de individuos que es necesario investigar por las pruebas diagnósticas de laboratorio.

Los individuos preseleccionados con TB presuntiva deben luego ser investigados por un método o secuencia de métodos diagnósticos de laboratorio. La Rx puede estar incluida entre los exámenes diagnósticos, en el caso en que ya no haya sido empleada antes como tamiz. El tamiz previo no sólo adecua el número de pruebas a realizar a los recursos disponibles en el laboratorio y disminuye el costo diagnóstico sino que, además, mejora el valor predictivo positivo de las pruebas diagnósticas. Dicho de otra forma, se reduce la relevancia de los resultados falso-positivos o falso-resistentes.

Para el empleo de pruebas diagnósticas de laboratorio de TB DR, TB resistente a Isoniacida (TB rH), TB MDR, los factores de riesgo a identificar son los relacionados con la resistencia a drogas antiTB (exposición a TB DR/rH/MDR o tratamiento previo de TB, especialmente si hubo deficiencias en su prescripción o cumplimiento). En relación con la exposición, sin duda quedan incluidos los contactos de casos con TB DR/rH/MDR, pero en cada país se pueden agregar otros grupos en los que se haya identificado alta prevalencia de TB DR/rH/MDR, tales como privados de libertad (PPL), habitantes o inmigrantes de áreas geográficas determinadas, pacientes asistidos en o trabajadores de algunos hospitales, etc. Este tipo de tamiz para el empleo de pruebas de laboratorio que investigan resistencia a las drogas antiTB, mejora el valor predictivo del resultado resistente o, dicho de otra forma, reduce la relevancia de los resultados falso resistentes.

Las definiciones de persona con TB presuntiva, persona con alto riesgo de TBDR/rH/ MDR, persona que vive con VIH, deben ser claramente formuladas por el PNT y otros programas involucrados de cada país, según la situación, considerando no sólo a los adultos, sino también a los niños. Esas definiciones deben ser conocidas por el personal de salud.

El tamiz está en manos del personal de los centros de salud donde acuden los pacientes. Este personal debe estar capacitado para aplicar las normas, instrucciones y definiciones del PNT en la actividad de búsqueda de casos, interrogar a los pacientes para identificar síntomas y factores de riesgo, e instruidos para la recolección de muestras de esputo de buena calidad y emplear las herramientas y logística implementadas en el sistema de salud para investigar a los individuos con TB presuntiva. Así, desde el primer nivel de atención, los centros de salud deben estar dotados con guías operativas, frascos para toma de muestras de esputo, todos los registros y formularios normados por el PNT, y deben poder utilizar un sistema de transporte de muestras regular y con la bioseguridad garantizada. La toma de muestras para la investigación de la TB extrapulmonar, que es menos frecuente, generalmente se hace en hospitales del segundo o tercer nivel de atención que cuentan con laboratorio propio.

Diagnóstico de Laboratorio

Cada paciente debe tener **fácil acceso a las pruebas diagnósticas de laboratorio** más adecuadas para su situación clínica y epidemiológica. Se comenzará con las pruebas básicas y rápidas para confirmar el diagnóstico de TB e identificar la resistencia a drogas claves para el éxito del tratamiento y, en el caso de que esta resistencia fuera detectada, se proseguirá con las pruebas para orientar la conformación de esquemas terapéuticos alternativos efectivos. Para lograr esto, en general, no es necesario ni conveniente derivar al paciente, sino que son las muestras de los pacientes las que deben ser transportadas desde el centro de salud donde se lo asiste a un laboratorio cercano y accesible. Allí, el material biológico ingresa a la red de laboratorios de TB. Esta red debe estar organizada en distintos niveles para realizar todas las pruebas necesarias para cada caso, con mucha agilidad. El desarrollo de plataformas múltiples (que permiten realizar pruebas para investigar distintas enfermedades con el mismo equipamiento) ha generado la necesidad de integrar en la red servicios de laboratorios tales como, por ejemplo, los dedicados al diagnóstico de VIH y TB. Cada nivel debe tener claros las normas, estándares y procedimientos que debe aplicar y los casos para los que debe asegurar la continuidad de la investigación derivando el material biológico a un nivel de referencia perfectamente identificado y con el que debe tener establecida la relación de trabajo.

Las pruebas rápidas aprobadas por OMS (PRAO) para detectar TB y TB resistente a Rifampicina (TB RR) pueden ser realizadas en el nivel local y/o intermedio. El personal de salud debe tener identificado claramente cuál es el primer laboratorio al que debe derivar la o las muestras del paciente. Los métodos subsecuentes, que tienen mayor exigencia de bioseguridad y/o recursos técnicos, pueden ser implementados en laboratorios de referencia intermedios o nacionales. Es necesario que, al menos el nivel de referencia nacional, tenga implementadas todas las pruebas necesarias, dado que la derivación a algún Laboratorio Supranacional demanda costos y tiempos incompatibles con la necesidad de tener respuestas rápidas

para los pacientes que las necesitan. Los laboratorios de referencia necesitan recibir los resultados de las pruebas iniciales realizadas en nivel local y/o intermedio, para evitar la superposición innecesaria de estudios y complementarlos hasta obtener toda la información que se requiere, y es posible producir, para apoyar el manejo de los casos más complejos. En los laboratorios de referencia, el personal debe estar altamente capacitado para conducir la investigación de los pacientes, siguiendo el algoritmo correspondiente, pero también para dilucidar el diagnóstico de casos con resultados discordantes entre distintas pruebas, y decidir estudios especiales frente a casos excepcionalmente complicados, interactuando con los médicos especialistas.

Para concatenar entre los laboratorios todos estos procedimientos en forma fluida y eficiente, es necesario que el sistema de salud asegure todos los recursos y logística para derivar muestras y aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis*, realizar las pruebas de laboratorio, registrar, transmitir y analizar información fácil y oportunamente.

La **comunicación rápida de cada resultado** al centro de salud que asiste al paciente debe estar asegurada para posibilitar la inmediata administración del tratamiento adecuado, entre otras intervenciones. Para esto es necesario disponer de medios de comunicación modernos, capaces de transmitir datos electrónicos y mensajes instantáneos y **softwares** que reciban e interpreten la información que sea definida como necesaria por el PNT y la red de laboratorios de TB y que, además, emitan informes para el manejo clínico y la vigilancia epidemiológica.

Todos los procesos deben estar bajo un programa de **gestión de calidad** para minimizar los posibles errores.

La secuencia de procedimientos a seguir para acceder a la red de laboratorios de TB, y los métodos de laboratorio a aplicar, deben ser conocidos y comprendidos por el personal del sistema de salud. Esto es posible mediante la **difusión de diagramas de flujo que representan, lo más simplemente posible, a los algoritmos a seguir.**

Pruebas rápidas aprobadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Se mencionan a continuación las pruebas rápidas aprobadas por OMS (PRAO) hasta el momento de redacción de este documento. Las recomendaciones son sometidas a revisiones periódicas, en la medida en que progrese el desarrollo tecnológico y se produzca evidencia científica que lo justifique. En el futuro, podrían estar disponibles métodos que sean alternativos, o reemplazos o complementos de los actuales, si demuestran ser igualmente o más precisos y/o convenientes por costo, sencillez o por permitir investigar, simultáneamente, un mayor número de muestras. Es necesario mantener actualizada la información sobre este particular.

Xpert MTB/RIF (Xpert)

La investigación de TB con cartuchos MTB/RIF en el equipo GeneXpert (Xpert, Cepheid, EEUU) ha demostrado consistentemente ser más sensible que la baciloscopia (BK) y menos sensible

que el cultivo. Como sucede con todas las técnicas bacteriológicas disponibles, la sensibilidad del método está relacionada directamente con la cantidad de bacilos que están presentes en la muestra clínica. Por eso, es relativamente menor cuando se lo aplica para investigar muestras de niños, en comparación con las muestras de adultos. Detecta prácticamente todos los casos con BK positiva, y poco más de 2/3 de los casos con BK negativa y cultivo positivo, con lo que se acelera significativamente el diagnóstico de estos casos. La versión Ultra de los cartuchos de Xpert es aún más sensible, pero menos específica que la versión anterior, sobre todo entre pacientes con antecedentes de tratamiento antiTB.

El Xpert detecta con alta precisión el bacilo la TB y, simultáneamente, la RR, al investigar secuencias del ADN específicas y las mutaciones más frecuentes que determinan esa resistencia en el gen *rpoB*, las que, a la vez, son un buen marcador de TB MDR. Esto permite incrementar la detección de TB RR/MDR y acortar notoriamente la demora para instaurar el tratamiento adecuado.

El Xpert puede ser implementado en laboratorios de baja complejidad, con las condiciones que se requieren para realizar la BK.

Hasta el momento de redacción de este documento, el Xpert es el más útil y preciso de esos métodos aprobados por OMS y disponibles para el diagnóstico rápido, inicial, de TB.

TB LAMP

Otro método molecular recomendado por OMS para reemplazar la BK, que puede ser implementado en laboratorios de baja complejidad con las características de los que realizan BK, es el TB LAMP (Eiken Japón). La evidencia analizada por OMS demostró que el TB LAMP es un poco menos sensible que el Xpert para detectar casos con BK negativa y cultivo positivo, en particular aplicado al diagnóstico de pacientes VIH positivos para los que no resultó claramente ventajoso en relación con la BK. Fue recomendado sólo para ensayar muestras de esputo y no investiga RR. Por lo tanto, no debería ser empleado para pacientes VIH positivos, ni pacientes con elevado riesgo de TB MDR. Aún no ha sido recomendado para la investigación de TB extrapulmonar, tampoco es útil para simplificar el acceso universal a la prueba de sensibilidad (PS).

No es más sencillo para realizar que el Xpert, aunque tiene como ventaja que depende de solo un equipo sencillo y más económico.

Después de analizar esta información, a fines de 2016, el Grupo Trabajo Regional de Laboratorios de Tuberculosis recomendó para las Américas dedicar los esfuerzos programáticos para implementar el Xpert como primera prueba diagnóstica rápida (tal como lo indican los algoritmos de este documento), prefiriéndolo por sobre el TB LAMP. Las publicaciones posteriores a estos análisis comunicaron resultados controvertidos acerca del TB LAMP.

TB LAM

Se trata de una prueba que detecta en orina un antígeno polisacárido de las micobacterias, mediante cromatografía de flujo lateral (Determine TB-LAM, Alere Inc, Waltham, EEUU, luego Abbott, California, EEUU). La prueba es tan simple que puede ser realizada en donde se atiende a los pacientes, sin necesidad de un laboratorio. Es menos sensible y específica que el Xpert. Fue recomendada para asistir al diagnóstico de TB pulmonar (no confirmarlo), y sólo para pacientes VIH positivos con signos y síntomas de TB pulmonar o extrapulmonar, y CD4 < 100 células / μ l o gravemente enfermos. Puede ser particularmente útil para pacientes con esas características que no pueden producir esputo. La recomendación de OMS se extendió para niños VIH+ en la misma situación, aun reconociendo que la evidencia era limitada y que preocupaba la baja especificidad demostrada en los estudios iniciales en pediatría. La OMS remarcó que esta prueba no elimina la necesidad de otras de mayor precisión (Xpert, cultivo, LiPA y PS fenotípica).

Considerando esta información, a fines de 2016 el Grupo Trabajo Regional de Laboratorios de Tuberculosis recomendó al Xpert como prueba rápida de elección también para pacientes VIH positivos gravemente enfermos, porque es más precisa que TB LAM y permite detectar TB RR. Sin embargo, admitió que el TB LAM podría ser utilizado donde aún no está accesible el Xpert. Después de estas valoraciones, varios estudios han consolidado la información descrita y evidenciaron que si TB LAM se utiliza como único recurso para decidir el tratamiento antiTB de pacientes hospitalizados graves, con inmunosupresión avanzada, contribuye a reducir su mortalidad.

Los algoritmos aquí propuestos indican el empleo de Xpert para todos los pacientes VIH positivos, con la visión de brindar acceso universal al diagnóstico de alta calidad. El empleo del TB-LAM debería ser sólo un recurso transitorio hasta establecer la capacidad para realizar Xpert.

LiPA para fármacos de primera línea

En relación con los LiPA desarrollados para identificar simultáneamente el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a drogas de primera línea, este documento se refiere a los recomendados por OMS que son: Genotype MTBDRplus (Hain, Lifesciences, Alemania) y NTM+MTBDR NIPRO (Nipro Corporation, Japon) para detectar resistencia a H y R. Por su complejidad, estas pruebas pueden ser implementadas en laboratorios de referencia intermedios o nacionales.

Tienen buena sensibilidad para investigar muestras de esputo con BK+, o cultivos positivos, pero es muy limitada para detectar el bacilo de la TB en muestras con BK negativa. Todos los sistemas identifican con buena precisión la RR y la resistencia a H, mediante la detección de las mutaciones más frecuentes que determinan esa resistencia en los genes *rpo β* para R, y *katG* e *inhA* para H. Entre los aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes a R e H, la resistencia de hasta un 5% y 15%, respectivamente, podrían no ser detectadas por estos sistemas porque tienen alteraciones genéticas en regiones no investigadas por ellos.

El laboratorio puede distinguir si la resistencia a H está asociada a alguna mutación en *katG* or en *inhA*. Esto podría ser útil para la clínica. Hasta donde se conoce, la presencia de las mutaciones mundialmente más frecuentes en *katG*, y la presencia simultánea de mutaciones en *katG* e *inhA*, se asocian a alto nivel de resistencia a H. En esta situación, se presume que la inclusión de H en el régimen terapéutico, aun a altas dosis, no incrementa su efectividad. Por otra parte, la presencia de alguna mutación sólo en *inhA*, se asocia a bajo nivel de resistencia, aunque se ha descrito alguna mutación rara que genera moderado nivel de resistencia. En general e hipotéticamente, en este caso el empleo de una alta dosis de H podría ser de utilidad. Todas estas inferencias se basan en resultados *in vitro*, y aun se requiere la investigación clínica que las avale.

LiPA para fármacos de segunda línea

La OMS ha recomendado el LiPA Genotype TBMDRsl (Hain Lifescience GmbH, Alemania) para investigar resistencia a drogas anti TB de segunda línea. Este método identifica la presencia de las mutaciones más frecuentes asociadas a resistencia a fluoroquinolonas (FQ) en los genes *gyrA* y *gyrB*, y a inyectables en los genes *rrs* y el promotor *eis*. La presencia de mutaciones en estas regiones indica resistencia con alta precisión, pero no necesariamente implica la resistencia a todas las FQ o inyectables de segunda línea (ISL) empleados en el tratamiento antiTB, la extensión de la resistencia cruzada que origina cada tipo de mutación no está completamente conocida. Como excepción, ciertas mutaciones en *eis* podrían asociarse en forma más restricta a la resistencia a kanamicina. A la vez, entre los aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes a estas drogas, la resistencia de cerca de 14% podrían no ser detectadas por estos sistemas porque tienen alteraciones genéticas en regiones que no investigan. Por estas razones, estas pruebas moleculares deben ser complementadas con las PS fenotípicas convencionales para precisar el perfil de resistencia, pero son utilizadas para tomar decisiones rápidas acerca del tratamiento de la TB rH, RR/MDR. Para este fin, la OMS recomienda emplearlas para investigar muestras con BK positivas y también con BK negativa, aun sabiendo que la probabilidad de que el método no detecte el bacilo de la TB es mayor entre las segundas.

En el momento de redacción de este documento, el GLI está preparando una guía para ayudar a interpretar el significado de las mutaciones que puedan identificarse con el LiPA.

En general, los LiPA no pueden ser empleados como prueba diagnóstica inicial en reemplazo de la BK, porque tienen sensibilidad limitada y requieren ser realizados en laboratorios con cierto nivel de complejidad.

Algoritmos para el diagnóstico de la tuberculosis

Se presentan a continuación modelos de algoritmos que permiten investigar por métodos bacteriológicos a los pacientes para el diagnóstico de TB, TB-VIH y TBDR. Están basados en los publicados por el GLI en 2017, fueron adaptados considerando la situación de Latinoamérica y las recomendaciones más recientes del empleo de Xpert Ultra y de una FQ (fluoroquinolona) para el tratamiento de la TB rH.

Estos algoritmos están en línea con la estrategia Fin de la TB que requiere asegurar el acceso a las PRAO para todas las personas con signos o síntomas de TB y a las PS para todos los casos con TB confirmada bacteriológicamente. En el Anexo se presentan los indicadores y metas definidas por la OMS para evaluar el avance de los países en el fortalecimiento de la capacidad de los laboratorios con estos objetivos.

Cada algoritmo fue diseñado para un grupo de pacientes fácilmente identificable en los centros de salud, Se propone el empleo en forma sinérgica de las pruebas de laboratorio recomendadas por OMS hasta el momento de redacción de este documento. La combinación de estas pruebas responde al objetivo de confirmar el diagnóstico de TB y orientar el tratamiento de los casos, con la mayor celeridad y precisión posibles de alcanzar, según la evidencia publicada.

Algoritmo 1. Preferido, acceso universal a la investigación rápida de TB, TB rH, y TB RR/MDR

Este algoritmo permite alcanzar las metas establecidas para los indicadores que dependen de los servicios de laboratorio de TB en la estrategia Fin de la TB. Es factible de aplicar cuando se asegura en el sistema de salud el acceso rápido a los resultados de una PRAO.

Ingresan a este Algoritmo 1 todos los pacientes con TB pulmonar presuntiva para ser investigados por Xpert en reemplazo de la BK, independientemente de la edad, la infección por VIH, del riesgo de estar afectado por TB DR y de otras circunstancias.

Cuando se emplea Xpert, la BK en el momento de diagnóstico no es necesaria dado que tiene sensibilidad menor a la del Xpert, aun examinando dos muestras por BK y una por Xpert. Por otra parte, el resultado de la BK de diagnóstico no es indispensable para evaluar luego la respuesta al tratamiento, si se considera que está recomendado que todo paciente con BK positiva al finalizar el segundo mes de tratamiento sea investigado para detectar RR (si no estuviera ya detectada), independientemente del resultado de la BK inicial. Sin embargo, se podría proceder a realizar la BK sólo de los casos que tengan resultado de Xpert positivo cuando es necesario definir el riesgo de transmisión de TB, para aplicar normas para el control de infecciones o tratamiento de infección latente, que categorizan este riesgo según el resultado de la BK, hasta tanto esas normas sean actualizadas.

Para la investigación de TB pulmonar la muestra de elección es la de esputo. Para este caso se recomienda:

- Recolectar y remitir al laboratorio al menos dos muestras de esputo
- Preferir la muestra matinal para ser investigada por Xpert
- Reservar la segunda muestra para la realización de una segunda prueba Xpert, LiPA y/o cultivo según corresponda.

Podría decidirse solicitar una única muestra inicialmente y otra adicional sólo si se requiere, según lo indicado en el algoritmo. Sin embargo, operativamente esta segunda opción puede ser más complicada y, generalmente, origina retrasos y pérdida de oportunidad para confirmar el diagnóstico. Cuando la norma es la solicitud de dos muestras, puede requerirse una tercera, e incluso una cuarta, para realizar PS directas de pacientes con resultados indefinidos o los que requieren estudios adicionales después del diagnóstico de TB rH/ RR/ MDR. Pero como, generalmente, estos casos son poco frecuentes, se puede solicitar las muestras adicionales sólo a esos pacientes, en el momento en que fueran necesarias.

También ingresan a este algoritmo los pacientes que sean investigados con muestras de lavado broncoalveolar, con muestras de esputo inducido y, especialmente para el caso de niños pequeños, lavado o aspirado gástrico. Si el resultado del Xpert es negativo con este tipo de muestras, se debe proceder siempre a cultivarlas, para luego investigar por Xpert o LiPA y, si fuera necesario, PS fenotípica todo cultivo positivo, con el objeto de lograr la PS universal. Como la probabilidad de que estas muestras sean positivas por Xpert es relativamente baja, es conveniente procesarlas siempre para cultivo y trabajar con el precipitado que se obtiene al final, tanto para realizar la prueba de Xpert como para inocular los medios de cultivo.

Este algoritmo también puede ser aplicado para investigar las muestras extrapulmonares para las que el Xpert está recomendado que, hasta el momento de redacción de este documento, son las de líquido cefalorraquídeo (LCR), ganglios linfáticos y otros tejidos. Todas las muestras extrapulmonares con resultado negativo de Xpert y las que no ingresan a este algoritmo deben ser cultivadas. En estos casos difícilmente sea posible obtener volumen abundante o más de una muestra de cada paciente. Si es posible, es recomendable procesar la muestra para cultivo y trabajar con el precipitado tanto para realizar la prueba de Xpert como para cultivar. Sin embargo, si el volumen no es suficiente para realizar Xpert y cultivo, especialmente en el caso de LCR, se debe priorizar la investigación por Xpert porque el cultivo produce resultados muy tardíos para sustentar las decisiones terapéuticas rápidas que deben tomarse frente a un posible caso de TB meníngea.

La probabilidad de que un sintomático respiratorio adulto con resultado de Xpert negativo tenga TB es muy baja, Cuando la sospecha clínica de TB es alta luego de reevaluar estudios y/o información adicional (Rx, respuesta clínica, etc.), es recomendable realizar una segunda prueba Xpert, con una muestra adicional del paciente, y si ésta resulta nuevamente negativa, realizar cultivo. Aplicado al diagnóstico de niños, el Xpert tiene baja sensibilidad si se lo compara con el diagnóstico clínico, por eso es conveniente procesar las muestras simultáneamente por Xpert y cultivo. Y aun cuando todas las pruebas de laboratorio resultaren negativas, queda la posibilidad del diagnóstico clínico de TB.

Frente a la sospecha de enfermedad causada por una micobacteria diferente de MTB, se puede emplear alguna prueba genotípica para detectar estas micobacterias, como el LiPA desarrollado para identificar micobacterias ambientales, y/o cultivo seguido de identificación del germen aislado.

Cuando el Xpert detecta MTB pero no detecta RR, el algoritmo conduce a investigar rH en escenarios con alta prevalencia de resistencia a H (por ejemplo, mayor al 10% entre todos los casos de TB) que puede no estar asociada a resistencia a R (mono -resistencia a H o poli-resistencia que involucra a la H pero no a la R). La prevalencia de resistencia a H puede estimarse según los resultados recolectados por el sistema de vigilancia, incluyendo estudios realizados en el país. También puede presumirse alto riesgo de TB rH entre pacientes que han recibido quimioprofilaxis con este medicamento y en los casos que son contactos de casos con TB rH. Por ahora, el LiPA de primera línea es la única metodología rápida recomendada por la OMS para ensayar la sensibilidad a H, y por lo tanto la única indicada en el algoritmo para ser empleada cuando el Xpert no detecta RR. Cuando se detecta resistencia a H, la identificación de la(s) mutación (es) que la ha(n) generado puede tener interés clínico por la asociación que tienen con el nivel de resistencia del bacilo frente a ese fármaco. La determinación de la concentración inhibitoria mínima de la H también puede contribuir para hacer estas inferencias. Cuando no se detecta rH, en situaciones de alta prevalencia de rH, puede ser conveniente confirmar que el aislamiento es sensible realizando una PS fenotípica a H, dado que el LiPA no investiga todas las mutaciones asociadas a resistencia a esta droga.

Si el LiPA resulta negativo y/o contradice el resultado de resistencia a Rifampicina del Xpert, el esquema terapéutico a administrar dependerá del criterio clínico sostenido por el análisis de la situación epidemiológica, mientras que el laboratorio pueda obtener un cultivo positivo e investigarlo mediante todas las pruebas disponibles para dilucidar el caso.

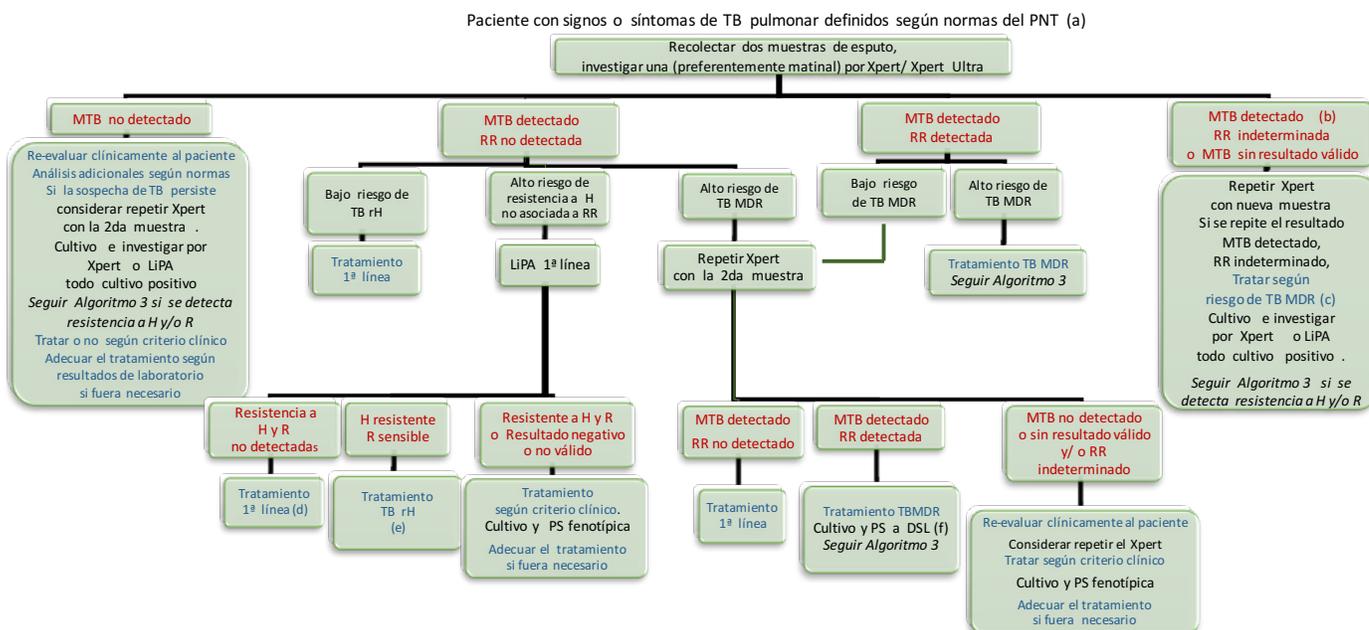
Cuando el resultado de una prueba molecular con relación a la R no es el esperado (resultado sensible a R en situaciones de alto riesgo de TB RR/MDR, o resultado resistente a R en situaciones de muy bajo riesgo de TB RR/MDR) es recomendable repetirla, prestando mucha atención a posibles errores de laboratorio, para tener mayor seguridad. En estos casos una nueva muestra del paciente puede ser investigada por Xpert o LiPA de primera línea. Sin embargo, si la segunda muestra tuviera escasos bacilos, la probabilidad de que el resultado del LiPA sea negativo es relativamente alta. Por eso puede ser preferible realizar una nueva prueba de Xpert.

En caso de tener un resultado discordante con el de la primera prueba, y habiendo asegurado con mayor atención la calidad de la segunda prueba, el algoritmo indica tomar la decisión terapéutica en base al segundo resultado. Sin embargo, toda vez que el resultado sea divergente, debería procederse a cultivo y PS fenotípica para dilucidar el caso. Lo ideal sería, además, secuenciar para identificar mutaciones asociadas a resistencia, pero este no es un recurso ampliamente disponible en el momento de redacción de este documento.

El resultado "MTB detectado, resistencia a Rifampicina indeterminado", incluyendo en esta categoría al resultado de Xpert Ultra "trazas", ocurre frecuentemente cuando existen pocos bacilos en la muestra del paciente lo que impide investigar las mutaciones asociadas a RR. El resultado "trazas" debe ser analizado con mucha precaución cuando se trata de un paciente con historia de tratamiento antiTB reciente, pues es elevada la probabilidad de que se trate de un falso resultado positivo. Es recomendable repetir la prueba de Xpert con una nueva muestra del paciente, pero el resultado "trazas" y resistencia a Rifampicina indeterminado podría repetirse si la segunda muestra también contiene escasos bacilos. En todos estos casos es recomendable verificar los resultados mediante cultivo y, si resulta positivo, investigarlo por Xpert o LiPA lo más rápidamente posible. Y las decisiones clínicas que se tomen pueden ser reconsideradas a la luz de los resultados posteriores del laboratorio.

Para los casos que sean diagnosticados con TB rH/RR/MDR es de interés conocer el perfil de sensibilidad a drogas de segunda línea (DSL), lo que puede ser realizado según lo indica el Algoritmo 3.

Algoritmo 1. Preferido . Acceso universal a la investigación rápida de TB, TB rH ,TB RR/MDR



- a. Las definiciones de TB presuntiva deben considerar a los adultos, niños, PVIH. También ingresan a este algoritmo los pacientes a investigar con muestras de esputo inducido, lavado broncoalveolar, aspirado gástrico, LCR, nódulos y otros tejidos para las que el Xpert está recomendado
- b. Incluye el resultado de Xpert Ultra positivo "trazas".
- c. Cuando se trate de un paciente con antecedentes de tratamiento anti TB completado recientemente y se repita por Xpert Ultra un resultado positivo "trazas", considerar que puede ser un falso resultado positivo.
- d. Es conveniente realizar PS fenotípica a H por si existiera rH por mutaciones que no investiga el LiPA
- e. Si el paciente tiene antecedentes de tratamiento con Z y/o fluoroquinolonas, o es contacto de un caso con resistencia a esas drogas, realizar LiPA de segunda línea y PS a Z. Seguir Algoritmo 3
- f. Solicitar una tercera muestra si fuera necesaria para proseguir con las pruebas genó y fenotípicas.

TB: tuberculosis MTB: complejo Mycobacterium tuberculosis H: isoniácida RR: resistente/resistencia a rifampicina MDR: multirresistente rH resistente a H pero no a R PVIH: personas que viven con VIH
 Xpert: GeneXpert con cartuchos MTB/RIF LiPA line probe assay PS: Prueba de sensibilidad DSL: drogas de segunda línea
 MTB detectado: incluye los resultados "alto", "medio", "bajo", "muy bajo" y "trazas". MTB sin resultado válido: incluye las categorías "sin resultado", "error" e "inválido"
 Alto riesgo de resistencia a H: alta prevalencia de resistencia a H no asociada a RR (en la población o escenarios determinados), antecedentes de quimioprofilaxis con H, contacto de caso con TB rH
 Alto riesgo de TB MDR: fallas de tratamiento, recuperados después de abandono, recaídas, contactos de casos con TB MDR y cualquier otro grupo de riesgo identificado en el país

Algoritmo 2. Interino, investigación rápida de TB y TBRR/MDR en grupos priorizados, hasta establecer los recursos para alcanzar la cobertura universal según Algoritmo 1

Este algoritmo propone la priorización de ciertos grupos de pacientes para ser investigados por Xpert, en países donde la accesibilidad a resultados rápidos de Xpert es aún limitada. En esta situación, los equipos GeneXpert deben estar ubicados estratégicamente en centros de salud que concentran la atención de los pacientes priorizados y que puedan recibir ágilmente derivaciones de otros centros. De este modo se facilita la cobertura para todos los pacientes del país que queden encuadrados en la priorización. A medida que se refuercen los recursos, los sistemas de referencia de muestras y de comunicación, la oferta del PRAO puede extenderse a otras poblaciones o áreas geográficas, hasta universalizarla, tal como lo indica el Algoritmo 1.

Sin duda, el Xpert debe ser usado prioritariamente para personas que son evaluadas para TB y son PVVIH, tienen riesgo elevado de padecer TB DR /MDR y para los niños. Cada país puede incluir a otros grupos vulnerables o de riesgo entre los priorizados, según la situación que haya caracterizado el PNT.

El Algoritmo 2 conduce a ingresar a todos estos pacientes priorizados en el Algoritmo 1, como se ve en la rama izquierda del diagrama de flujo. Para el diagnóstico de TB pulmonar pueden ingresar en el Algoritmo 1 no sólo las muestras de esputo sino también esputo inducido, lavado broncoalveolar, aspirado gástrico y también las muestras de LCR, nódulos y otros tejidos para el diagnóstico de TB extrapulmonar.

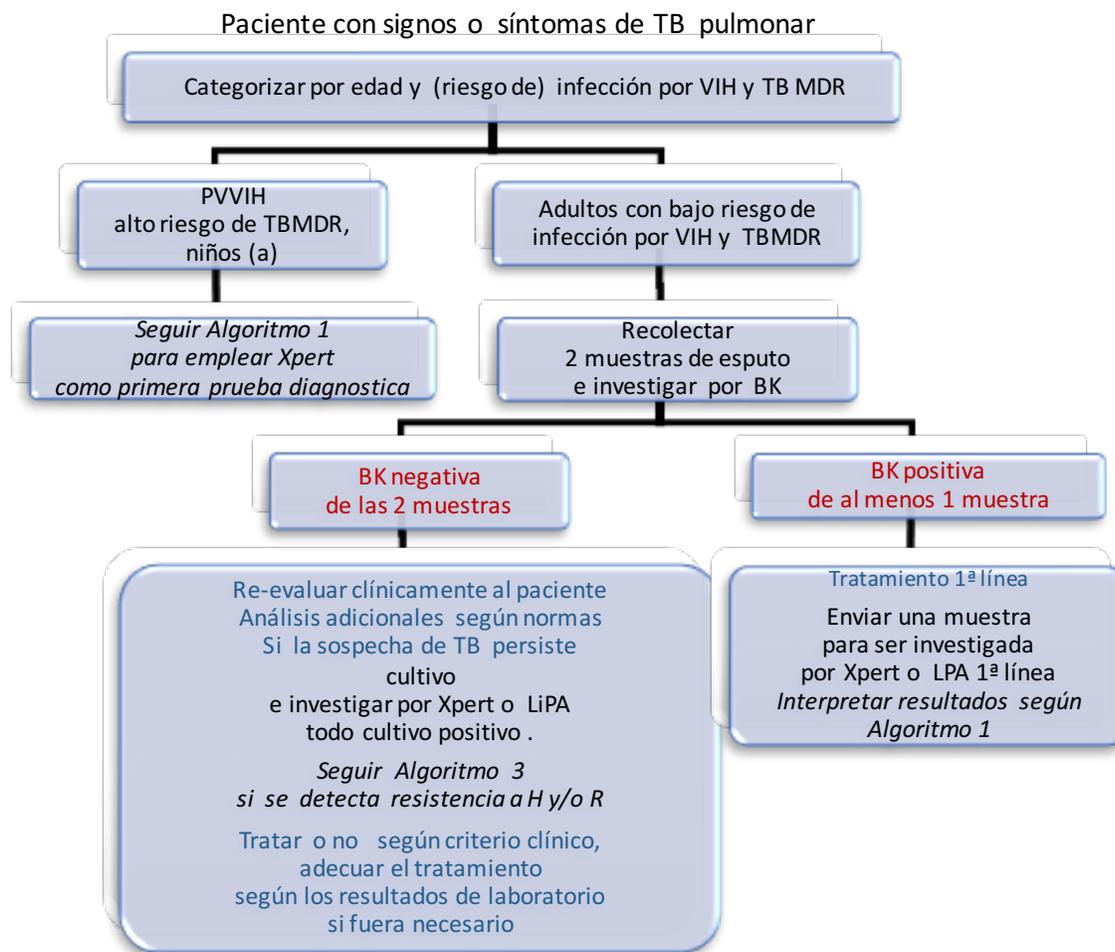
Para el resto de los pacientes, el Algoritmo 2 conduce al diagnóstico bacteriológico convencional, comenzando por la BK, pero agregando una prueba de Xpert con al menos una de las muestras que resulte con BK positiva. Si las dos muestras resultan con BK negativa, con la persistencia de los síntomas se procede al cultivo y, si resulta positivo, a investigarlo por Xpert o LiPA, con el fin de universalizar la PS.

En algunos países puede preferirse investigar mediante BK tres muestras de esputo. Es recomendable evaluar el aporte de la tercera muestra para la detección de casos y su conveniencia considerando la carga de trabajo, y por ende posibles demoras, que genera en la red de laboratorios de TB.

Cuando el resultado de la BK es negativo con todas las muestras investigadas, es recomendable reevaluar al paciente con estudios y/o información adicional (Rx, respuesta clínica, etc.). Ante la persistencia de la sospecha de TB, está indicado la realización de cultivo. Y aun cuando todas las pruebas de laboratorio resultaren negativas, queda la posibilidad del diagnóstico clínico de TB.

Algoritmo 2. Interino. Investigación rápida de TB y TBRR en grupos priorizados

hasta establecer los recursos para alcanzar la cobertura universal según algoritmo 1



(a) El país puede ampliar la oferta de Xpert a otros grupos que priorice según su situación. Podría emplearse TB-LAM para la detección de TB entre pacientes VIH positivos con CD4 < 100 células / μ l o gravemente enfermos cuando no esté accesible el resultado rápido de Xpert, hasta asegurarlo.

También ingresan a esta rama del algoritmo los pacientes priorizados a investigar con muestras de esputo inducido, lavado broncoalveolar, aspirado gástrico, y para el diagnóstico de TB extrapulmonar con muestras de LCR, nódulos y otros tejidos.

TB: tuberculosis VIH: virus de inmunodeficiencia humana MDR: multirresistente PVVIH: personas que viven con VIH
Xpert: GeneXpert con cartuchos MTB/RIF BK: baciloscopia LiPA: line probe assay

Algoritmo 3. Investigación de la sensibilidad a drogas de segunda línea para casos con TB rH/RR/MDR

La importancia de las pruebas incluidas en este algoritmo es mayor para pacientes con historia de tratamiento previo con DSL o exposición a infección por TB resistente a DSL, y los que estuvieron expuestos en escenarios con alta prevalencia de resistencia a FQ o ISL.

La selección del régimen acortado para TB MDR puede ser orientada rápidamente con PS moleculares. Este régimen ha sido recomendado para casos que, entre otras condiciones, estén afectados por cepas que no sean resistentes a los fármacos que lo integran, excepto H. Entonces, idealmente, los resultados del LiPA para DSL deben ser conocidos antes de seleccionar el tratamiento acortado. Por eso, se recomienda realizar esta prueba rápida y directamente con la muestra pulmonar, aun conociendo que si la cantidad de bacilos que está presente en la muestra es baja, la probabilidad de no detectar MTB es alta.

La evidencia no es suficiente aun para recomendar el empleo de LiPA para DSL con muestras extrapulmonares y el tratamiento acortado tampoco está aún recomendado para la localización extrapulmonar.

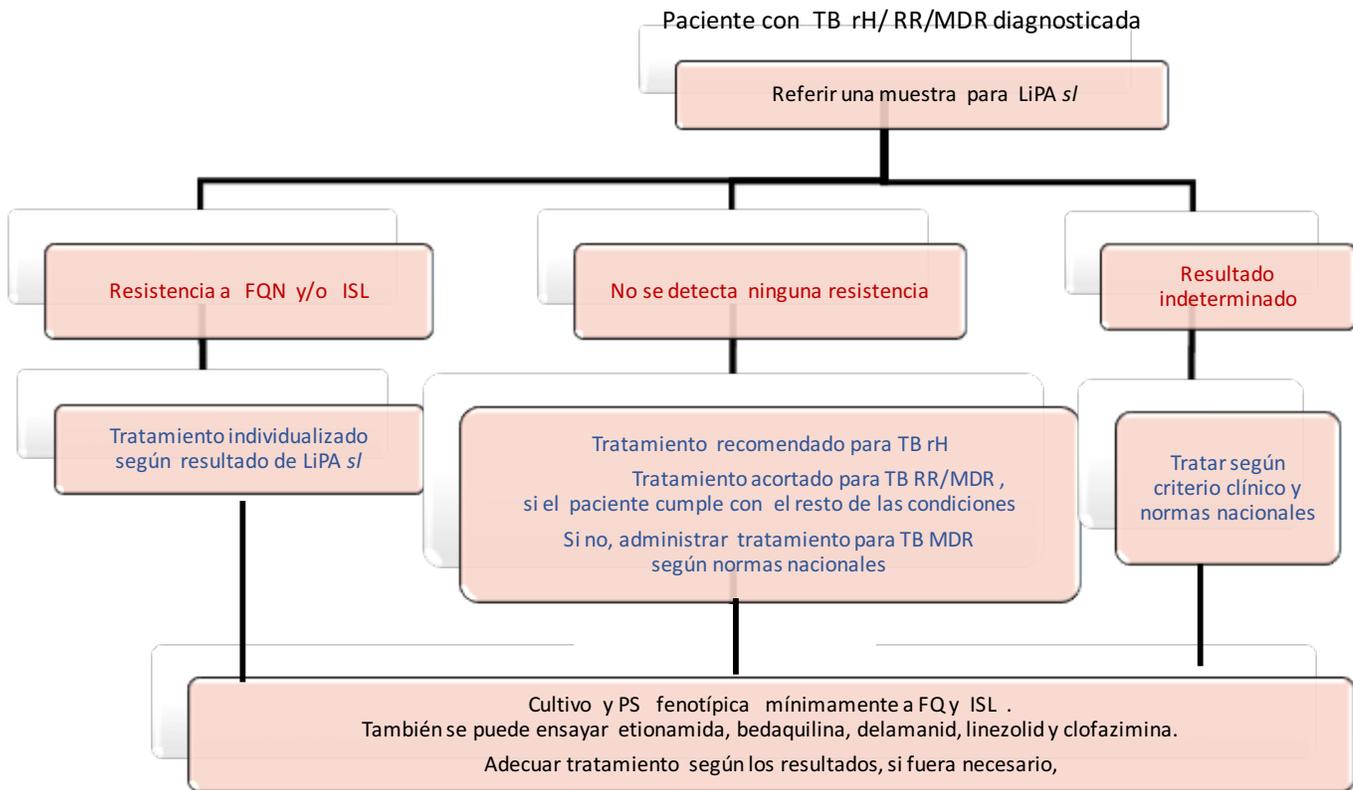
Si el LiPA de 2da línea detecta MTB en la muestra de esputo, es necesario considerar el alcance que tienen los resultados en relación con la resistencia a DSL, discutidos antes en este documento, y realizar la PS fenotípicas, al menos a FQ e ISL, para precisar el perfil de sensibilidad de la cepa que afecta a cada paciente. La PS fenotípica permite:

- excluir la resistencia con mayor seguridad, en el caso en que el LiPA no la haya detectado
- determinar si la resistencia a FQ que pudiera detectar el LiPA se limita a levofloxacina o involucra también a la moxifloxacina y gatifloxacina (resistencia cruzada)
- identificar cuáles antibióticos están involucrados en la resistencia que pudiera detectar el LiPA a ISL

La OMS ha definido las concentraciones para realizar la PS fenotípica a drogas adicionales (Etionamida, Clofazimina, Bedaquilina, Delamanid y linezolid). Los resultados de estas pruebas deben ser analizados con precaución. La PS con Etionamida tiene precisión limitada, aun es necesario ganar experiencia en relación con la estandarización de las PS con drogas de reciente incorporación y, en general, se requiere mayor conocimiento acerca del valor que tienen los resultados para predecir la actividad de cada una ellas en el tratamiento.

Para los casos con TB rH/RR/MDR es de interés conocer si existe resistencia a Z. Es controvertida la recomendación que pueda darse para investigar la actividad de esta droga, porque ninguno de los métodos disponibles (MGIT, Wayne, LiPA, y aun secuenciación) puede ser considerado como el de referencia. Existen limitaciones técnicas de los métodos fenotípicos, y se tiene conocimiento incompleto sobre las mutaciones que generan resistencia a este medicamento. Cualquiera sea el método al que se tenga acceso, el informe de resultados debe hacer notar estas limitaciones, y ser discutido con el especialista que trata el caso.

Algoritmo 3. Investigación de la sensibilidad a drogas de segunda línea para casos con TB rH/RR/MDR



TB: tuberculosis rH : resistente a isoniacida RR: resistente a rifampicina MDR: multirresistente
LiPA *sl* *line probe assay* para drogas de segunda línea. FQN: fluorquinolona ISL: inyectable de segunda línea

Control de tratamiento antituberculosis

Se deben seguir las normas para el control de tratamiento de los casos bacteriológicamente confirmados. Las recomendaciones generales para el monitoreo de la TB pulmonar son

- Para los casos bajo tratamiento de 1ª línea
BK al finalizar el 2do, 4to y 6to mes.
Si la BK resulta positiva al finalizar el 2do mes de tratamiento, investigar la muestra mediante Xpert o LiPA para detectar si se ha generado resistencia a H y/o R. Si no se identifica resistencia se puede proseguir con la segunda fase del tratamiento. Si la BK resultara positiva en un control posterior, realizar cultivo para determinar si los bacilos expectorados están vivos, evidenciar si ha habido falla de tratamiento. Realizar PS a todo cultivo positivo. Si se detecta RR durante el tratamiento, seguir el Algoritmo 3.
- Para casos bajo tratamiento para TB rH
BK al finalizar el 2do y 4to mes. BK y cultivo al finalizar el tratamiento. Si la BK resulta positiva al finalizar el 2do mes o después, investigar la muestra mediante Xpert o LipA para detectar si se ha generado RR, y cultivo para determinar si los bacilos expectorados están vivos. Si se detecta RR durante el tratamiento, seguir el Algoritmo 3.
- Para casos bajo tratamiento para TB RR/MDR
BK y cultivo mensual de 1 ó 2 muestras de esputo. Después de obtener dos cultivos negativos consecutivos con muestras tomadas con al menos 30 días de diferencia, se podría mantener el control con BK mensual y cultivo cada 3 meses. Si luego la BK resulta positiva, debe realizarse cultivo y repetir la PS a DSL. La repetición frecuente de la PS genotípica o fenotípica no es necesaria ni útil, a menos que se evidencia mala respuesta y se sospeche falla de tratamiento. En estos casos, generalmente, no es necesario repetir la PS dentro de los tres meses de la realización de la PS previa.

Consideraciones prácticas para los laboratorios

Procesamiento del material biológico

Los procedimientos para la realización de BK, cultivo y PS están detallados en los siguientes Manuales y Guías Técnicas:

Organización Panamericana de la Salud /Organización Mundial de la Salud. Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis. Parte 1 Baciloscopia. 2008

<http://www1.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/tb-labs-baciloscopia.pdf>

Organización Panamericana de la Salud /Organización Mundial de la Salud. Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis. Parte 2 Cultivo. 2008.

<http://www1.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/tb-labs-cultivo.pdf>

Guía Técnica para el diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis. Parte 3. Prueba de sensibilidad. Programa de Fortalecimiento para las Redes de Laboratorios de Tuberculosis en la Región de las Américas. 2017.

Lo ideal es procesar las muestras en el día en que se reciben en el laboratorio para acelerar los resultados y evitar alteraciones en las mismas. Sin embargo, cuando es necesario proseguir la secuencia diagnóstica con más estudios moleculares (por ej. para casos con diagnóstico de TB RR/MDR) se puede recurrir a muestras congeladas. También se pueden cultivar muestras congeladas, pero, si el número de bacilos que contiene es muy bajo, es posible que la pérdida de viabilidad afecte la probabilidad de obtener un aislamiento.

En los casos en los que está indicado Xpert y cultivo, conviene procesar la muestra para el cultivo siguiendo el procedimiento normado y emplear el sedimento tanto para ser investigado por Xpert como para inocular los medios de cultivo.

Siempre es necesario identificar a *M. tuberculosis* antes de realizar y/o informar el resultado de una PS, para no confundirlo con otras micobacterias. Cualquiera de los métodos genotípicos recomendados por la OMS para realizar la PS, permite simultáneamente identificar el complejo *M tuberculosis*. En el caso que una PS fenotípica deba ser realizada a partir de un cultivo positivo, éste debe ser previamente identificado por alguno de los métodos descritos en los Manuales y Guías mencionadas.

Para acelerar los resultados, las PS deberían ser realizadas directamente a partir de las muestras toda vez que sea posible. La precisión del LiPA y de la PS en medios sólidos realizada directamente a partir de las muestras de esputo es similar a la realizada a partir de aislamientos (cultivos positivos). Sin embargo, cuanto menor sea la cantidad de bacilos presentes en la muestra mayor es la probabilidad de que los resultados del LiPA resulten negativos, y que ambos tipos de pruebas tengan resultados no interpretables. En cambio, la PS en MGIT 320/960 no está estandarizada para ser realizada en forma directa.

La PS fenotípica en medio sólido, con drogas de primera línea (al menos R e H), está estandarizada para ser realizada según el grado de positividad por BK que tiene la muestra. De manera que, cuando es necesaria, se puede hacer la BK de la muestra que resulte Xpert positiva, para luego proceder a hacer la PS fenotípica directa según el resultado. Como referencia, se ha comunicado que cerca del 95% de las muestras con resultados de BK 3+ y 74% de las que tienen resultado 2+ tienen resultado de Xpert "MTB detectado medio o alto" (Blakemore R et al, Am J Respir Crit Care Med. 1;184:1076-84,2011) .

Los algoritmos aquí propuestos indican la investigación por Xpert a partir de un cultivo positivo para ciertos casos con resultado negativo o no concluyente obtenido al investigar directamente la muestra de esos pacientes. En el momento de redacción de documento, los LSN de la Región se encuentran estandarizando el protocolo correspondiente para realizar esta investigación, el que será adecuadamente difundido.

Resolución de discordancias de resultados

Las discordancias de resultados de la misma prueba o entre dos o más pruebas de laboratorio deben ser infrecuentes, de lo contrario, se constituyen en señales de alarma que deben desencadenar medidas correctivas. Ante cada discordancia se debe verificar si ha existido algún error en la manipulación o procesamiento de la muestra verificando los resultados de los controles internos en los días que corresponda, o en la interpretación o transcripción de resultados, verificando los registros.

Si no se evidencia error, cada discordancia no esperable debe ser rigurosamente investigada, considerando las posibles causas, con intervención del laboratorio de referencia. El resultado verdadero debería ser dilucidado con aplicación de todos los métodos disponibles, y el análisis de la historia clínica y epidemiológica del paciente en cuestión. La interpretación final del resultado debe ser puesta en conocimiento del médico que asiste al paciente.

Se muestran, a continuación, algunas situaciones que podrían presentarse y las posibles acciones a realizar para dilucidar el resultado verdadero.

Discordancias de resultados de la investigación de *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra clínica

Resultado	Posible explicación	Recomendación
Negativo por una prueba molecular y positivo por cultivo.	Esperable porque la sensibilidad de los métodos para detectar el bacilo de la TB es decreciente en el siguiente orden: cultivo, Xpert, BK, LiPA.	El resultado del cultivo es el de certeza para tomar las decisiones clínicas
Positivo por una prueba molecular y negativo por cultivo.	<p>No esperado cuando se investiga una muestra para diagnóstico. Puede atribuirse a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La muestra no es de diagnóstico, el paciente está bajo tratamiento antiTB y los medicamentos impidieron el desarrollo del bacilo • La muestra no fue mantenida y/o transportada en condiciones adecuadas y, por lo tanto, los bacilos perdieron viabilidad • Se ha cultivado un volumen muy pequeño, inadecuado, de la muestra • Existió algún error en el laboratorio, experimental o en el registro de los resultados, en relación con la prueba molecular o el cultivo 	<p>Seguramente se habrá administrado tratamiento en base al resultado de la prueba molecular que es el primero disponible.</p> <p>Revisar registros y controles internos del laboratorio. Verificar especialmente el proceso de descontaminación de la muestra previa al cultivo. Informar cualquier evidencia de error identificada.</p> <p>Si no se identifica error, verificar si la BK de control de tratamiento es positiva (lo que verifica el resultado de la prueba molecular). Si la BK es negativa, cultivar toda muestra remitida para control de tratamiento.</p> <p>Reevaluar clínicamente al paciente</p>

Discordancia de resultados en la investigación de resistencia a drogas

Resultado	Posible explicación	Recomendación
<p>Los resultados obtenidos por dos pruebas moleculares, realizadas en el momento de diagnóstico, no coinciden</p>	<p>No esperable, los métodos comerciales moleculares investigan los mismos segmentos de ADN para detectar mutaciones.</p> <p>Posiblemente existió algún error al manipular la muestra, realizar alguna prueba o al registrar sus resultados</p>	<p>Revisar registros y controles internos del laboratorio</p> <p>Investigar la última muestra o aislamiento disponible del paciente mediante los métodos moleculares empleados anteriormente.</p> <p>Si los resultados concuerdan, informar corrigiendo el resultado erróneo anterior</p> <p>Si los resultados continúan siendo discordantes, recurrir a la secuenciación, si está disponible. Cultivar y realizar PS fenotípica la que definirá el resultado final</p>
<p>Resistencia detectada por una o más PS moleculares y sensible por PS fenotípica</p>	<p>No esperable en general. Pudo haber error en la PS fenotípica.</p> <p>ConrelaciónalaR, ciertas mutaciones generan este tipo de discordancia, particularmente cuando la prueba fenotípica es realizada en BACTEC MGIT. Este sistema da por finalizada la prueba e interpreta automáticamente los resultados impidiendo detectar la aparición tardía de bacilos que portan esas mutaciones particulares y que han sido asociadas a fracaso con el tratamiento de 1ª línea. Podría ser un resultado falso sensible del sistema de cultivo.</p> <p>Puede tratarse de algún aislamiento con resistencia borderline a la concentración de droga que se ensaya en el PS fenotípica.</p> <p>Mas raras son algunas mutaciones detectadas por los métodos moleculares llamadas silentes, porque no generan modificación alguna (en este caso particular no generan resistencia). Si fuera el caso, se trata de un resultado falso resistente de la prueba molecular</p>	<p>Revisar registros y controles internos del laboratorio</p> <p>Idealmente, dilucidar el caso mediante secuenciación, si está disponible</p> <p>Si no está disponible, repetir las PS geno y fenotípica con la última muestra o aislamiento disponible del paciente</p> <p>Para el caso de R, realizar PS fenotípica en medio de cultivo sólido, por el método de las proporciones.</p> <p>La determinación de la concentración inhibitoria mínima, puede contribuir a detectar aislamientos con resistencia borderline</p>

Resultado	Posible explicación	Recomendación
Resistencia no detectada por una o más pruebas moleculares, pero si por PS fenotípica	Esperable con cierta frecuencia. Pueden existir falsos resultados sensibles de la prueba molecular son más frecuentes para H e ISL, y menor para R y FQN. Esto se debe a que los métodos comerciales no investigan la totalidad de mutaciones que generan resistencia a los medicamentos.	Revisar registros y controles internos del laboratorio Si no se dispone de secuenciación para identificar las mutaciones involucradas, tomar como válido el resultado de la PS fenotípica.

Se han evidenciado casos infectados por dos o más cepas diferentes de *M. tuberculosis* que pueden generar discordancias en los resultados de las PS. El Xpert y MGIT 960 definen el resultado, en general, por la cepa que está en mayor concentración. El LiPA pueden evidenciar el fenómeno si muestran la presencia de los segmentos de ADN investigados no mutados y a la vez la presencia de mutaciones. La PS en medio sólido permite cuantificar la proporción de bacilos que son resistentes a la droga en cuestión.

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 76–84.

Arend SM, van Soolingen D. Performance of Xpert MTB/RIF Ultra: a matter of dead or alive. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:8-10

WHO Meeting Report of a Technical Expert Consultation: Non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. 2017

<http://www.who.int/tb/publications/2017/XpertUltra/en/>

WHO Regional Office for Europe. Expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative core group members. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. 2017

<http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/algorithm-for-laboratory-diagnosis-and-treatment-monitoring-of-pulmonary-tuberculosis-and-drug-resistant-tuberculosis-using-state-of-the-art-rapid-molecular-diagnostic-technologies-2017>

WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. WHO/CDS/TB/2018.7

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260494/1/9789241550079-eng.pdf>

WHO. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. WHO/HTM/TB/2017.13

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259180/1/9789241512572-eng.pdf>

GLI model TB diagnostic algorithms. Geneva, Stop TB Partnership, 2017.

http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf

GLI GUIDE to TB Specimen Referral Systems and Integrated Networks. 2016

http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli_guide_specimens_web_ready.pdf

GLI Practical Guide to TB Laboratory Strengthening. 2017

www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_practical_guide.pdf

WHO Chest radiography in tuberculosis detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. WHO/HTM/TB/2016.20

<http://www.who.int/tb/publications/chest-radiography/en/>

WHO Framework of indicators and targets for laboratory strengthening under the End TB Strategy. WHO/HTM/TB/2016.18. 2016

<http://www.who.int/tb/publications/labindicators/en/>

WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis - 2016 Update. WHO/HTM/TB/2016.04

<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>

WHO. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin.

Policy update. WHO/HTM/TB/2016.12.

<http://www.who.int/tb/publications/molecular-test-resistance>

WHO. The use of molecular Line Probe Assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. WHO/HTM/TB/2016.07

<http://www.who.int/tb/publications/lpa-mdr-diagnostics/en/>

WHO. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Policy guidance. WHO/HTM/TB/2016.11

<http://www.who.int/tb/publications/lamp-diagnosis-molecular>

WHO. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update. WHO/HTM/TB/2015.25

<http://www.who.int/tb/publications/use-of-lf-lam-tb-hiv/en/>

WHO. Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. WHO/HTM/TB/2015.11

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf

WHO Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11

http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/

WHO Systematic screening for active tuberculosis. Principles and recommendations WHO/HTM/TB/2013.04

<http://www.who.int/tb/tbscreening/en/>

WHO. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16.

<http://www.who.int/tb/publications/xpert-mtb-rif-assay-diagnosis-policy-update/en/>

WHO, Stop TB. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings, 2011

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf;jsessionid=F49EC0E793B1ABAAE2FDBBB634C2BAEE?sequence=1

Indicadores y metas para el fortalecimiento de los laboratorios bajo la Estrategia Fin de la TB (WHO/HTM/TB/2016.18. 2016)

Objetivo 1. Incrementar el acceso a la detección rápida y precisa de la TB

Indicador 1. ¿El algoritmo de diagnóstico nacional indica que una PRAO debe ser empleada en el diagnóstico inicial para todas las personas con signos y síntomas de TB?

Meta 2020	Sí, en todos los países Nota: La meta deber ser alcanzada en 2018 en los países con alta carga de TB y VIH, y TB MDR.
-----------	--

Indicador 2. Porcentaje de casos de TB nuevos y recaídas notificados que fueron investigados inicialmente para el diagnóstico por una PRAO

Meta 2020	80% de los casos
Meta 2025	100% de los casos
Numerador	Número de casos de TB nuevos y recaídas notificados que fueron investigados inicialmente para el diagnóstico por una PRAO
Denominador	Número de casos de TB nuevos y recaídas notificados
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados de la prueba PRAO pueden ser positivos o negativos • La OMS supervisará este indicador en los países con ingresos bajos y medianos • Cuando los registros electrónicos o las encuestas periódicas lo permitan, la monitorización de este indicador a nivel nacional debe ser estratificada por grupo de riesgo. La meta del 100% debe ser alcanzada a fines de 2018 para las PVVIH y los pacientes con riesgo de TB DR • Como indicadores proxy adicionales de acceso a las PRAO, algunos países pueden desear monitorizar el porcentaje de distritos o unidades básicas que han implementado una PRAO, o el porcentaje de muestras elegibles que se envían para ser investigadas en centros que han implementado una PRAO • Este indicador es uno de los 10 priorizados para monitorizar la implementación de la Estrategia Fin de la TB

Indicador 3. Porcentaje de casos de TB nuevos y recaídas notificados con confirmación bacteriológica

Meta 2020	80% de los casos (recaídas: 90%)
Meta 2025	90% de los casos (recaídas: 95%)
Numerador	Número de casos de TB nuevos y recaídas notificados con confirmación bacteriológica
Denominador	Número de casos de TB nuevos y recaídas notificados
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando los registros electrónicos o las encuestas periódicas lo permitan, la supervisión nacional de este indicador debe ser estratificada por localización de la enfermedad (pulmonar vs extrapulmonar), por grupo de edad (niños vs adultos), y por estado de infección por VIH, dado que es más difícil confirmar bacteriológicamente el diagnóstico de TB entre PVIH y niños, y obtener muestras para detectar TB extrapulmonar • Las metas serán revisadas según las características de las pruebas diagnósticas que estén disponibles en el futuro

Indicador 4. Porcentaje de sitios que emplean una PRAO en los que se ha establecido un sistema de conectividad de datos, que transmite resultados electrónicamente a los médicos y a un sistema de gestión de la información

Meta 2020	100% de los sitios
Numerador	Número de sitios que emplean una PRAO con un sistema de conectividad de datos, que transmite resultados electrónicamente a los médicos y a un sistema de gestión de la información
Denominador	Número de sitios que emplean una PRAO
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Las herramientas de conectividad electrónica permiten que la información esté rápidamente disponible a través de Internet, redes de datos móviles, o mensajes de texto (SMS)

Indicador 5. ¿La política nacional indica que para todas las personas con signos o síntomas de TB se proporcionan pruebas diagnósticas y de seguimiento de TB a través del PNT en forma gratuita, o que los aranceles deben ser reembolsados en su totalidad por el seguro de salud, o ambas alternativas?

Meta 2020	Sí, en todos los países Nota: La meta deber ser alcanzada en 2018 en los países con alta carga de TB
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • La supervisión de este indicador puede ser verificada con información capturada mediante encuestas de costos asumidos por los pacientes, cuando los datos no tienen un sesgo significativo por el recuerdo de los pacientes

Objetivo 2. Alcanzar el acceso universal a la PS

Indicador 6. ¿La política y el algoritmo nacionales de diagnóstico indican que el acceso a la PS es universal?

Meta 2020	Sí, en todos los países Nota: La meta deber ser alcanzada en 2018 en los países con alta carga de TB MDR
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> En 2016, el acceso universal a la PS fue definido como el acceso a, al menos, PS a R para todos los pacientes con TB confirmada bacteriológicamente y PS adicionales a FQ e ISL para todos los pacientes con TB con TB RR. Las PS incluyen métodos genotípicos (moleculares) y fenotípicos

Indicador 7. Porcentaje de casos de TB confirmados bacteriológicamente con resultados de PS para R

Meta 2020	100% de los casos Nota: La meta deber ser alcanzada en 2018 en los países con alta carga de TB MDR
Numerador	Número casos de TB confirmados bacteriológicamente con resultados de PS para R
Denominador	Número casos de TB confirmados bacteriológicamente
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> La OMS estratificará la supervisión de este indicador en casos nuevos vs casos con historia de tratamiento previo; se debería alcanzar una meta del 100% en todos los países a fines de 2018 para todos los pacientes con tratamiento previo Cuando los registros electrónicos o encuestas periódicas lo permitan, se debe monitorizar a nivel nacional el porcentaje de casos confirmados bacteriológicamente para los que se empleó una prueba molecular como PS a R inicial. Se debería emplear inicialmente un método molecular (genotípico) que, actualmente, puede ser Xpert MTB / RIF, LiPA o secuenciación. (Meta 2020: 100% de los casos) En entornos con una alta frecuencia de resistencia a la H, los países también pueden desear controlar el porcentaje de casos de TB confirmados bacteriológicamente con resultados de PS a H Este indicador es uno de los 10 priorizados para monitorear la implementación de la Estrategia Fin de la TB

Indicador 8. Porcentaje de casos con TB RR notificados con resultados de PS a FQ e ISL

Meta 2020	100% de los casos
Numerador	Número casos con TB RR notificados con resultados de PS a FQ e ISL
Denominador	Número casos con TB RR notificados
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> Los agentes antiTB de segunda línea a ser evaluados incluyen las FQ e ISL según lo especificado por la guía nacional. Están sujetos a cambio, de acuerdo con las recomendaciones futuras de la OMS sobre PS y regímenes de tratamiento. Las pruebas a emplear pueden ser moleculares (por ejemplo, LiPA) o en cultivo en medio líquido

Objetivo 3. Fortalecer la calidad de los servicios de laboratorio.

Indicador 9. Porcentaje de sitios de diagnóstico que monitorean indicadores de desempeño y participan en un sistema de control de calidad externo para todas las pruebas que realizan

Meta 2020	100% de los sitios
Numerador	Número de sitios de diagnóstico (estratificados por tipo de prueba realizada) que monitorizan indicadores de desempeño y participan en un sistema de control de calidad externo para todas las pruebas que realizan
Denominador	Número de sitios de diagnóstico (estratificados por tipo de prueba realizada)
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> La supervisión de este indicador debe ser estratificada según el tipo de prueba diagnóstica: microscopia, PRAO (incluyendo el Xpert MTB/Rif), LiPA, cultivo y PS Para las PRAO los indicadores claves deben ser monitoreados al menos mensualmente y debe emplearse la supervisión remota a través de una herramienta de conectividad de datos El control de calidad externo incluye visitas de supervisión regulares y ensayo de paneles (o relectura de láminas para el caso de la BK) de acuerdo a las características del sistema nacional

Indicador 10. Porcentaje de sitios que realizan PS que han demostrado competencia en el control de calidad externo, mediante el ensayo de paneles, para todos los métodos realizados

Meta 2020	100% de los sitios
Numerador	Número de sitios que realizan PS que han demostrado competencia en el control de calidad externo mediante el ensayo de paneles
Denominador	Número de sitios que realizan PS
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • La supervisión de este indicador debe ser estratificada en PS a drogas de primera y segunda línea • La PS incluyen métodos fenotípicos y moleculares El ensayo de panel debe ser realizado al menos una vez al año • La demostración de competencia se define como el logro de resultados satisfactorios, según el criterio predeterminado por el sistema de control de calidad externo

Indicador 11. Porcentaje de laboratorios que realizan cultivo, LiPA o PS fenotípica, o una combinación de estos, en los que se ha implementado un sistema formal de gestión de la calidad con el objetivo de lograr la acreditación de acuerdo con estándares internacionales

Meta 2020	50 % de los laboratorios
Meta 2025	100 % de los laboratorios
Numerador	Número de laboratorios que realizan cultivo, LiPA o PS fenotípica, o una combinación de estos, en los que se ha implementado un sistema formal de gestión de la calidad con el objetivo de lograr la acreditación de acuerdo con estándares internacionales
Denominador	Número de laboratorios que realizan cultivo, LiPA o PS fenotípica, o una combinación de estos
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • La evidencia de que los laboratorios han establecido un sistema formal de gestión de la calidad incluye realizar una evaluación de base del sistema de gestión de calidad del laboratorio utilizando una lista de verificación reconocida basada en ISO 15189: 2012, desarrollar un plan de acción para la mejora de la calidad y comenzar a implementar las recomendaciones. La lista de verificación debería especificar los requisitos de calidad y competencia a desarrollar y mejorar en los servicios de laboratorio de TB para elevar la calidad al estándar ISO 15189: 2012

Indicador 12. Está acreditado el Laboratorio Nacional de Referencia acreditado según norma ISO15189: 2012

Meta 2020	Si, para todos los países con alta carga de TB
Meta 2025	Si, para todos los países

Norma ISO 15189: 2012. Laboratorios médicos: requisitos de calidad y competencia. Ginebra: Organización Internacional de Estandarización 2012

(<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15189:ed-3:v2:en>, visitado el 1 de octubre de 2016).

La acreditación debe cumplir con la versión más reciente de la norma ISO15189.



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**
OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**



**SECRETARÍA EJECUTIVA
COMISCA**
CONSEJO DE MINISTROS DE SALUD DE CENTROAMÉRICA Y REPÚBLICA DOMINICANA



SICA
Sistema de la Integración
Centroamericana