



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



ESTUDIO DE REDES



Organización
Panamericana
de la Salud



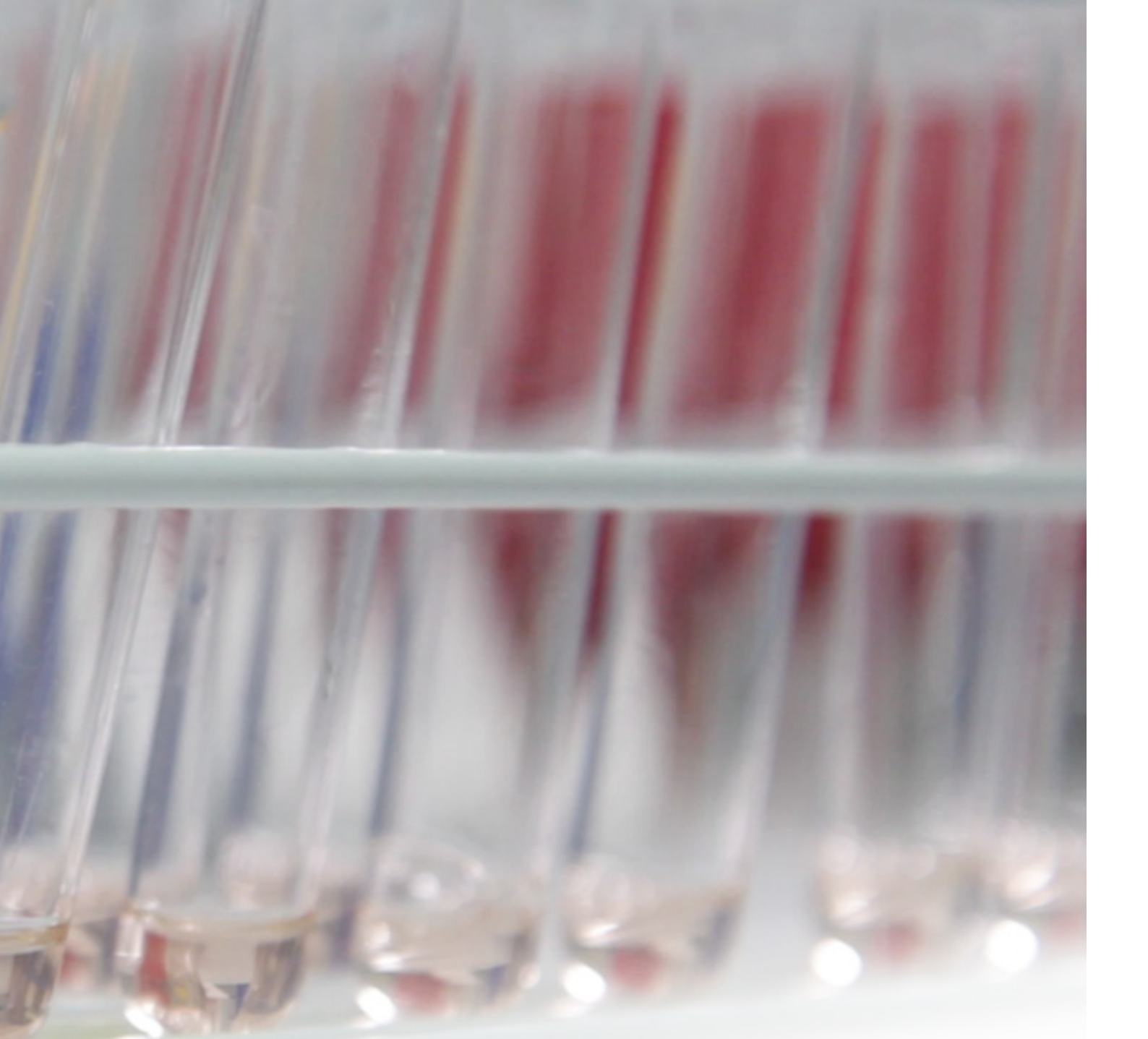
Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas



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







**ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO
DE LAS REDES NACIONALES DE
LABORATORIOS DE TUBERCULOSIS
EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS**

**STRUCTURE AND FUNCTIONING
OF THE NATIONAL TUBERCULOSIS
LABORATORY NETWORKS IN
THE REGION OF THE AMERICAS**

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

ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO DE LAS REDES NACIONALES DE LABORATORIOS DE TUBERCULOSIS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS / Programa “Fortalecimiento de la Red de Laboratorios de Tuberculosis en la Región de las Américas” -- Lima: ORAS - CONHU; 2017.

64 p.; illus, tab.

TUBERCULOSIS/ Redes/ LABORATORIOS/ Estructura/ Funcionamiento

ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO DE LAS REDES NACIONALES DE LABORATORIO DE TUBERCULOSIS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

Autor:

Joaquín R. Nepotti. Consultor Independiente

Dra. Susana Imaz, Laboratorio de Tuberculosis, INER E Coni, Centro Colaborador OPS/OMS, Santa Fe, Argentina, Dra. Elsa Zerbini, INER E Coni, Centro Colaborador OPS/OMS, Santa Fe, Argentina
Dra. Gabriela Kuzsnierz, INER E Coni, Collaborating Center PAHO/WHO, Santa Fe, Argentina

Revisado por:

Dra. Lourdes Kusunoki, Coordinadora General del Programa TB

Dra. Patricia Jiménez, Coordinadora de Monitoreo y Evaluación del Programa TB

Dr. Ernesto Montoro, Especialista Coordinador Laboratorios de Tuberculosis OPS/OMS

La elaboración de la encuesta fue revisada por los siguientes expertos de laboratorio de TB de la Región:

Fabiola Arias
Beatriz López
Claudia Bäcker
Claudia Llerena
Lucía Barrera
María Alice Telles
Ernesto Montoro

©ORGANISMO ANDINO DE SALUD – CONVENIO HIPÓLITO UNANUE, 2017

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

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

<http://www.orasconhu.org>

contacto@conhu.org.pe

Primera Edición, Octubre 2017

El contenido de este documento ha sido elaborado por el Consultor Dr. Joaquín R. Nepotti, en el marco 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 al Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana (COMISCA) y a la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). 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.

Cataloging done out by the Andean Health Organization – Hipolito Unanue Agreement

STRUCTURE AND FUNCTIONING OF THE NATIONAL TUBERCULOSIS LABORATORY NETWORKS
IN THE REGION OF THE AMERICAS / Program "Strengthening the Network of Tuberculosis
Laboratories in the Region of the Americas" -- Lima: ORAS - CONHU; 2017.

64 p.; fig, tab.

TUBERCULOSIS/ Networks/ LABORATORIES/STRUCTURE/FUNCTIONING

STRUCTURE AND FUNCTIONING OF THE NATIONAL TUBERCULOSIS LABORATORY NETWORKS IN THE REGION OF THE AMERICAS

Author:

Joaquín R. Nepotti. Independent Consultant

Dra. Susana Imaz, Tuberculosis Laboratory, INER E Coni, Collaborating Center PAHO/WHO, Santa Fe,
Argentina, Dra. Elsa Zerbini, INER E Coni, Collaborating Center PAHO/WHO, Santa Fe, Argentina
Dra. Gabriela Kuzsnierz, INER E Coni, Collaborating Center PAHO/WHO, Santa Fe, Argentina

Reviewed by:

Dra. Lourdes Kusunoki, General Coordinator of the TB Program

Dra. Patricia Jiménez, Coordinator of Monitoring and Evaluation of TB Program

Dr. Ernesto Montoro, Specialist Coordinator of Tuberculosis Laboratories PAHO/WHO

The preparation of the survey was reviewed by the following TB laboratory experts in the Region:

Fabiola Arias

Beatriz Lopez

Claudia Backer

Claudia Llerena

Lucia Barrera

Maria Alice Telles

Ernesto Montoro

©ANDEAN HEALTH ORGANIZATION – HIPOLITO UNANUE AGREEMENT, 2017

Ave. Paseo de la República N° 3832, Lima 27 – Peru

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

<http://www.orasconhu.org>

contacto@conhu.org.pe

First Edition, October 2017

The content of this document has been prepared by the Consultant Dr. Joaquín R. Nepotti, in the framework of the execution of the Program "Strengthening the Network of Tuberculosis Laboratories in the Region of the Americas" that has as Principal Recipient the Andean Health Organization – Hipolito Unanue Agreement (ORAS - CONHU); and as Subrecipients to the Council of Ministers of Health of Central America and the Dominican Republic (COMISCA) and Pan American Health Organization (PAHO/WHO). It can be reviewed, summarized or translated totally or partially without prior authorization, with the condition of specifically citing the source and not being used for commercial purposes. Right reserves according to Law.

Tabla de Contenido

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	8
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	12
OBJETIVOS	14
Objetivo General	14
Objetivos específicos	14
METODOLOGÍA	15
RESULTADOS	17
Organización Básica de las Redes de Laboratorio de TB	17
Gestión de las Redes de Laboratorios	20
Coordinación entre las RNLTB y los PNTB	20
Sistemas de Información de la RNLTB	20
Fuentes de Financiamiento	21
Actividades Técnicas de las RNLTB	21
Laboratorios que realizan BK y cultivo	22
Disponibilidad y utilización de los sistemas Xpert MTB/RIF	25
Laboratorios de Identificación de micobacterias	26
Capacidad de las RNLTB para identificar los casos de TB debida a M. bovis	27
Laboratorios que realizan Pruebas de Sensibilidad (PS) a Fármacos antituberculosis	28
Vigilancia de Resistencia	30
Funciones y actividades en los LRN	32
Gestión de la calidad	32
Bioseguridad	33
Técnicas realizadas en los Laboratorios de Referencia Nacional	34
Detección de M. tuberculosis y análisis de sensibilidad a fármacos antituberculosis en muestras clínicas	37
Pruebas de identificación rápida en aislamientos	37
Pruebas de sensibilidad a partir de aislamientos clínicos	38
Plan de Investigaciones, capacitación y visitas técnicas	39
Aseguramiento de la calidad	40
Evaluación Externa de Calidad de la Baciloscopía	40
Cobertura de Evaluación Externa de Calidad de la Baciloscopía	40
Envío de láminas preparadas en el laboratorio de Referencia para su lectura en el Laboratorio Efector	41
Relectura de láminas de rutina enviadas desde el Laboratorio Efector al Laboratorio de Referencia	42
Evaluación de la calidad del Cultivo	43
Aporte del cultivo para el diagnóstico de TB	44
Porcentaje de muestras respiratorias de diagnóstico con BK (+) y cultivo (-)	45
Contaminación	46
Calidad del medio de cultivo elaborado.	47
Evaluación de la Calidad de la Prueba de Sensibilidad a Fármacos antituberculosis por métodos fenotípicos y genotípicos (LPA y Xpert MTB/Rif)	48
Innovación	49
Debilidades de la Redes Nacionales de Laboratorios.	50
DISCUSIÓN	52
OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES	61
BIBLIOGRAFÍA	63

Content Table

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS	8
SUMMARY	9
INTRODUCTION	12
OBJECTIVES	14
General objective	14
Specific objectives	14
METHODOLOGY	15
RESULTS	17
Basic Organization of TB Laboratory Networks	17
Management of Laboratory Networks	20
Coordination between the NTBLN and the NTP	20
Information Systems of the NTBLN	20
Sources of Financing	21
Technical Activities of the NRLTB	21
Laboratories that perform Smear microscopy and culture	22
Availability and use of Xpert MTB / RIF systems	25
Mycobacteria Identification Laboratories	26
Capacity of the NTBLN to identify TB cases due to M. bovis	27
Laboratories that perform DST	28
Surveillance of drug Resistance	30
Functions and activities in the NRL	32
Quality management	32
Biosafety	33
Techniques performed in the National Reference Laboratories	34
Detection of M. tuberculosis and analysis of susceptibility to anti-tuberculosis drugs in clinical specimens	37
Rapid identification tests on culture isolates	37
Susceptibility tests from clinical isolates	38
Research plan, training and technical visits	39
Quality assurance	40
External quality assessment of smear microscopy	40
Coverage of the Smear microscopy EQA program	40
Sending slides prepared in the Reference laboratory for reading in the peripheral Laboratories	41
Rereading of routine smears sent from the peripheral Laboratory to the Reference Laboratory	42
Culture quality evaluation	43
Contribution of the culture for the diagnosis of TB	44
Percentage of diagnosed respiratory specimens with positive smear microscopy and negative culture (-)	45
Contamination	46
Quality of the elaborated culture medium	47
Quality assessment of the DST by phenotypic and genotypic methods (LPA and Xpert MTB / Rif)	48
Innovation	49
Weaknesses of the National Laboratory Networks	50
DISCUSSION	52
OBSERVATIONS AND RECOMMENDATIONS	61
BIBLIOGRAPHY	63

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

AAN	Amplificación de ácidos nucleicos	NAA	Nucleic acid amplification
BK	Baciloscopía	SM	Smear microscopy
CBS	Cabina de bioseguridad	BSC	Biosafety cabinet
CMTB	Complejo Mycobacterium tuberculosis	MTBC	Mycobacterium tuberculosis complex
EEC	Evaluación externa de calidad	EQA	External quality assessment
FISL	Fármacos inyectables de segunda línea	SLID	Second line injectable drugs
FL-LPA	Ensayos con sondas en tiras para determinación de sensibilidad a fármacos de primera línea.	FL-LPA	Line Probe Assay for First-Line drugs
FQ	Fluoroquinolonas	FQ	Fluoroquinolones
H	Isoniacida	H	Isoniazid
LAMP	Amplificación isotérmica mediada por bucle (sigla de la expresión en inglés “Loop- isothermal amplification”)	LAMP	Loop- isothermal amplification
LED	Diodos que emiten luz (sigla de la expresión en inglés Light-emitting diode)	LED	Light-emitting diode
LPA	Ensayos con sondas en tiras (de las siglas en inglés “Line probe assays”)	LPA	Line probe assays
LJ	Lowenstein Jensen	LJ	Lowenstein Jensen
LF-LAM	Ensayo de inmunocromatografía lateral para la detección de Lipoarabinomana no (sigla de la expresión en inglés “Lateral flow lipoarabinomannan”)	LF-LAM	Lateral flow lipoarabinomannan
LRN	Laboratorio de Referencia Nacional	NRL	National Reference Laboratory
MR-TB	Tuberculosis multirresistente	MDR-TB	Multidrug-Resistant Tuberculosis
OMS	Organización Mundial de la Salud	WHO	World Health Organization
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (de la expresión en inglés “polymerase chain reaction”)	PCR	Polymerase chain reaction
PNTB	Programa Nacional de Tuberculosis	NTP	National Tuberculosis Program
POE	Procedimientos Operativos Estandarizados	SOP	Standardized Operating Procedures
PS	Prueba de Sensibilidad	DST	Drug susceptibility testing
R	Rifampicina	R	Rifampicin
RNLTB	Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis	NTBLN	National Tuberculosis Laboratory Network
RR-TB	Tuberculosis resistente a rifampicina	RR-TB	Rifampicin-resistant tuberculosis
SL-LPA	Ensayos con sondas en tiras para determinación de sensibilidad a fármacos de segunda línea.	SL-LPA	Line Probe Assay for Second Line drugs.
SR	Sintomático Respiratorio	TBS	TB suspects
TB	Tuberculosis	TB	Tuberculosis
UPS	Fuente de suministro de energía que se activa en caso de corte de energía (de las siglas en inglés “uninterruptible power supply”)	UPS	Uninterruptible power supply
XDR-TB	Tuberculosis extremadamente resistente	XDR-TB	Extensively drug-resistant tuberculosis



RESUMEN EJECUTIVO SUMMARY

Los servicios de laboratorio constituyen un pilar fundamental para el buen funcionamiento de los programas de control de la tuberculosis (TB). La introducción de nuevas metodologías que aceleran el diagnóstico y la determinación de resistencia requieren de inversión en infraestructura, equipamiento, reactivos y adecuadas medidas de bioseguridad. En 2012, el Programa de TB de la Región de las Américas llevó adelante un estudio para conocer si la organización y funcionamiento de los laboratorios se adaptaban a las necesidades de detección de casos de los Programas Nacionales de TB (PNT); sin embargo, la creciente innovación tecnológica obliga a la realización de un nuevo análisis situacional.

El presente estudio se llevó adelante a fin de identificar necesidades y brechas de acceso al diagnóstico de calidad. Se desarrolló un cuestionario que fue remitido a los laboratorios nacionales de referencia (LNR) de 20 países de la región (Argentina, Belice, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay,

Laboratory services constitute a fundamental pillar for the proper functioning of tuberculosis (TB) programs. The introduction of new methodologies that accelerate the diagnosis and determination of drug resistance requires investments in infrastructure, equipment, reagents and adequate biosafety measures. In 2012, the TB program of the Region of the Americas carried out a study to know if the organization and functioning of the laboratories were adapted to the needs of case detection of the National TB Programs (NTP). However, the growing technological innovation forces the development of a new situational analysis. The present study was carried out in order to identify needs and gaps in the access to a high quality diagnosis. A questionnaire was developed and submitted to the national reference laboratories (NRL) of 20 countries of the region (Argentina, Belize, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica,

Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela) durante el año 2017. El análisis de los resultados de este estudio, que describe la estructura y actividades de las 20 redes nacionales de laboratorio de TB (RNLTB) durante 2016, permitió realizar las siguientes observaciones y recomendaciones:

1. Las RNLTB estaban bien estructuradas, con niveles definidos y funciones asignadas;
2. Existía una buena interrelación entre los LNR y los PNT;
3. Al igual que en 2012, todos los países alcanzaron la meta regional de acceso al diagnóstico de TB por microscopía (un laboratorio de baciloscopia/100.000 habitantes); se observó un incremento en el uso de la microscopía de fluorescencia LED aunque todavía su adopción era moderada;
4. La incorporación de pruebas rápidas moleculares se incrementó en forma importante con respecto al estudio realizado en 2012; 19 de los 20 países de la región disponían de pruebas rápidas moleculares, aunque su grado de adopción era muy dispar entre los distintos países de la región;
5. La infraestructura y mantenimiento de equipos de algunos LNR resultó deficiente para la provisión de un entorno de trabajo seguro; adicionalmente una minoría de los LNR incluían en sus programas de salud ocupacional, la realización periódica de PPD y radiografía de tórax;
6. La mayoría de los LNR (15 laboratorios) indicaron que realizaban pruebas de sensibilidad (PS) a fármacos de segunda línea; aun cuando tanto el método de las proporciones en Lowenstein Jensen como los sistemas con medios líquidos automatizados han sido validados para la determinación de PS a fármacos de segunda línea, en la actualidad se recomiendan como gold standard los sistemas comerciales en medios líquidos; estos sistemas sólo estaban disponibles en 6 LNR. Considerando las deficiencias de infraestructura y equipamiento de seguridad biológica observadas en este estudio en varios LNR, es necesario que los planes de fortalecimiento tecnológico incluyan el mejoramiento de las condiciones edilicias y de bioseguridad;
7. En algunos países, los manuales de las técnicas clásicas y de las nuevas herramientas estaban desactualizados o no existían. El desarrollo de guías regionales sería un insumo importante para la actualización y el desarrollo de los manuales nacionales;
8. La mayoría de los LNR estaban realizando actividades de gestión de calidad necesarias para el logro de la acreditación;

Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Honduras, Mexico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Dominican Republic, Uruguay and Venezuela) during 2017. The analysis of the results of this survey, that describes the structure and activities of the above mentioned 20 national TB laboratory networks (NTBLN) during 2016, allowed us to perform the following observations and recommendations:

1. NTBLN were well structured, with well defined levels and assigned functions.
2. There was a good interrelation between NRL and NTP.
3. As in 2012, all the countries reached the regional goal of access to TB diagnosis by microscopy (a smear microscopy laboratory/100,000 inhabitants); an increase in the use of LED fluorescence microscopy was observed although its adoption was still moderate.
4. The incorporation of rapid diagnostic tests (RDT) increased significantly in comparison with the study performed in 2012; 19 of the 20 countries of the region used RDT, although the degree of adoption was diverse between the different countries of the region.
5. The infrastructure and equipment maintenance in some NRL were deficient for the provision of a safe work environment; additionally, a minority of NRL included a periodic tuberculin skin test (TST) and chest radiography in their occupational health programs;
6. The majority of the NRL (15 laboratories) indicated that they carried out second line drug susceptibility testing (SL-DST); although both the proportion method in Lowenstein Jensen and the systems with automated liquid media have been validated for the determination of sl-DST, commercial systems in liquid media are currently recommended as gold standard; these systems were only available in 6 NRL; considering the deficiencies of infrastructure and biological safety equipment observed in this study in several NRL, it is necessary that the technological strengthening plans include the improvement of the building and biosafety conditions;
7. In some countries, guidelines for classical techniques and new tools were outdated or absent. The development of regional guidelines

para acelerar este proceso sería recomendable apoyar a los LNR, llevando a cabo capacitación básica y avanzada sobre sistema de gestión de calidad;

9. Las metodologías y los criterios para la evaluación externa de la calidad de las algunas pruebas diagnósticas tradicionales y nuevas eran muy dispares entre los países o estaban ausentes, lo que evidencia la necesidad de normalizar estos procedimientos a nivel regional;

10. Sólo 5 LNR indicaron que poseían un plan de investigaciones, lo que evidencia la necesidad de fortalecer los planes de investigación de las redes de laboratorios con la finalidad de que sean capaces de dar respuesta a interrogantes fundamentales que permitan mejorar el uso y rendimiento de las pruebas diagnósticas;

11. El acceso a la información sobre la vigilancia de la farmacorresistencia fue limitado en la región; sólo 10 países contaban con información en casos nuevos, mientras que 9 LNR remitieron información en casos antes tratados, lo que evidencia la necesidad de fortalecer y estandarizar los sistemas de información de las RNLTB e integrar los datos de estos sistemas con el resto de los sistemas de vigilancia de la TB.

would be an important input for the updating and development of national manuals;

8. Most of the NRL were carrying out quality management activities necessary to achieve accreditation; to accelerate this process it would be advisable to support the NRL, carrying out basic and advanced training on quality management system;

9. The methodologies and criteria for the external quality assessment of some traditional and new diagnostic tests were very different among the countries or were absent, which demonstrates the need to standardize these procedures at the regional level;

10. Only 5 NRL indicated that they had a research plan, which reveals the need to strengthen the research plans of the laboratory networks in order to be able to answer fundamental questions that allow improving the use and performance of the diagnostic tests;

11. Access to information on drug resistance surveillance (DRS) was limited in the region; only 10 countries had information on DRS in new cases, while 9 NRL sent information in previously treated cases, which shows the need to strengthen and standardize the information systems of the NTBLN and to integrate the data of these systems with the rest of the TB surveillance systems.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCTION

La obtención y el análisis de la información de las actividades llevadas a cabo por las Redes Nacionales de Laboratorios de Tuberculosis (RNLTB) permiten conocer sus fortalezas y debilidades y comprobar si los recursos son suficientes para responder a las necesidades de diagnóstico y vigilancia en el marco de las acciones de control de los Programas de Tuberculosis (TB). Los resultados de estos análisis constituyen un insumo fundamental para la planificación de actividades futuras.

En el año 2007, el programa de TB de la región de las Américas llevó a cabo un estudio sobre las RNLTB de 19 países, con el fin de determinar si la organización y funcionamiento de los laboratorios se adaptaban a las necesidades de detección de casos de los Programas Nacionales de TB (PNTB) en el período 2005-2006. En ese momento, la densidad de los laboratorios que realizaban baciloscopia (BK) se encontraba en el nivel o por encima del recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la mayoría de los países se empleaban métodos de cultivo clásicos en medios sólidos a base de huevo, mayoritariamente Lowenstein Jensen (LJ). Los métodos con sistemas de detección precoz en medios líquidos se empleaban en pocos países, generalmente en los Laboratorios de Referencia Nacional (LRN) que concentraban la mayoría de los pacientes inmunocomprometidos, en los que el uso de métodos diagnósticos rápidos y sensibles constituye una prioridad. Se evidenció además, que había una adecuada integración entre las RNLTB y los PNTB de los distintos países.

En el año 2012, la creciente innovación tecnológica derivó en la realización de un nuevo análisis situacional con el fin de identificar necesidades y brechas de acceso al diagnóstico de calidad, que

Obtaining and analyzing the information on the activities carried out by the National Tuberculosis Laboratory Networks (NTBLN) allows us to know their strengths and weaknesses and to verify if the resources are sufficient to respond to the diagnostic and surveillance needs in the framework of the control actions of the Tuberculosis (TB) Programs. The results of these analyzes constitute a fundamental input for the planning of future activities.

In 2007, the TB program of the Americas region carried out a study on NTBLN from 19 countries, in order to determine if the organization and operation of the laboratories were adapted to the needs of detection of cases of the National TB Programs (NTP) in the period 2005-2006. At that time, the density of laboratories that performed smear microscopy (SM) was at or above the level recommended by the World Health Organization (WHO). In most countries, classical culture methods were used in solid egg-based medium, mostly Lowenstein Jensen (LJ). Culture methods with early detection systems in liquid medium were used in a few countries, usually in the National Reference Laboratories (NRL) that concentrated the majority of immune compromised patients, in which the use of rapid and sensitive diagnostic methods is a priority. It was also evident that there was an adequate integration between the NTBLN and the NTP of the different countries.

In 2012, the growing technological innovation led to the realization of a new situational analysis in order to identify needs and gaps in access to quality diagnosis, which served as the basis for the development of a strengthening plan. Due to the strong impulse that had been given from the TB

sirvieran de base para el desarrollo de un plan de fortalecimiento. Debido al fuerte impulso que se había dado desde el programa de TB de la región a la expansión del uso del cultivo, se observó un importante aumento en el número de laboratorios que realizaban cultivos. Además, se evidenció un considerable incremento del acceso a métodos de cultivo líquidos automatizados acompañado por el empleo de métodos de identificación rápida del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB). La incorporación de la metodología molecular de ensayos con sondas en tiras (LPA), para la detección rápida molecular de multirresistencia, era aún modesta en la región. Sólo 11 de los 19 países participantes contaban con acceso de pruebas a medicamentos de segunda línea.

Desde la realización de este estudio en 2011, la OMS ha producido recomendaciones y actualizado las indicaciones del uso de varias pruebas diagnósticas, específicamente las pruebas rápidas moleculares (como el Xpert MTB/RIF -y su nueva versión Xpert MTB/RIF ultra- y la amplificación isotérmica mediada por bucle, el TB-LAMP), las pruebas de ensayo en tiras para la determinación de la sensibilidad a fármacos de primera (FL-LPA de las siglas en inglés "First Line-Line Probe Assays") y segunda línea (SL-LPA de las siglas en inglés "second line-Line Probe Assays") y un ensayo de inmunocromatografía lateral para la detección del antígeno lipoarabinomano (LF-LAM) en orina de pacientes con inmunodeficiencia severa. Además, en la recientemente adoptada estrategia de la OMS "Fin a la TB", se destaca que, para el cumplimiento de las metas de reducción de muertes e incidencia de TB, es de primordial importancia la adopción de pruebas rápidas que permitan un diagnóstico temprano de la TB y acceso universal a las pruebas de sensibilidad (PS) a fármacos antituberculosis.

Por lo tanto, los PNTB necesitan priorizar el desarrollo de redes de laboratorios de TB que utilicen métodos modernos de diagnóstico con sistemas de referencia eficientes, uso de procedimientos operativos estándares (POE), apropiado aseguramiento de calidad, adecuada bioseguridad y recursos humanos suficientes. En este documento se describen los resultados de la realización de un nuevo estudio sobre la situación de la estructura y organización de las RNLTB de las Américas, constituyéndose así en un elemento básico para el desarrollo de planes de fortalecimiento de las redes.

program in the region to the expansion of the use of the culture, there was an important increase in the number of laboratories that carried out cultures. In addition, there was a considerable increase in access to automated liquid culture methods accompanied by the use of rapid identification methods of the *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC). The incorporation of the molecular methodology of Line probe assays (LPA), for the rapid molecular detection of multidrug resistant TB, was still modest in the region. Only 11 of the 19 participating countries had access to drug susceptibility testing for second-line drugs.

Since the realization of this study in 2011, WHO has produced recommendations and updated the indications for the use of various diagnostic tests, specifically the rapid molecular tests (such as the Xpert MTB/RIF -and its new version Xpert MTB/RIF ultra- and loop-mediated isothermal amplification, TB-LAMP), LPA for the determination of susceptibility to first-line drugs (FL-LPA of the acronym in English "First Line-Line Probe Assays") and second line drugs (SL-LPA of the abbreviations in English "second line- Line Probe Assays ") and a lateral immunochromatography assay for the detection of lipoarabinomannan antigen (LF-LAM) in urine of patients with severe immunodeficiency. In addition, in the recently adopted WHO strategy "End TB", it is emphasized that, in order to meet the goals of reducing deaths and incidence of TB, is of paramount importance the adoption of rapid tests that allow early diagnosis and universal access to drug susceptibility testing (DST).

Therefore, the NTP need to prioritize the development of networks of TB laboratories that use modern diagnostic methods with efficient reference systems, use of standard operating procedures (SOP), appropriate quality assurance, adequate biosafety and sufficient human resources. This document describes the results of the realization of a new study on the situation of the structure and organization of the NTBLN of the Americas, thus becoming a basic element for the development of plans to strengthen the networks.

OBJETIVOS

OBJECTIVES

Objetivo General

Evaluar la estructura, organización y funcionamiento de los laboratorios de las RNLTB de 20 países de América Latina: Argentina, Belice, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.

Objetivos específicos

- Obtener información actualizada acerca de la disponibilidad de servicios de laboratorio de TB y de la organización de las redes que los vinculan.
- Conocer la capacidad técnica de los LRN, incluyendo las características de las instalaciones y medidas de bioseguridad.
- Determinar el tipo y utilidad de las pruebas que se ejecutan en las RNLTB.
- Conocer el nivel de desarrollo de las actividades de sostén de la red (normalización, capacitación, investigación, gestión de calidad, información, fuentes de financiamiento).
- Conocer el grado de integración entre los responsables de los LRN/RNLTB y la gerencia de los PNTB.
- Identificar las barreras que dificultan la implementación de las nuevas técnicas que aceleran la identificación de casos y la determinación de resistencia a fármacos antituberculosos.

General Objective

Evaluate the structure, organization and operation of the laboratories of the NTBLN of 20 countries in Latin America: Argentina, Belize, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Honduras, Mexico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Dominican Republic, Uruguay and Venezuela.

Specific objectives

- Obtain updated information about the availability of TB laboratory services and the organization of the networks that link them.
- Know the technical capacity of the RNL, including the characteristics of the facilities and biosafety measures.
- Determine the type and usefulness of the tests that are executed in the NTBLN.
- Know the level of development of the activities of support of the network (standardization, training, research, quality management, information, sources of financing).
- Know the degree of integration between those responsible for the NRL / NTBLN and the management of the NTP.
- Identify the barriers that hinder the implementation of new techniques that accelerate the identification of cases and the determination of resistance to antituberculosis drugs.

METODOLOGÍA

METHODOLOGY

Se realizó un estudio de corte transversal. La población objetivo fueron los laboratorios que integran las RNLTB de 20 países de América Latina: Argentina, Belice, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.

Si bien el estudio se llevó a cabo en 2017, las preguntas relacionadas con las condiciones, las prácticas y las técnicas de laboratorio hacen referencia al período 2016.

Para recolectar la información se llevó adelante una encuesta consistente en un cuestionario estructurado que se envió a los responsables de los LRN de TB de todos los países. El cuestionario enviado al responsable del LRN de Guyana fue traducido al inglés.

This is a cross-sectional study. The target population was the laboratories that integrate the NTBLN of 20 countries in Latin America: Argentina, Belize, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Honduras, Mexico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Dominican Republic, Uruguay and Venezuela.

Although the study was carried out in 2017, the questions related to conditions, practices and laboratory techniques refer to the 2016 period.

To collect the information, a survey was carried out consisting of a structured questionnaire sent to those responsible for the NTBLN of all countries. The questionnaire sent to the head of the Guyana NRL was translated into English.

Se incluyeron preguntas sobre los siguientes aspectos:

Questions on the following aspects were included:

- a) Organización básica de la Red y número de laboratorios de los distintos niveles.
- b) Estudios microbiológicos desarrollados en la RNLTB:
 - Baciloscopia (BK), cultivo de micobacterias y técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (comerciales y caseras): descripción del tipo de pruebas diagnósticas realizadas por los laboratorios sobre muestras biológicas.
 - Oferta de servicios de identificación de especie (tipo de metodología y número de servicios que ofrecen la prueba) y de determinación de sensibilidad a medicamentos de primera y segunda línea (tipo de metodología, número de servicios que ofrecen la prueba). Vigilancia de la resistencia a fármacos antituberculosos.

- a) Basic organization of the Network and number of laboratories of the different levels.
- b) Microbiological studies developed in the NTBLN:
 - Smear microscopy (SM), mycobacterial culture and nucleic acid amplification techniques (commercial and home-brew tests): description of the type of diagnostic tests performed by laboratories on biological specimens.
 - Offer of species identification services (type of methodology and number of services offering the test) and determination of susceptibility to first and second line drugs (type of methodology, number of services offering the test). Surveillance of resistance to anti-tuberculosis drugs.
- c) Degree of coordination between those responsible for the NRL / NTBLN and the management of the

c) Grado de coordinación entre los responsables de los LRN/RNLTB y la gerencia del PNTB.

d) LRN: Oferta de estudios microbiológicos y actividades de capacitación (incluyendo visitas técnicas). Gestión de calidad y bioseguridad.

e) Actividades del LRN/Coordinación de la RNLTB para el sostén de la red de laboratorios:

- planificación,
- financiamiento de la RNLTB
- sistema de información,
- plan de investigaciones de la RNLTB
- capacitación (incluyendo visitas técnicas)

f) Evaluación externa de calidad. Metodologías aplicadas y cobertura del programa de evaluación de la calidad de BK, cultivos, medios de cultivo, PS, Xpert MTB/RIF y LPA.

g) Innovación tecnológica. Principales barreras que han limitado la implementación de las pruebas recomendadas por OMS para acelerar y precisar diagnóstico de TB.

El sistema conteniendo el cuestionario estuvo disponible en forma online y fue alojado en un hosting privado para asegurar la integridad y disponibilidad de los datos en todo momento. Contó con un diseño responsivo lo cual permitió adaptar la apariencia del formulario al dispositivo que se utilizaba (PC, notebooks, tablets, smartphones, entre otros), otorgando de esta manera, mayor flexibilidad en el llenado de la encuesta. Con respecto al acceso, se realizó por medio de un enlace que se envió por correo electrónico. El usuario recibió una clave única que le permitió ingresar, guardar el avance y continuar en otra oportunidad si así lo deseaba.

Cuando se presentaron respuestas difíciles de interpretar o fue necesario solicitar información adicional, se contactó nuevamente a los responsables de las respectivas RNLTB para aclarar las dudas y/o enviar la información necesaria.

Para el cálculo de las tasas y proporciones basadas en estimaciones de población, se utilizaron los números proporcionados por los responsables de cada país. Cuando el informante del país no reportó el dato de población, éste se obtuvo de las páginas web de los gobiernos respectivos.

Para el análisis de la información se calcularon indicadores proporcionados automáticamente por la base de datos de la encuesta. Dado que no todos

NTP.

d) NRL: Offer of microbiological studies and training activities (including technical visits). Quality management and biosafety.

e) Activities of the NRL / Coordination of the NTBLN for the support of the laboratory network:

- planning,
- financing of the NTBLN
- information system,
- research plan of the NTBLN
- training (including technical visits)

f) External quality assessment. Methodologies and coverage of the SM, cultures, culture medium, DST, Xpert MTB/RIF and LPA quality assessment programs

g) Technological innovation. Main barriers that have limited the implementation of the tests recommended by WHO to accelerate and precise TB diagnosis.

The system containing the questionnaire was available online and was hosted in a private hosting to ensure the integrity and availability of the data at all times. It had a responsive design which allowed to adapt the appearance of the form to the device that was used (PC, notebooks, tablets, smartphones, among others), granting in this way, greater flexibility in filling out the survey. With respect to access, it was made through a link that was sent by email. The user received a unique password that allowed him to enter, save the progress and continue at another time if he wished.

When answers were difficult to interpret or it was necessary to request additional information, the responsible persons of the respective NTBLN were contacted again to clarify the doubts and / or send the necessary information.

For the calculation of rates and proportions based on population estimates, the numbers provided by those responsible for each country were used. When the country's informant did not report the population data, it was obtained from the web pages of the respective governments.

For the analysis of the information, indicators provided automatically by the survey database were calculated. Since not all countries presented the complete information, the denominator of the indicators was variable. The results of 2016 were compared with those of 2011 only in the cases in

los países presentaron la información completa, el denominador de los indicadores fue variable. Los resultados de 2016 se compararon con los de 2011 sólo en los casos en que las diferencias resultaron notables. Esto se fundamenta en que las muestras de países no fueron las mismas. En 2011 participó Brasil, pero no lo hizo en 2016; Belice y Guyana se incorporaron en el estudio de 2016, pero no lo habían hecho en 2011.

which the differences were notable. This is based on the fact that the samples from countries were not the same. In 2011, Brazil participated, but did not do so in 2016; Belize and Guyana were incorporated into the 2016 study, but they had not done so in 2011.

RESULTADOS

RESULTS

Organización Básica de las Redes de Laboratorio de TB.

En general, las redes de laboratorios de TB se organizan en una estructura piramidal compuesta por:

- un gran número de laboratorios periféricos, llamados laboratorios locales, accesibles para los pacientes y la mayoría de los individuos sospechosos de tener TB que ofrecen una gama de pruebas diagnósticas básicas, incluida la microscopía y en algunos casos Xpert MTB / RIF. Las muestras de los pacientes pueden llegar al laboratorio local tanto porque los sintomáticos respiratorios (SR) se dirigen por sí mismos a estos servicios o porque sus muestras son derivadas desde puestos de salud recolectores. Estos laboratorios derivan muestras a laboratorios de nivel intermedio para la realización de pruebas de mayor complejidad;
- un número moderado de laboratorios intermedios, generalmente ubicados en centros medianos de población y centros de salud; realizan todas las funciones de un laboratorio local, y además efectúan pruebas de mayor complejidad técnica, generalmente sobre muestras biológicas, como cultivo y LPA para la detección directa de mutaciones para la resistencia a isoniazida (H) y rifampicina (R). Refieren cultivos positivos al laboratorio de referencia apropiado para las PS a los fármacos antituberculosis e identificación de especie micobacteriana. También realizan actividades para el sostenimiento de la red de

Basic Organization of TB Laboratory Networks.

In general, TB laboratory networks are organized in a pyramidal structure composed of:

- a large number of peripheral laboratories, called local laboratories, accessible to patients and most individuals suspected of having TB who offer a range of basic diagnostic tests, including microscopy and in some cases Xpert MTB / RIF. Patient samples can reach the local laboratory both because the symptomatic respiratory (SR)/TB suspects (TS) are directed by themselves to these services or because their specimens are derived from health posts collectors. These laboratories refer specimens to intermediate level laboratories for more complex tests;
- a moderate number of intermediate laboratories, generally located in medium-sized population centers and health centers; perform all the functions of a local laboratory, and also perform tests of greater technical complexity, usually on biological samples, such as culture and LPA for the direct detection of mutations for resistance to isoniazid (H) and rifampicin (R). They refer positive cultures to the appropriate reference laboratory for DST and identification of mycobacterial species. They also carry out activities to support the network of regional laboratories, such as, training of local

laboratorios regional, como, entrenamiento de los microscopistas del nivel local, supervisión al personal de nivel periférico en microscopía y uso del Xpert MTB/RIF, preparación y distribución de reactivos para microscopía a laboratorios periféricos, visitas de asistencia técnica, entre otras.

- y un único laboratorio central a nivel provincial, estatal o nacional. En países grandes pueden ser varios laboratorios centrales.

Cada nivel tiene requisitos específicos para la infraestructura y bioseguridad que se definen por las diversas actividades y métodos de diagnóstico que se realizan.

En el presente estudio, la mayoría de las redes de la región estaban estructuradas con los tres niveles básicos de laboratorio: central, intermedio y local. Un país no envió información sobre los laboratorios locales y dos no disponían de laboratorios intermedios.

level microscopists, supervision of peripheral personnel on microscopy and use of the Xpert MTB / RIF, preparation and distribution of reagents for microscopy to peripheral laboratories, technical assistance visits, among others.

- and a single central laboratory at the provincial, state or national level. In large countries, there may be several central laboratories.

Each level has specific requirements for infrastructure and biosafety defined by the various activities and diagnostic methods that are carried out.

In the present study, most of the networks in the region were structured with the three basic laboratory levels: central, intermediate and local. One country did not send information on local laboratories and two did not have intermediate laboratories.

En la Tabla 1 se presentan las actividades desarrolladas por los laboratorios de nivel intermedio correspondientes a 18 RNLTB de la Región.

Table 1 shows the activities developed by the intermediate level laboratories corresponding to 18 NTBLN of the Region.

Tabla1. Actividades desarrolladas por los laboratorios intermedios. Redes de Laboratorio dev Tuberculosis. Región de las Américas, 2016.

Table 1. Activities developed by the intermediate laboratories. Laboratory Networks Tuberculosis. Region of the Americas, 2016.

Actividad Activity	Número de países (N=18) (*) Number of countries (N=18) (*)
Técnicas de mayor complejidad Techniques of greater complexity	15 (83%)
Evaluación externa de la calidad External quality assessment	14 (78%)
Capacitación (incluyendo visitas técnicas) Training (including technical visits)	13 (72%)
Suministro de reactivos e insumos Supply of reagents and supplies	8 (44%)

(*) Uruguay y El Salvador indicaron que carecen de laboratorios intermedios

(*)Uruguay and El Salvador indicated that they lack intermediate laboratories

Como puede verse en la tabla, en la mayoría de los países, los laboratorios intermedios tienen funciones ligadas a la realización de técnicas de mayor complejidad, evaluación externa de calidad y capacitación (incluyendo visitas técnicas).

As can be seen in the table, in most countries, intermediate laboratories have functions linked to the implementation of more complex techniques, external quality assessment and training (including technical visits).

En la Tabla 2 se presenta el número de laboratorios locales e intermedios por millón de habitantes y el número promedio de laboratorios locales por cada laboratorio intermedio.

Table 2 shows the number of local and intermediate laboratories per million inhabitants and the average number of local laboratories for each intermediate laboratory.

Tabla 2. Estructura de las Redes de Laboratorio de Tuberculosis. Región de las Américas, 2016.

Table 2. Structure of the Tuberculosis Laboratory Networks. Region of the Americas, 2016.

País Country	Población Population	Nº Lab. Intermedios Nº Intermediates Lab.	Nº Lab. Intermedios / 1.000.000 hab Nº Intermediates Lab./ 1'000'000 pop	Nº Lab. Locales Nº. Local Lab	Nº Lab. Locales / 1.000.000 hab Nº Local Lab. / 1'000,000 pop	Nº promedio de lab. locales/ lab. Intermedio Nº average of local lab./ intermediate lab
Argentina	43.590.368	26	0,6	699	16,0	27
Belice	370.000	2	5,4	2	5,4	1
Bolivia	10.589.450	9	0,8	NI	N/A	NA
Chile	18.001.964	29	1,6	165	9,2	6
Colombia	48.202.616	33	0,7	2.534	52,6	77
Costa Rica	4.850.000	30	6,2	79	16,3	3
Cuba	11.239.114	49	4,4	409	36,4	8
Ecuador	16.528.730	18	1,1	278	16,8	15
El Salvador	6.146.000	0	0,0	212	34,5	NA
Guatemala	16.580.000	15	0,9	287	17,3	19
Guyana	735.900	8	10,9	20	27,2	3
Honduras	8.600.000	47	5,5	159	18,5	3
México	119938.473	37	0,3	741	6,2	20
Nicaragua	6.150.000	4	0,7	239	38,9	60
Panamá	4.037.043	17	4,2	45	11,1	3
Paraguay	6.775.786	18	2,7	137	20,2	8
Perú	31.488.625	78	2,5	1.595	50,7	20
Rep. Dominicana	10.075.045	43	4,3	179	17,8	4
Uruguay	3.454.701	0	0,0	20	5,8	NA
Venezuela	31.028.637	11	0,4	1.304	42,0	119
Total	398.382.452	474	1,2	9.104	22,9	19

NA Not applicable

En las redes con tres niveles de organización, se observó un promedio de 19 laboratorios locales por cada laboratorio intermedio (rango 1-119). Este valor medio es superior al obtenido en el estudio de 2011, sin embargo, continúa siendo adecuado para una buena atención. Por otro lado, hay que considerar que la estructura de algunas de las redes muestra que los laboratorios intermedios podrían tener a su cargo un elevado número de laboratorios locales, aumentándose las dificultades para la realización de algunas actividades fundamentales para sostener el adecuado funcionamiento de la red, como las visitas técnicas y la evaluación del desempeño de los laboratorios mediante la relectura de láminas.

Respecto a la inclusión de laboratorios pertenecientes a otras organizaciones no estatales y de la seguridad social integrados a la RNLTB (laboratorios universitarios, de las fuerzas de seguridad, privados entre otros), 8 países reportaron que sus redes incluían laboratorios locales; mientras que 4 países informaron disponer de laboratorios intermedios; en todos los países la proporción de laboratorios pertenecientes a estas

In networks with three levels of organization, an average of 19 local laboratories was observed for each intermediate laboratory (range 1-119). This average value is higher than that obtained in the 2011 study, however, it continues to be adequate for good care. On the other hand, it must be considered that the structure of some of the networks shows that intermediate laboratories could be responsible for a large number of local laboratories, increasing the difficulties for carrying out some fundamental activities to sustain the proper functioning of the network, as the technical visits and the evaluation of the performance of the laboratories by rereading slides.

Regarding the inclusion of laboratories belonging to other non-state organizations and the social security integrated to the NTBLN (university laboratories, private security forces, among others), 8 countries reported that their networks included local laboratories; while 4 countries reported having intermediate laboratories; in all countries, the proportion of laboratories belonging to these

dependencias/subsistemas era muy minoritaria en relación al resto de los subsistemas (< al 15%).

dependencies / subsystems was very minor in relation to the rest of the subsystems (<15%).

Gestión de las Redes de Laboratorios

Management of Laboratory Networks

Coordinación entre las RNLTB y los PNTB

Coordination between the NTBLN and the NTP

Los servicios de laboratorio de TB generalmente se gestionan desde un LRN de TB o una coordinación de redes de laboratorio de TB que pueden o no estar bajo dependencia del PNTB. Cuando las redes se gestionan separadamente de los PNTB, la coordinación entre ambas entidades es esencial para garantizar que las prioridades y estrategias del PNTB se reflejen en las actividades de las Redes y viceversa.

The TB laboratory services are usually managed from a NTBLN or a coordination of TB laboratory networks that may or may not be dependent on the NTP. When networks are managed separately from the NTP, coordination between the two entities is essential to ensure that the priorities and strategies of the NTP are reflected in the activities of the networks and vice versa.

Las actividades realizadas conjuntamente con el Programa se detallan en la Tabla 3. Se observa, con respecto a 2011, una ligera disminución en la proporción de países cuyas RNLTB elaboran conjuntamente con los PNTB los planes nacionales de TB (18/19 en 2011; 16/20 en 2016).

The activities carried out jointly with the Program are detailed in Table 3. It is observed, with respect to 2011, a slight decrease in the proportion of countries whose NTBLN are preparing, together with the NTP, the national TB plans (18/19 in 2011; 16/20 in 2016).

Tabla 3. Actividades conjuntas de los PNTB y las RNLTB. Región de las Américas, 2016.
Table 3. Joint activities of the NTP and the NTBLN. Region of the Americas, 2016.

Actividad Activity	Número de países (N=20) Number of countries (N=20)
Participación en comités técnicos asesores del PNTB Participation in advisory technical committees of the NTP	18 (90%)
Elaboración del plan nacional contra la TB Preparation of the TB national plan	16 (80%)
Evaluación de las actividades del PNTB Evaluation of the activities of the NTP	15 (75%)

Sistemas de Información de la RNLTB

Information Systems of the NTBLN

De las 20 RNLTB, sólo 3 poseían un sistema de información electrónico. Sin embargo, a pesar que la mayoría de los sistemas de información estaban basados en modelos de registros “en papel” (en contraposición a los electrónicos), 10 de estas redes poseían sistemas de información que formaban parte de los del ministerio de salud, es decir que los datos recolectados por este sistema contribuían a dar especificidad a la vigilancia de la enfermedad, y otras dos, indicaron que aunque el sistema de información de la red no estaba inmerso en el sistema de vigilancia nacional, era posible que se transmitieran datos de un sistema a otro.

Of the 20 NTBLN, only 3 had an electronic information system. However, despite the fact that most information systems were based on "paper" (as opposed to electronic) record models, 10 of these networks had information systems that were part of those of the ministry of health; indicating that the data collected by this system contributed to give specificity to the surveillance of the disease; Two other NTBLN, indicated that although the network information system was not immersed in the national surveillance system, it was possible to transmit data of one system to another.

Fuentes de Financiamiento

En relación al origen de los fondos para las actividades de la RNLTB, pudo evidenciarse que en 14 /19 países más del 75% del presupuesto era financiado por fondos genuinos del tesoro nacional. El Fondo Mundial financiaba a las redes de 12 países; en 8 de éstos ese aporte representaba 20% o menos del presupuesto de la red, mientras que en 4 era del 50% o más. Por tanto, claramente la principal fuente de financiamiento de las RNLTB regionales fueron fondos propios de los gobiernos, lo que, en principio, permitiría dar sustentabilidad a los proyectos en marcha.

Actividades Técnicas de las RNLTB

La capacidad de un país para brindar acceso al diagnóstico bacteriológico de la TB, estuvo basada durante muchos años en indicadores que describían el número de centros de microscopía por cada 100.000 habitantes y el número de laboratorios de cultivo y de PS por cada millón o 5 millones de habitantes, respectivamente. Con la expansión de las pruebas rápidas moleculares, la disponibilidad de laboratorios de microscopía, cultivo y PS requiere ser recalculada, siendo necesario para este cálculo considerar distintos parámetros, como el grado de implantación de estas nuevas herramientas, la epidemiología de la TB, la tasa de multirresistencia y la coinfección con VIH. En este estudio, como veremos más adelante, se observó que aún cuando regionalmente existe un fuerte impulso para la adopción de pruebas rápidas, la mayor parte de los pacientes sospechosos y de los casos de TB continúan siendo evaluados y diagnosticados por métodos tradicionales. Por este motivo, en este informe se presentan los indicadores de disponibilidad de las técnicas diagnósticas clásicas, con el propósito de proveer transitoriamente una herramienta para evaluar la accesibilidad al diagnóstico bacteriológico de la TB.

Sources of Financing

In relation to the origin of the funds for the activities of the NTBLN, it could be seen that more than 75% of the budget was financed by genuine national treasury funds in 14/19 countries. The Global Fund financed the networks of 12 countries; in 8 of these, that contribution represented 20% or less of the network's budget, while in 4 it was 50% or more. Therefore, clearly the main source of financing of the regional NTBLN were own funds of the governments, which, in principle, would allow to give sustainability to the ongoing projects.

Technical Activities of the NRLTB

The ability of a country to provide access to the bacteriological diagnosis of TB was based for many years on indicators that described the number of microscopy centers per 100,000 inhabitants and the number of culture laboratories and DST for each million or 5 million of inhabitants, respectively. With the expansion of molecular rapid tests, the availability



of microscopy, culture and DST laboratories needs to be recalculated, being necessary for this calculation to consider different parameters, such as the degree of implementation of these new tools, the epidemiology of TB, the rate of

multidrug-resistant TB and co-infection with HIV. In this study, as we will see later, it was observed that even though regionally there is a strong impulse for the adoption of rapid tests, most of the TB suspect patients and cases of TB continue to be evaluated and diagnosed by traditional methods. For this reason, this report presents the availability indicators of the classic diagnostic techniques, with the purpose of temporarily providing a tool to assess the accessibility to the bacteriological diagnosis of TB.

Laboratorios que realizan BK y cultivo

El promedio de laboratorios de BK/100.000 habitantes supera la antigua recomendación de disponer de 1 laboratorio de BK/100.000 habitantes; sólo un país no alcanzaba dicha meta (Tabla 4; Gráfico 1).

La OMS recomienda reemplazar la microscopía de fluorescencia convencional por microscopía LED y que esta última represente una alternativa a la microscopía convencional de Ziehl Neelsen, priorizando los laboratorios de alta carga de trabajo y previo establecimiento de un programa de entrenamiento y validación local del método durante su introducción. En todos los países se utilizaba la técnica de Ziehl Neelsen, mientras que en 4 países también se empleaba fluorescencia convencional y en 7 países fluorescencia con lámpara LED. Respecto del estudio de 2011 se observa un incremento en el porcentaje de países que utilizan fluorescencia con lámpara LED, de 21% en 2011 al 35% en 2016.

El promedio de laboratorios se encuentra por encima de la meta de 1 laboratorio de cultivo/1.000.000 habitantes; 6 países no alcanzaban dicha meta, al igual que en 2011. Sin embargo, en varios de esos países está en expansión la tecnología Xpert MTB/RIF (Tabla 4, Gráfico 2).

Laboratories that perform Smear microscopy and culture

The average of laboratories of SM/100,000 inhabitants exceeds the old recommendation of having 1 laboratory of SM/100,000 inhabitants; only one country did not reach this goal (Table 4, Figure 1).

The WHO recommends replacing conventional fluorescence microscopy with LED fluorescence microscopy; also, it endorses that the LED Fluorescence microscopy may represent an alternative to conventional microscopy by Ziehl Neelsen, prioritizing laboratories with a high workload and prior establishment of a training program and local validation of the method during its introduction. The Ziehl Neelsen technique was used in all countries, while conventional fluorescence was also used in 4 countries whereas LED Fluorescence microscopy was adopted in 7 countries. Regarding the 2011 study. The percentage of countries that uses LED Fluorescence microscopy increased from 21% in 2011 to 35% in 2016.

The average number of laboratories is above the target of 1 culture laboratory/1,000,000 inhabitants; 6 countries did not reach this goal, as in 2011. However, Xpert MTB/RIF technology is expanding in several of these countries (Table 4, Figure 2).

Tabla 4. Laboratorios de baciloscopia y cultivo. Redes Nacionales de Laboratorios de Tuberculosis. Región de las Américas, 2016.

Table 4. Smear microscopy and culture laboratories. National Networks of Tuberculosis Laboratories. Region of the Americas, 2016.

País Country	Laboratorios BK SM Laboratories	Laboratorios BK / 100.000 SM Laboratories / 100,000	Laboratorios Cultivo Culture Laboratories	Laboratorios Cultivo / 1.000.000 Culture Laboratories / 1'000,000
Argentina	735	1,7	151	3,5
Belize	7	1,9	0	0,0
Bolivia	560	5,3	60	5,7
Chile	194	1,1	39	2,2
Colombia	2534	5,3	210	4,4
Costa Rica	206	4,2	20	4,1
Cuba	459	4,1	50	4,4
Ecuador	278	1,7	23	1,4
El Salvador	203	3,3	27	4,4
Guatemala	271	1,6	15	0,9
Guyana	40	5,4	2	2,7
Honduras	205	2,4	11	1,3
México	1416	1,2	56	0,5
Nicaragua	214	3,5	5	0,8
Panamá	80	2,0	12	3,0
Paraguay	137	2,0	14	2,1
Perú	1593	5,1	70	2,2
Rep. Dominicana	233	2,3	14	1,4
Uruguay	21	0,6	3	0,9
Venezuela	348	1,1	16	0,5
Promedio	487	2,8	39,9	2,3

Gráfico 1. Densidad de laboratorios de baciloscopia. Región de las Américas, 2016.
Figure 1. Density of smear labs. Region of the Americas, 2016.

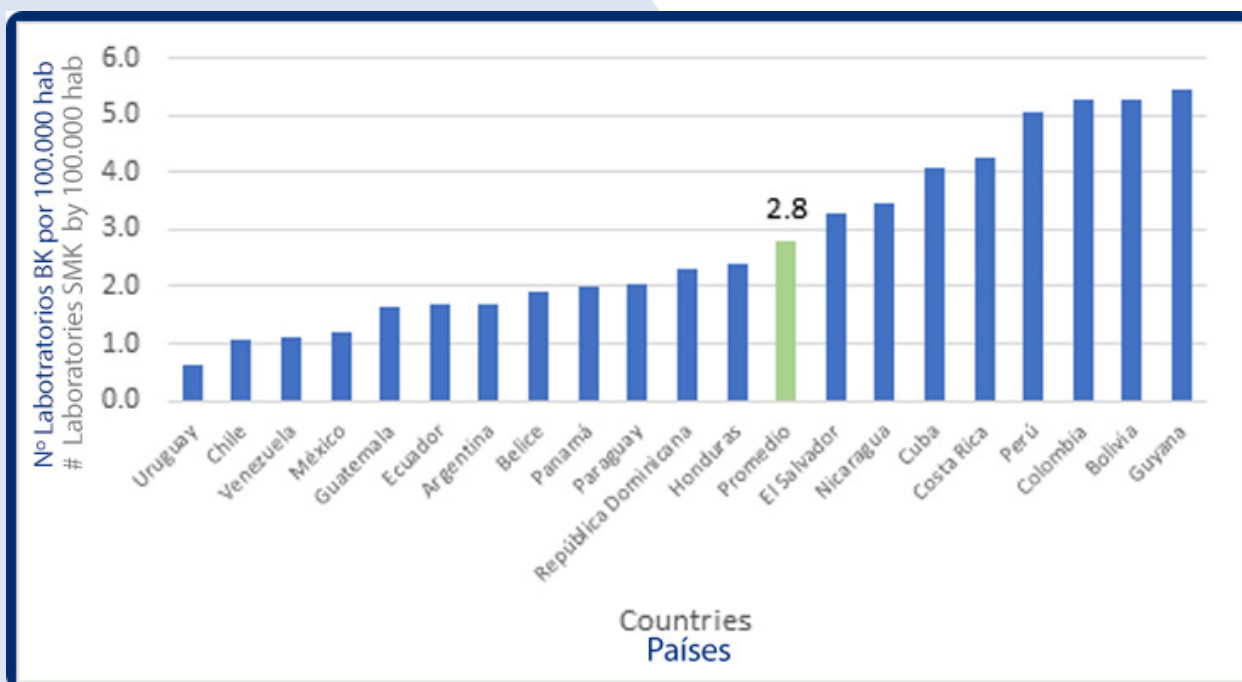
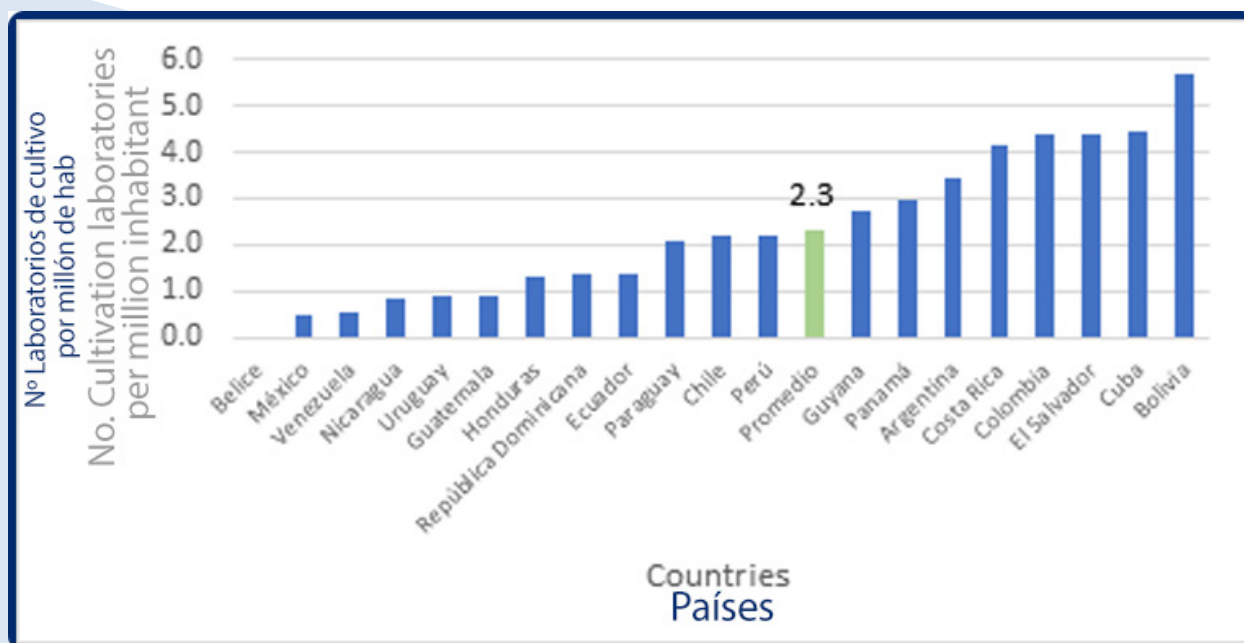


Gráfico 2. Densidad de laboratorios de cultivo. Región de las Américas, 2016.

Figure 2. Density of culture laboratories. Region of the Americas, 2016.



En la Tabla 5 se presentan los métodos y/o medios empleados para cultivos. Respecto de 2011, se mantuvo la proporción de países que utilizaban medio Lowenstein Jensen (LJ), incrementándose el uso de métodos automatizados (47% en 2011 a 75% en 2016). Se observó una disminución en la utilización de medio Stonebrink (47% en 2011 a 33% en 2016). En el 62% de los países se utilizaba el método Kudoh en medio Ogawa, observándose una variación en el porcentaje de laboratorios que lo empleaban dentro de cada país, con un rango entre 12%-94%.

Table 5 shows the methods and / or media used for culture. With respect to 2011, the proportion of countries that used Lowenstein Jensen medium (LJ) was maintained, increasing the use of automated methods (47% in 2011 to 75% in 2016). There was a decrease in the use of Stonebrink medium (47% in 2011 to 33% in 2016). In 62% of the countries, the Kudoh method was used on the Ogawa medium, observing a variation in the percentage of laboratories that used it within each country, with a range between 12% -94%.

Tabla 5. Método y/o medio de cultivo empleados por las RNLTB. Región de las Américas, 2016.

Table 5. Method and/or culture medium used by the NTBLN. Region of the Americas, 2016.

Método y/o medio Method and/or medium	Países (nº) Countries (nº)
Lowenstein Jensen	18
Lowenstein Jensen	
BACTEC Mgit 960/320	12
BACTEC Mgit 960/320	
Ogawa acidificado (Método de Kudoh)	10
Acidified Ogawa(Kudoh method)	
Stonebrink	5
Stonebrink	
Middlebrook7H10/11	4
Middlebrook7H10/11	
Mgit Manual	2
Manual Mgit	
MB BACT	2
MB BACT	

Disponibilidad y utilización de los sistemas Xpert MTB/RIF

En la tabla 6 se muestra el número de laboratorios que contaban con la prueba Xpert MTB/RIF, el número de módulos disponibles y la proporción de los casos nuevos y recaídas diagnosticados por pruebas rápidas en 2016 en cada uno de los países participantes del estudio. Como puede verse, el porcentaje de casos nuevos y recaídas identificados por Xpert MTB/RIF osciló entre 0 y 24%, con una mediana de 10,5%. Utilizando la información disponible, se estimó el número de pruebas que podrían ser realizadas con los módulos disponibles en 2016, asumiendo que cada uno puede procesar 3 muestras diarias en una jornada de 8 horas (capacidad estimada por módulo de alrededor de 750 muestras/anuales). Este valor fue comparado con el número de pruebas realizadas por este método en cada uno de los países en 2016, observándose que, por un lado, una proporción importante de RNLTB aún no cuentan con sistemas de información que permitan recabar este dato y, por otro, que en aquellos países con información disponible, la cantidad de pruebas realizadas fue inferior a la capacidad de los equipos.

Availability and use of Xpert MTB / RIF systems

Table 6 shows the number of laboratories that had the Xpert MTB/RIF test, the number of available modules and the proportion of new and relapsed cases diagnosed by rapid tests in 2016 in each of the countries participating in the study. As it can be seen, the percentage of new cases and relapses identified by Xpert MTB/RIF ranged between 0 and 24%, with a median of 10.5%. Using the available information, the number of tests that could be carried out with the modules available in 2016 was estimated, assuming that each one can process 3 daily specimens in an 8-hour day (estimated capacity per module of around 750 specimens/year). This value was compared with the number of tests performed by this method in each of the countries in 2016, observing that, on the one hand, a significant proportion of NTBLN still do not have an information system that allow to collect this data and, on the other hand, that in those countries with available information, the number of tests performed was less than the capacity of the devices.

Tabla 6. Disponibilidad y utilización de los sistemas Xpert MTB/RIF en las RNLTB, Región de las Américas, 2016.

Table 6. Availability and use of the Xpert MTB/RIF systems in the NTBLN, Region of the Americas, 2016.

País Country	N° Lab con Xpert MTB/RIF N° Lab with Xpert MTB/RIF	N° módulo N° modules	% casos nuevos y recaídas identificados por Xpert MTB/RIF % new cases and relapses identified by Xpert MTB/RIF	N° muestras procesadas por Xpert MTB/RIF N° specimens processed by Xpert MTB/RIF	Capacidad anual de sistemas disponibles (2) Annual capacity of available devices (2)	% utilización Xpert MTB/RIF % utilization Xpert MTB/RIF
Argentina	1	2	SI	70	1500	4,7%
Belice	2	2	19%	153	1500	10,2%
Bolivia	5	24	SI	SI	18000	NA
Chile	4	4	1%	606	3000	20,2%
Colombia	33	134	9%	SI	100500	NA
Costa Rica	5	10	SI	SI	7500	NA
Cuba	1	3	7%	231	2250	10,3%
Ecuador	6	28	SI	SI	21000	NA
El Salvador	7	55	12%(1)	SI	41250	NA
Guatemala	12	42	11%	SI	31500	NA
Guyana	1	4	10%(1)	960	3000	32,0%
Honduras	3	12	SI	SI	9000	NA
México	49	196 (3)	3%(1)	SI	147000	NA
Nicaragua	4	16	23%	2060	12000	17,2%
Panamá	4	19	24%	1871	14250	13,1%
Paraguay	2	8	21%(1)	SI	6000	NA
Perú	0	0	NA	NA	0	NA
Rep. Dominicana	1	4	SI	SI	3000	NA
Uruguay	5	20 (3)	0,0%	0	15000	0,0%
Venezuela	2	8	SI	SI	6000	NA

SI Sin información

(1) Valores obtenidos del sitio web <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>

(2) N° de muestras anuales que pueden procesarse con cada módulo, considerando que cada modulo puede procesar 3 muestras diarias, durante una jornada de 8 horas (alrededor de 750 muestras anuales)

(3) Estimados considerando 4 módulos/equipo

Yes No information

(1) Values obtained from the website <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>

(2) N° of annual specimens that can be processed with each module, considering that each module can process 3 specimens a day, during a day of 8 hours (around 750 specimens per year)

(3) Estimates considering 4 modules/equipment

Laboratorios de Identificación de micobacterias

La identificación de complejo *Mycobacterium tuberculosis* a partir de aislamientos puede ser realizada mediante pruebas bioquímicas clásicas y/o metodologías rápidas como la inmunocromatografía lateral (ICL) o pruebas moleculares.

Con excepción de Bolivia que no envió información, en todos los países había al menos un laboratorio que realizaba identificación de complejo *M. tuberculosis* (CMTB), en 17 países utilizaban ICL y de estos, 10 además identificaban *M. bovis* por pruebas bioquímicas o moleculares. De los 19 países con información, 13 realizaban la identificación de micobacterias ambientales. En el Gráfico 3 se presenta el número de laboratorios que realizaban identificación de CMTB y el número que realizaba el método de ICL.

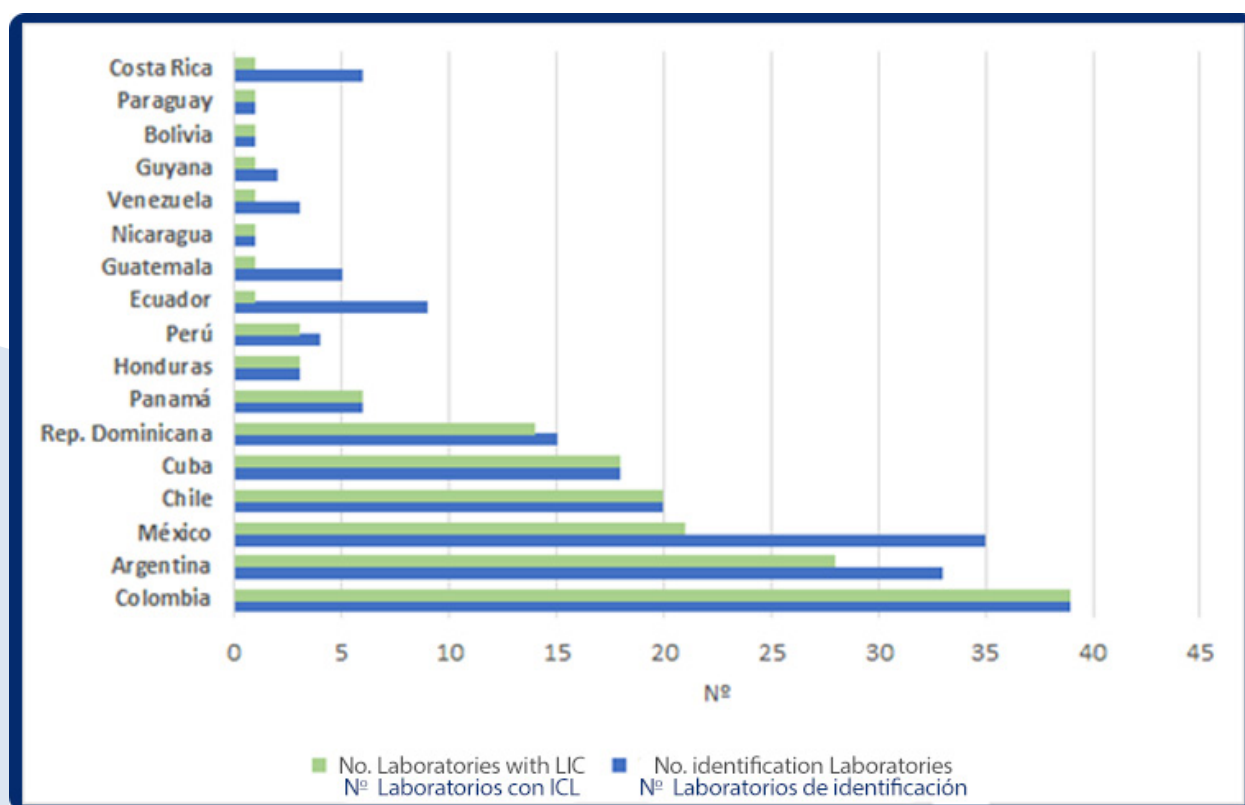
Mycobacteria Identification Laboratories

The identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex from isolates can be done by classical biochemical tests and/or rapid methodologies such as lateral flow immunochromatography (LIC) or molecular tests.

With the exception of Bolivia that did not send information, in all the countries there was at least one laboratory that performed identification of *M. tuberculosis* complex (MTBC); LIC was used in 17 countries and of these, 10 also identified *M. bovis* by biochemical or molecular tests. Of the 19 countries with information, 13 performed the identification of non-tuberculous mycobacteria. Figure 3 shows the number of laboratories that performed MTBC identification and the number that performing the LIC method.

Gráfico 3. Laboratorios que realizan identificación de complejo *M. tuberculosis* e inmunocromatografía lateral.
Región de las Américas, 2016.

Figure 3. Laboratories that perform *M. tuberculosis* complex identification and lateral flow immunochromatography.
Region of the Americas, 2016.



Capacidad de las RNLTB para identificar los casos de TB debida a *M. bovis*

La TB zoonótica es una forma de TB humana causada principalmente por una especie que pertenece al complejo *M. tuberculosis*, el *M. bovis*. El microorganismo está adaptado al ganado bovino como huésped, en el que causa la denominada TB bovina, pero también causa TB en otras especies animales, algunas de ellas salvajes. La enfermedad producida por *M. bovis* en humanos es virtualmente indistinguible de la causada por *M. tuberculosis*, tanto clínica como histológicamente. La diferenciación entre *M. bovis* y *M. tuberculosis* se basa, inicialmente, en las características del cultivo y en morfología de la colonia, así como en el crecimiento muy lento (se pueden requerir hasta 60 días para observar su desarrollo en medios sólidos a base de huevo) y disgónico de *M. bovis*. El crecimiento en medio LJ, rico en glicerol como fuente de carbono, es pobre. En cambio, cuando se utilizan medios con presencia de piruvato como fuente de carbono (medio de Stonebrink), su desarrollo se ve favorecido. El medio BACTEC Mgit no contiene glicerol, por lo que favorece

Capacity of the NTBLN to identify TB cases due to *M. bovis*

Zoonotic TB is a form of human TB caused mainly by a species that belongs to the *M. tuberculosis* complex, *M. bovis*. The organism is adapted to cattle as a host, in which it causes the so-called bovine TB, but also causes TB in other animal species, some of which are wild animals. The disease produced by *M. bovis* in humans is virtually indistinguishable from that caused by *M. tuberculosis*, both clinically and histologically.

The differentiation between *M. bovis* and *M. tuberculosis* is based, initially, on the characteristics of the culture and the morphology of the colony, as well as on the very slow (it may take up to 60 days to observe colony growth on egg solid medium) and dysgonic growth of *M. bovis*. Growth in LJ medium, rich in glycerol as a carbon source, is poor. On the other hand, when using medium with the presence of pyruvate as a carbon source (Stonebrink medium), its development is favored. The BACTEC Mgit medium does not contain glycerol, which favors the

el crecimiento de *M. bovis*.

Todos los países con acceso a cultivo (19/20), a excepción de Perú tenían normado un tiempo de incubación de 8 semanas para los medios de cultivo sólidos, que en principio es suficiente para el aislamiento del *M. bovis*. Sin embargo, sólo 5/18 países que respondieron a este ítem (Argentina, El Salvador, México, Paraguay y Venezuela) indicaron que disponían de medio de cultivo sólido a base de huevo con el agregado de piruvato como fuente de carbono; estos medios no estaban disponibles en todos los laboratorios de los países, siendo globalmente el porcentaje de los servicios con acceso a medios con agregado de piruvato del 13,8% (rango 3,7% El Salvador a 50% en México).

De los restantes 13 que respondieron al cuestionario, 11 indicaron que sus redes disponían de medios líquidos o sólidos semisintéticos con el agregado de enriquecimientos, en los que es posible el aislamiento del *M. bovis*. Sin embargo, estos medios no estaban disponibles en todos los laboratorios de las redes, sino en el 15,8% de ellos (rango: 2% en Cuba a 91,7% en Panamá) y más aún, generalmente por cuestiones económicas, dentro de los laboratorios, estos medios enriquecidos solo se emplean para algunas muestras de pacientes.

En los restantes dos (Honduras y Nicaragua), no se contaba con medios que pudieran favorecer el aislamiento de esta bacteria.

Además, del total de 16 países que tenían capacidad para aislar *M. bovis* a partir de muestras clínicas, sólo 10 contaban con metodologías para identificar *M. bovis* dentro del complejo tuberculosis (6 de ellos por métodos moleculares) siendo el LRN el único servicio dotado de este tipo de herramientas en la mayoría de los países. Siete de los 10 LRN que contaban con métodos para identificar *M. bovis*, procesaban muestras por cultivo y se les pidió que informaran el porcentaje de positividad de *M. bovis* respecto de *M. tuberculosis*. En 4 no se identificaron aislamientos durante 2016, mientras que en los otros 3 el porcentaje de *M. bovis* relativo a *M. tuberculosis* fue menor al 1%.

Laboratorios que realizan Pruebas de Sensibilidad (PS) a Fármacos antituberculosos.

Los adelantos tecnológicos recientes en materia de medios diagnósticos de laboratorio han ampliado la lista de métodos de PS recomendados por la OMS;

M. bovis growth.

All countries with access to culture (19/20), with the exception of Peru, had an incubation period of 8 weeks for solid culture medium, which in principle is sufficient for the isolation of *M. bovis*. However, only 5/18 countries that responded to this item (Argentina, El Salvador, Mexico, Paraguay and Venezuela) indicated that they had solid egg-based culture medium with the addition of pyruvate as a carbon source; these culture media were not available in all the laboratories of the countries, being globally the percentage of services with access to medium with added pyruvate of 13.8% (range, from 3.7% El Salvador to 50% in Mexico).

Of the remaining 13 respondents to the questionnaire, 11 indicated that their networks had liquid or semi-synthetic solid medium with the addition of enrichment, in which the isolation of *M. bovis* is possible. However, this culture medium was not available in all the laboratories of the networks, but in 15.8% of them (range: 2% in Cuba to 91.7% in Panama) and even more, generally, for economic reasons, these enriched media are only used for some patient specimens.

In the remaining two (Honduras and Nicaragua), there was no culture medium that could favor the isolation of this bacterium.

In addition, of the total 16 countries that had the capacity to isolate *M. bovis* from clinical specimens, only 10 had methodologies to identify *M. bovis* within the *M. tuberculosis* complex (6 of them by molecular methods); in most of these countries, the NRL was the only service endowed of this type of tools. Seven of the 10 NRL that had methods to identify *M. bovis*, processed specimens by culture and were asked to report the percentage of positivity of *M. bovis* with respect to *M. tuberculosis*. In 4 countries, no *M. bovis* isolate was identified during 2016, while in the other 3 the percentage of *M. bovis* relative to *M. tuberculosis* was less than 1%.

Laboratories that perform DST.

Recent technological advances in laboratory diagnostics have expanded the list of DST recommended by WHO; these new methods can significantly shorten the time between detection of TB and the diagnosis of drug resistance. After a

estos nuevos métodos pueden acortar de manera considerable el tiempo entre la detección de la TB y el diagnóstico de la farmacorresistencia. Después de una evaluación exhaustiva, la OMS respaldó algunas pruebas nuevas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) que permitirán una mayor cobertura de la identificación de la resistencia a fármacos antituberculosis (al menos a R, uno de los fármacos pilares del tratamiento de la TB y cuya resistencia se considera predictora de multirresistencia) y de la vigilancia de la farmacorresistencia, pues se pueden aplicar en los países que no cuentan con los medios de realizar los métodos a partir del cultivo.

El número de laboratorios que realizaban PS cada 5.000.000 de habitantes era 3,6. Se observó un incremento respecto a 2011, año en el que había 0,8 laboratorios/5.000.000 de habitantes (Tabla 6). Si no se consideran Belice y Guyana que no participaron del estudio anterior, el promedio es 3/5.000.000 de habitantes, valor que continúa siendo muy superior al de 2011; este aumento en la densidad de laboratorios que ofrecen PS se dio fundamentalmente a expensas de un incremento en el N° de laboratorios que realizan PS por métodos genotípicos.

En la tabla 7 se observan los métodos y/o medios de PS a fármacos antituberculosis disponibles en la Región. En relación a la incorporación del BACTEC Mgit 960/320, 12 países disponían de esta tecnología, 4 más que en 2011 (3, si no se cuenta Guyana que no participó del estudio de 2011). También se observó un aumento en el número de países que utilizaban equipos Xpert MTB/RIF con relación a 2011 (4 en 2011; 19 en 2017). En relación a los estudios de resistencia entre casos nuevos 6/13 países realizaron los últimos estudios después de 2010, o sea dentro de los últimos 6 años; mientras que, entre los casos antes tratados, 4/12 países lo hicieron en ese período.

thorough evaluation, WHO endorsed some new nucleic acid amplification (NAA) tests that will allow greater coverage of the identification of resistance to anti-tuberculosis drugs (at least to R, one of the pillars of TB treatment, and whose resistance is considered a predictor of multidrug resistant TB) and of the drug resistance surveillance, since they can be applied in countries that do not have the media to carry out DST based on culture.

The number of laboratories performing DST per 5,000,000 inhabitants was 3.6. An increase of this value was observed with respect to 2011, in which there were 0.8 laboratories/5,000,000 inhabitants (Table 6). If Belize and Guyana (countries that did not participated in the previous study) were excluded from this analysis, the average is 3/5,000,000 inhabitants, a value that continues to be much higher than in 2011; this increase in the density of laboratories offering DST was mainly due to an increase in the number of laboratories that perform this technique by genotypic methods.

Table 7 shows the methods and/or media for DST available in the Region. In relation to the incorporation of BACTEC Mgit 960/320, 12 countries had this technology, 4 more than in 2011 (3, if Guyana is not counted considering that this country did not participate in the 2011 study). There was also an increase in the number of countries that used Xpert MTB / RIF in relation to 2011 (4 in 2011, 19 in 2017).

In relation to surveys on the prevalence of anti-TB drug resistance among new cases, 6/13 countries carried out the latest studies after 2010, that is, within the last 6 years; while, among the cases previously treated, 4/12 countries did so in that period.

Tabla 7. Laboratorios que realizan Pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosis.
Región de las Américas, 2016.

Table 7. Laboratories that perform drug susceptibility testing to anti-tuberculosis drugs.
Region of the Americas, 2016.

País Country	Labs. que realizan PS (N°) Labs. that perform DST (N°)	Labs./ 5.000.000 hab. Labs. / 5,000,000 Hab.	Labs. BACTEC Mgit 960/320 (N°) Labs. BACTEC MGIT 960/320 (N°)	Labs. LPAS (N°) Labs. LPAS (N°)	PS a fármacos anti TB (N°) DST to anti TB drugs (N°)
Argentina	18	4,1	10	3	3200
Belice	2	54,1	0	0	23
Bolivia	S/I	S/I	S/I	0	1917
Chile	5	2,8	1	1	1531
Colombia	50	10,4	5	19	5500
Costa Rica	1	2,1	1	0	360
Cuba	1	0,9	0	1	427
Ecuador	9	5,4	1	0	1000
El Salvador	1	1,6	0	0	700
Guatemala	4	2,4	2	3	0
Guyana	2	27,2	1	1	0
Honduras	1	1,2	0	0	256
México	26	2,2	3	3	1186
Nicaragua	1	1,6	0	0	24
Panamá	2	5,0	1	1	677
Paraguay	1	1,5	0	0	363
Perú	14	4,4	3	4	32960
Rep. Dominicana	3	3,0	3	0	974
Uruguay	1	2,9	1	1	600
Venezuela	1	0,3	0	0	487
Total	143	3,6	32	37	52185

Tabla 8. Medio y/o Métodos de Pruebas de Sensibilidad a medicamentos antituberculosis.
Región de las Américas, 2016.

Table 8. Media and / or Methods of drug susceptibility testing. Region of the Americas, 2016.

Medio y/o método Medium and / or method	N° Países N° Countries
Proporciones en LJ Proportion Method in LJ	18
Xpert MTB/RIF Xpert MTB/RIF	12
Proporciones en BACTEC MGIT 960/320) Proportion Method in BACTEC MGIT 960/320	10
LPAS LPAS	5
Agar Middebrook 7H10/11 Agar Middebrook 7H10/11	6

Vigilancia de Resistencia

Un sistema de vigilancia basado en las pruebas rutinarias de sensibilidad a los medicamentos de todos los casos de TB puede suministrar información continua sobre las características de la farmacoresistencia en los diferentes grupos de pacientes y por consiguiente será capaz de evidenciar las tendencias temporales e identificar brotes localizados. El pilar 1 de estrategia

Surveillance of drug Resistance

A surveillance system based on routine DST of all TB cases can provide continuous information on the characteristics of drug resistance in different groups of patients and will therefore be able to show temporal trends and identify localized outbreaks. The pillar 1 of the strategy "End of TB" establishes as one of its basic components "universal access to

“Fin de la TB” establece como uno de sus componentes básicos “al acceso universal a las pruebas de sensibilidad a los medicamentos”, estableciéndose como meta para el año 2020 que el 100% de los casos notificados confirmados bacteriológicamente deberán tener PS al menos a Rifampicina.

La proporción de PS a fármacos antituberculosis realizada a los casos nuevos confirmados bacteriológicamente fue baja (19%); en ellos el porcentaje de MR/RR alcanzó al 0,6%; entre los casos con antecedentes de tratamiento previo la proporción de pacientes con PS fue 43,5%, resultando un porcentaje de casos MR/RR del 10%.

En los gráficos 4 y 5 se puede observar que sólo 10 países contaban con información relativa a la vigilancia de la resistencia en casos nuevos, y 9 en casos antes tratados.

DST”, establishing as a goal for the year 2020 that 100% of notified bacteriologically confirmed cases should have DST at least for Rifampicin.

The proportion of new bacteriologically confirmed cases with DST in was low (19%); the MDR / RR TB percentage reached 0.6%; Among the cases with previous treatment history, the proportion of patients with DST was 43.5%, resulting in a percentage of MDR / RR cases of 10%.

As shown in Figures 4 and 5, only 10 countries had information on the surveillance of resistance in new cases and 9 in previously treated cases.

Gráfico 4. Pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosis en casos nuevos con confirmación bacteriológica. Región de las Américas, 2016.

Figure 4. DST in new cases with bacteriological confirmation. Region of the Americas, 2016.

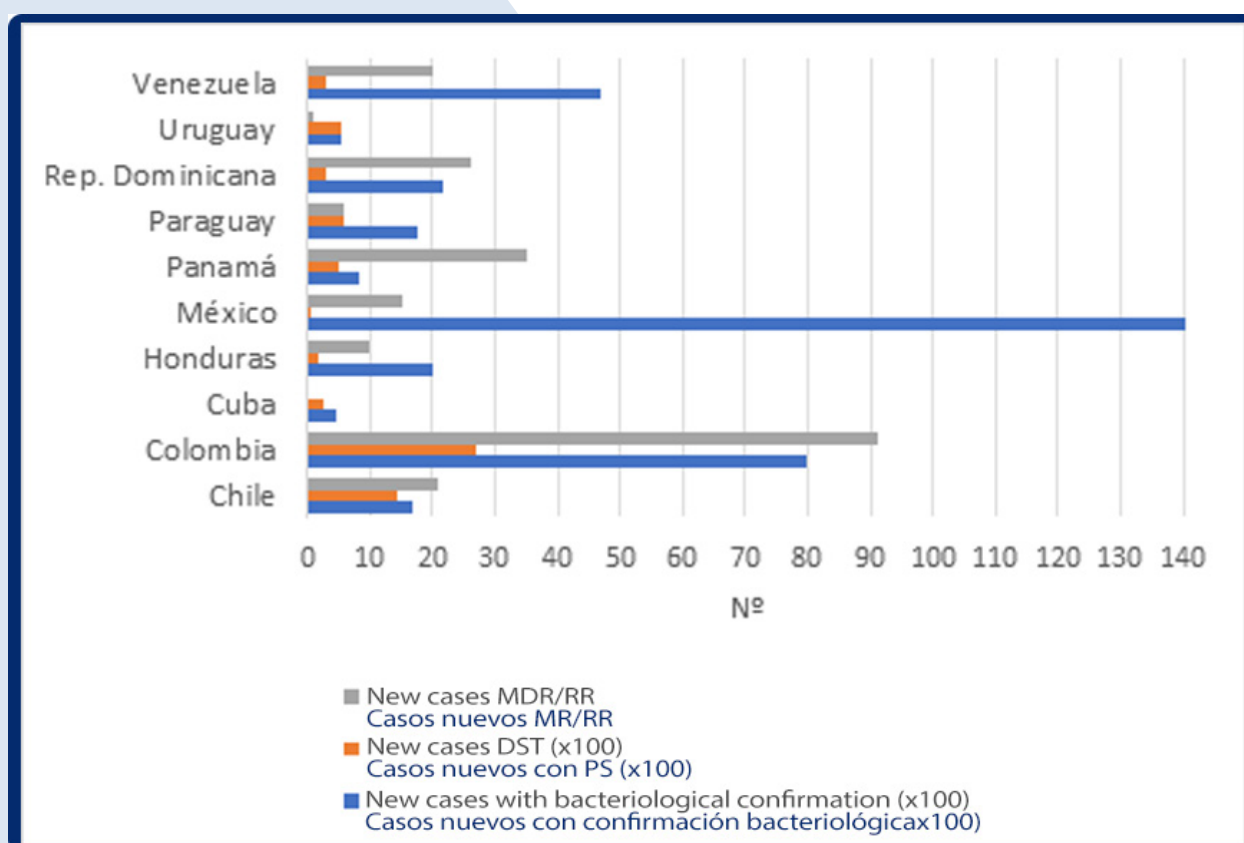
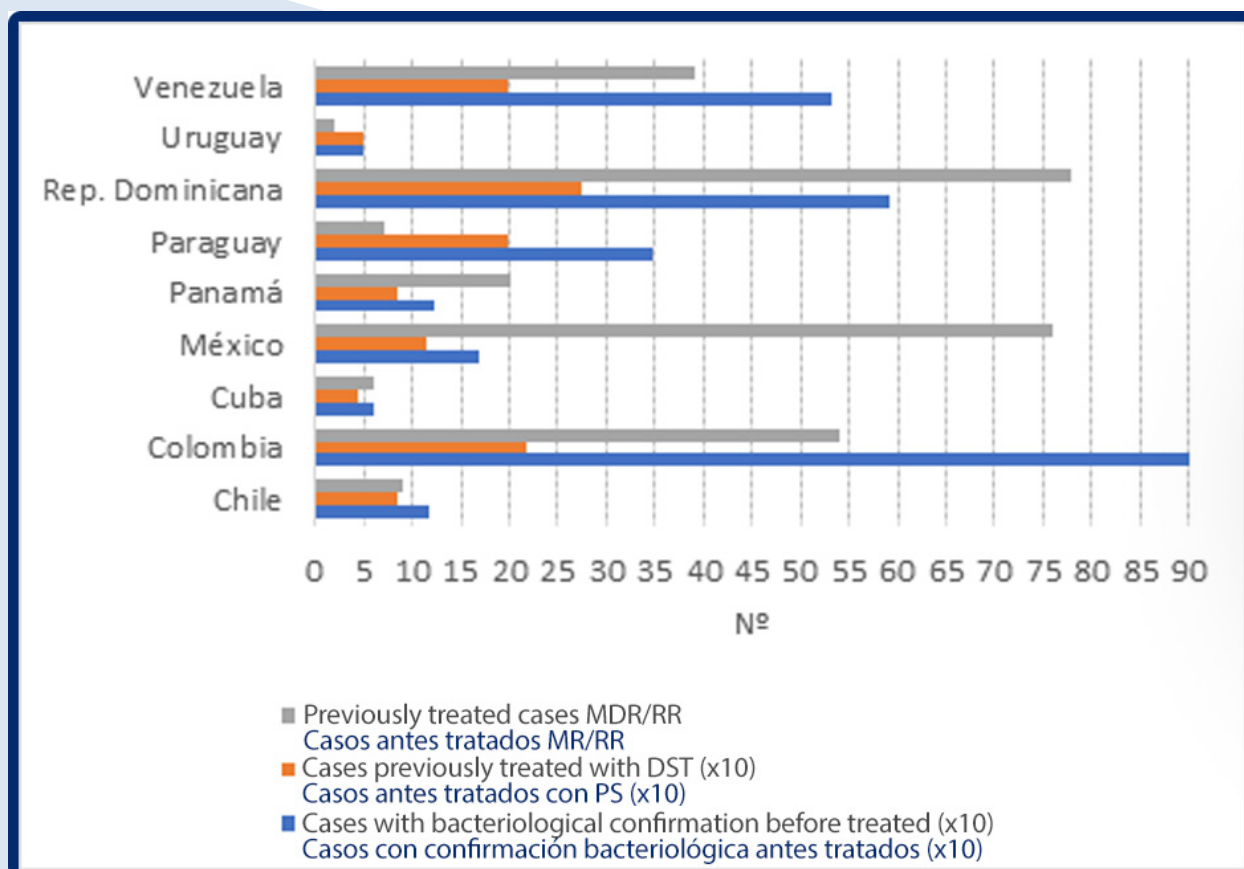


Gráfico 5. Pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosis en casos con antecedentes de tratamiento con confirmación bacteriológica. Región de las Américas, 2016.

Figure 5. DST in bacteriologically confirmed cases with a history of treatment. Region of the Americas, 2016.



Funciones y actividades en los LRN

Gestión de la calidad

Entre los aspectos claves para el desarrollo de un programa de gestión de calidad en una red de laboratorios, es de fundamental importancia contar con manuales de normas de las técnicas ofrecidas por la red, los cuales junto a los procedimientos operativos estándar (POES) dan un marco para que los procesos sean llevados a cabo correctamente por todos los servicios de la red.

Todos los países contaban con Manuales de Normas Técnicas de Baciloscopía. Sin embargo, sólo 10/19 países tenían ediciones posteriores al 2008, año en el que se editó la versión más actualizada del Manual de Diagnóstico bacteriológico por Baciloscopía para la Región de las Américas.

Uruguay, Nicaragua, México, Guatemala y Belice no contaban con Manual de Cultivo; además, casi el 50% de los países que tenían estas guías (7/15países) disponían de ediciones anteriores a la actualización realizada para región en 2008.

Functions and activities in the NRL

Quality management

One of the key aspects for the development of a quality management program in a laboratory network is to have manuals of standards of the techniques offered by the network, which together with the standard operating procedures (SOPs) give a framework so that the processes are carried out correctly by all the network services.

All countries had Smear Microscopy Technical Standards Manuals. However, only 10/19 countries had editions after 2008, the year in which the most updated version of the Bacteriologic Diagnostic Manual for Smear Microscopy for the Region of the Americas was published.

Uruguay, Nicaragua, Mexico, Guatemala and Belize did not have a Culture Manual; In addition, almost 50% of the countries that possessed these guidelines (7 / 15countries) had editions prior to the updated version for the region in 2008.

En relación a la existencia de Guías para el diagnóstico mediante Xpert MTB/RIF, sólo 6/18 países (Belice, Cuba, El Salvador, Guyana, México, Panamá) contaban con estas guías a pesar de la existencia de oferta de este método rápido molecular en 19/20 países participantes. Adicionalmente, el estudio pudo establecer que sólo 6 países contaban con Manual de Pruebas de Sensibilidad.

A excepción de un país, todos los LRN tenían POE de las técnicas o pruebas implementadas y estandarizadas, aunque solo 13 contaban con POE de bioseguridad. A excepción de Ecuador, todos los LRN tenían registros de controles internos para equipos. Además, la casi totalidad de los 19 LRN que respondieron a este ítem, indicaron que contaban con registros de control de reactivos y medios de cultivo (16 y 17 de los 19 LRN, para registros de control de reactivos y medios de cultivo, respectivamente).

La acreditación se define como un procedimiento mediante el cual un organismo independiente y autorizado otorga el reconocimiento formal de que un laboratorio es competente para realizar tareas específicas. Esto no garantiza que un determinado resultado analítico sea correcto, pero establece estándares que deben cumplirse. Dos de los 20 LRN indicaron que habían logrado la acreditación de acuerdo al estándar ISO 15189 (México y Panamá). El LRN de México había conseguido certificar procedimientos para diagnóstico, referencia y control de calidad mientras que el de Panamá, había certificado la prueba rápida de inmunocromatografía lateral para identificar el complejo *M. tuberculosis*.

Bioseguridad

Para poder cumplimentar con las funciones referenciales, los LRN deben contar con instalaciones seguras. En la tabla 9 se muestra la proporción de los LRN que contaban con un conjunto de requerimientos mínimos indispensables para asegurar adecuadas condiciones de infraestructura y bioseguridad según lo establecido en el manual de Bioseguridad para Laboratorios de TB de la OMS. Los LRN de Argentina, Chile y Perú cumplían con todas las condiciones de bioseguridad investigadas.

In relation to the existence of Guidelines for the diagnosis by Xpert MTB / RIF, only 6/18 countries (Belize, Cuba, El Salvador, Guyana, Mexico, Panama) had these guidelines despite the existence of this rapid molecular method in 19/20 participating countries. Additionally, the study was able to establish that only 6 countries had a Manual of Drug Susceptibility Testing.

With the exception of one country, all NRL had SOP of the implemented and standardized techniques and procedures, although only 13 had SOP of biosafety. With the exception of Ecuador, all the NRL had records of internal controls for equipment. In addition, almost all of the 19 NRL responding to this item indicated that they had reagent and culture medium control records (16 and 17 of the 19 NRL, for reagent and culture medium control records, respectively).

Accreditation is defined as a procedure by which an independent and authorized body assured formal recognition that a laboratory is competent to perform specific tasks. This does not guarantee that a certain analytical result is correct, but it establishes standards that must be met. Two of the 20 NRL indicated that they had achieved accreditation in accordance with ISO 15189 standard (Mexico and Panama). The NRL of Mexico had managed to certify procedures for diagnosis, reference and quality control while that of Panama, had certified the rapid test of lateral flow immunochromatography to identify the *M. tuberculosis* complex.

Biosafety

To be able to carry out the reference functions, NRL must have secure facilities. Table 9 shows the proportion of NRL that had a minimum set of requirements to ensure adequate infrastructure and biosafety conditions as established in the WHO Biosafety Manual for TB Laboratories. The NRL of Argentina, Chile and Peru fulfilled all the biosafety conditions investigated.

Tabla 9. Requerimientos de bioseguridad en los LRN, Región de las Américas, 2016.

Table 9. Biosafety requirements in the NRL, Region of the Americas, 2016

Requerimientos de bioseguridad Biosafety requirements	Nº de LRN (N=19) (%) Nº de NRL (N=19) (%)
Autoclave en el lugar Autoclave in place	12 (63,2)
Aire direccionado y al menos 6 cambios de aire/hora Directional air flow and at least 6 air exchanges per hour	9 (47,4%)
Cabinas de bioseguridad Clase II A2 Biosafety cabinets Class II A2	17 (89,5%)
Cabinas de bioseguridad certificadas Certified biosafety cabinets	10 (52,3%)
UPS UPS	8 (42,1%)
Acceso restringido Restricted access	16 (84,2%)
Centrífuga de seguridad biológica Biological safety centrifuge	14 (73,7%)
Antecámara Antechamber	11 (57,9%)
Sector de contención separado de las actividades administrativas Containment laboratory separated from the administrative activities sector	14 (73,7%)

El objetivo de los programas de salud ocupacional es proporcionar un lugar de trabajo seguro. Para los laboratorios de TB, los programas de salud ocupacional incluyen medidas para minimizar el riesgo de exposición de los trabajadores a aerosoles infecciosos y otros materiales, asegurando que los mismos conozcan los signos y síntomas de TB y garantizando que haya disponible un diagnóstico y tratamiento médico adecuado. Las evaluaciones médicas del personal deben realizarse antes del ingreso al servicio para determinar tanto el nivel de riesgo como la línea de base de salud para cada trabajador. Se deben implementar estrategias de vigilancia de la salud para monitorear al personal de manera regular utilizando las pruebas de diagnóstico disponibles (rayos X, pruebas intradérmicas). Cuando se consultó acerca de la existencia de un control médico periódico del personal, 14 responsables de los LRN indicaron que lo tenían establecido; sin embargo sólo 7 de ellos contemplaban la realización de pruebas intradérmicas para detección de infección latente en forma anual, mientras que solamente 8 LRN incluían a la radiografía de tórax entre estos controles.

Técnicas realizadas en los Laboratorios de Referencia Nacional

En este punto, los participantes fueron consultados acerca de los métodos fenotípicos y genotípicos que empleaban en sus laboratorios para el aislamiento

The objective of occupational health programs is to provide a safe workplace. For TB laboratories, occupational health programs include measures to minimize the risk of exposure of workers to infectious aerosols, ensuring that they know about the signs and symptoms of TB and that adequate diagnosis and medical treatment is available. Personnel medical evaluations must be performed before admission to the service to determine both the level of risk and the baseline health for each worker. Health surveillance strategies should be implemented to monitor staff on a regular basis using available diagnostic tests (x-rays, intradermal tests). When NRL responsables were asked about the existence of a periodic medical control, 14 of them indicated that some kind of periodic control was established; however, only 7 of them contemplated performing intradermal tests for the detection of latent infection on an annual basis, while only 8 NRL included a chest radiograph.

Techniques performed in the National Reference Laboratories

At this point, participants were asked about the phenotypic and genotypic methods they used in their laboratories for the isolation of mycobacteria, the identification of mycobacterial species and determination of susceptibility to anti tuberculosis drugs. In particular, the availability of the

de micobacterias, la identificación de especie micobacteriana y determinación de la susceptibilidad a fármacos antituberculosis. En especial, la disponibilidad de las metodologías recomendadas a partir de 2007 por la OMS para acelerar el diagnóstico y la determinación de resistencia se presenta en la Tabla 10 y el Gráfico 6.

methodologies recommended since 2007 by WHO to accelerate the diagnosis and determination of resistance is presented in Table 10 and Figure 6.

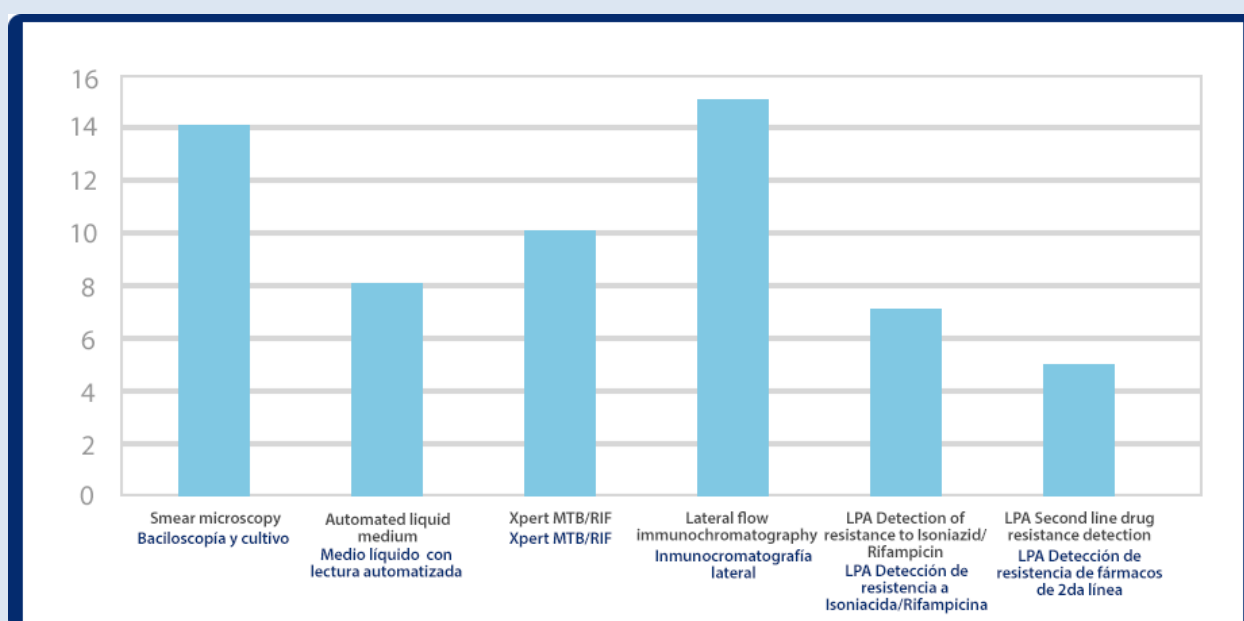


Tabla 10. Metodologías empleadas para el diagnóstico y determinación de susceptibilidad en 20 LRN. Región de las Américas, 2016.
Table 10. Methodologies used for the diagnosis and determination of drug susceptibility in 20 NRL. Region of the Americas, 2016.

	Bacilosco- pi a y cultivo Smear microscopy and culture	Medios líquidos con lectura automatizada Automated Liquid medium	Xpert MTB/RIF Xpert MTB/RIF	Inmunocro-matografía lateral Lateral flow immunochromatography	LPAs detección de resistencia a Isoniacida/Rifampicina LPAs for Detection of resistance to Isoniazide / Rifampicin	LPAs detección de resistencia de fármacos de 2da línea LPAs for 2nd line drug susceptibility detection
Argentina		Yes		Yes		
Belice			Yes			
Bolivia	Yes			Yes		
Chile		Yes		Yes	Yes	Yes
Colombia		Yes		Yes	Yes	Yes
Costa Rica	Yes	Yes		Yes		
Cuba	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ecuador	Yes	Yes				
El Salvador	Yes		Yes			
Guatemala	Yes		Yes	Yes	Yes	
Guyana	Yes		Yes	Yes		Yes
Honduras	Yes		Yes	Yes		
México		Yes		Yes		
Nicaragua	Yes		Yes			
Panamá	Yes			Yes	Yes	
Paraguay	Yes		Yes	Yes		
Perú				Yes	Yes	
Rep. Dominicana	Yes			Yes		
Uruguay	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes
Venezuela	Yes		Yes	Yes		

Gráfico 6. Metodologías empleadas para el diagnóstico, identificación de especie y determinación de susceptibilidad en 20 LRN. Región de las Américas, 2016.

Figure 6. Methodologies used for diagnosis, species identification and determination of drug susceptibility in 20 NRL. Region of the Americas, 2016.



Detección de *M. tuberculosis* y análisis de sensibilidad a fármacos antituberculosis en muestras clínicas

Todos los LRN, a excepción de 6, realizaban baciloscopías y cultivos.

Además 15 de los 20 laboratorios participantes contaban con métodos moleculares rápidos para identificación de *M. tuberculosis* y resistencia a Rifampicina (R) y/o Isoniacida (H) en muestras biológicas. La mayoría de estos LRN (10/15) usaban Xpert MTB/RIF, mientras que 8/15 empleaban LPA. Cuatro LRN (Guyana, Cuba, Guatemala, Uruguay) contaban con ambos sistemas. Entre los 8 LRN que empleaban LPA, 7 lo usaban para la determinación de sensibilidad a H y R, mientras que 5 lo hacían para fármacos de segunda línea. Uno de los laboratorios (Guyana), que contaba con Xpert MTB/Rif, utilizaba los sistemas LPA, sólo para la detección rápida de resistencia a medicamentos de segunda línea. Solo un LRN, utilizaba una metodología molecular para la detección de TB y resistencia a fármacos que no está entre las recomendadas por OMS. Se trata del equipo Anyplex (Seegene), que ofrece una identificación rápida de la TB y resistencia a fármacos de primera y segunda línea en muestras biológicas. Es un ensayo de PCR en dos pasos (no cerrado) lo que puede aumentar las posibilidades de contaminación cruzada en el laboratorio. Considerando que el equipo se empleaba en un país de baja carga de TB con un escaso número de pacientes MR, podría estimarse que su realización bajo buenas prácticas de laboratorio, podría ofrecer una opción alternativa para el diagnóstico de la TB sensible y resistente; sin embargo, debería analizarse con cautela las posibilidades de adoptar algunos de los sistemas recomendados por OMS que ofrecen similar rendimiento con mayores resguardos acerca de la posibilidad de contaminaciones cruzadas.

Pruebas de identificación rápida en aislamientos

La técnica de ICL era ampliamente utilizada en los LRN de la región (15 LRN) (Gráfico 6 y Tabla 10) para identificar rápidamente CMTB. Además 6 LRN empleaban métodos moleculares para la identificación rápida de especie; 3 mediante métodos de AAN caseros (Argentina, Venezuela y Uruguay), 3 (Perú, Uruguay y Costa Rica) mediante métodos comerciales de AAN (equipo Genotype AS/CM (Hain) y Anyplex (Seegene)) y un LRN realizaba secuenciamiento de genes (Chile).

Detection of *M. tuberculosis* and analysis of susceptibility to anti-tuberculosis drugs in clinical specimens

All NRL, except for 6, performed sputum smears and cultures. In addition, 15 of the 20 participating laboratories had rapid molecular methods for the identification of *M. tuberculosis* and resistance to Rifampicin (R) and / or Isoniazid (H) in biological specimens. Most of these NRL (10/15) used Xpert MTB / RIF, while 8/15 used LPA. Four NRL (Guyana, Cuba, Guatemala, Uruguay) had both systems. Among the 8 NRL that used LPA, 7 used it for the determination of susceptibility to H and R, while 5 did it for second-line drugs susceptibility testing. One of the laboratories (Guyana), that had Xpert MTB / Rif, used LPA systems, only for the rapid detection of resistance to second-line drugs. Only one NRL, used a molecular methodology for the detection of TB and resistance to drugs that is not among those recommended by WHO. This is the Anyplex equipment (Seegene), which offers a rapid identification of TB and resistance to first and second line drugs in biological specimens. It is a two-step PCR assay (not closed) which can increase the chances of cross-contamination in the laboratory. Considering that the equipment was used in a country of low TB burden with a small number of MDR patients, it could be estimated that carrying it out under good laboratory practices could offer an alternative option for the diagnosis of sensitive and resistant TB; however, the possibilities of adopting some of the systems recommended by WHO that offer similar performance with greater safeguards about the possibility of cross contamination should be analyzed with caution.

Rapid identification tests on isolations

The LIC technique was widely used in the NRL of the region (15 NRL) (Figure 6 and Table 10) to quickly identify MTBC. In addition, 6 NRL used molecular methods for the rapid identification of species; 3 by home-brew NAA tests (Argentina, Venezuela and Uruguay), 3 (Peru, Uruguay and Costa Rica) by commercial methods of NAA (Genotype AS / CM (Hain) and Anyplex (Seegene)) and one NRL performed gene sequencing (Chile).

Pruebas de sensibilidad a partir de aislamientos clínicos

Las pruebas convencionales fenotípicas para la detección de resistencia medicamentos de primera línea (al menos H y R) eran realizadas en 19/20 LRN (Belize no contaba con esta metodología), mientras que 15 países contaban con acceso a pruebas a medicamentos de segunda línea. En el gráfico 7 se observa la disponibilidad de pruebas de sensibilidad a distintos fármacos evaluados en los LRN.

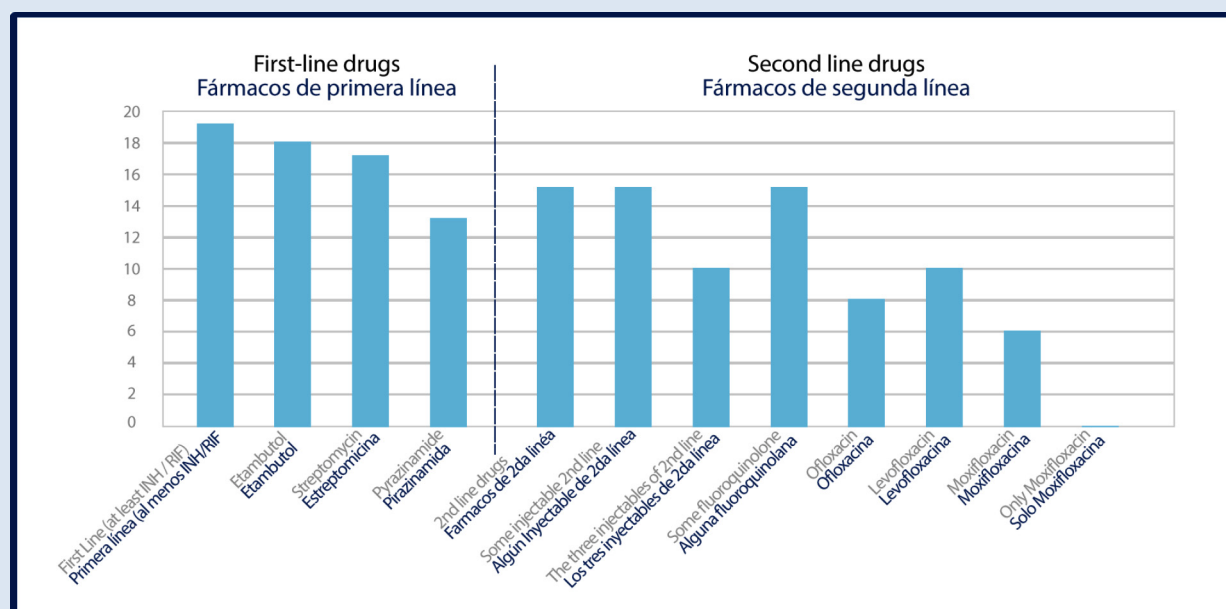
Los 15 LRN que efectuaban PS a fármacos de segunda línea, ensayaban al menos una fluoroquinolona (FQ), pero sólo 6 determinaban la sensibilidad a Moxifloxacina. De igual manera, todos los LRN ensayaban algún fármaco inyectable de segunda línea (FISL) pero solo 10 ensayaban los tres que pueden ser empleados en los esquemas para pacientes MR/RR (amicacina, kanamicina y capreomicina). Otros agentes usados en el tratamiento de pacientes MR (etionamida, linezolid y clofazimina) eran evaluados en una muy baja proporción de los laboratorios: Etionamida (5 LRN), Linezolid (2 LRN) y Clofazimina (1 LRN). Ningún laboratorio tenía implementada pruebas para evaluar de rutina la sensibilidad a delamanid y bedaquilina. Es importante mencionar, que el sistema BACTEC Mgit, para el cual han sido establecidas concentraciones críticas para la mayoría de los medicamentos que se emplean en el tratamiento de la TB MR/XDR, sólo estaba disponible en seis LRN (Argentina, Colombia, Costa Rica, Chile, México, Ecuador).

Susceptibility tests from clinical isolates

Conventional phenotypic tests for the detection of first-line drugs resistance (at least H and R) were performed in 19/20 NRL (Belize did not have this methodology), while 15 countries had access to second-line drug susceptibility testing. Figure 7 shows the availability of DST to different drugs evaluated in the NRLs.

The 15 NRL that made second line DST, tested at least one fluoroquinolone (FQ), but only 6 determined the susceptibility to Moxifloxacin. Similarly, all NRL tested at least one second line injectable drug (SLID) but only 10 tested the three that can be used in the schemes for MDR / RR patients (amikacin, kanamycin and capreomycin). Other agents used in the treatment of MDR patients (ethionamide, linezolid and clofazimine) were evaluated in a very low proportion of the laboratories: Ethionamide (5 NRL), Linezolid (2 NRL) and Clofazimine (1 NRL). No laboratory had tests in place to routinely assess susceptibility to delamanid and bedaquiline. It is important to mention that the BACTEC MGIT system, for which critical concentrations have been established for most of the medicines used in the treatment of MDR / XDR TB, was only available in 6 NRL (Argentina, Colombia, Costa Rica, Chile, Mexico, Ecuador).

Gráfico 7. Fármacos antituberculosis evaluados en los LRN. Región de las Américas, 2016.
Figure 7. Anti-tuberculosis drugs evaluated in the NRL. Region of the Americas, 2016.



Plan de Investigaciones, capacitación y visitas técnicas

La estrategia “Fin de la TB” hace un especial llamado a aumentar urgentemente las inversiones en investigación a fin de fortalecer el desarrollo, disponibilidad y amplio acceso a nuevas herramientas diagnósticas. De los 20 países participantes en este estudio, sólo 5 (25%) LRN indicaron que poseían un plan de investigaciones para la red de laboratorios. Sólo dos de ellos explicitó los fondos con los que contaba para ejecutar las líneas de acción incluidas en el plan.

Una responsabilidad principal del LRN/CNLTB es mantener y actualizar los programas de capacitación del personal, especialmente para dar formación al personal que ingresa a la red y del ya existente, cuando se decide adoptar una nueva técnica diagnóstica. A menudo, esto se lleva a cabo mediante programas de capacitación de “capacitadores”, usualmente personal de los laboratorios intermedios, de tal manera que puedan liderar la implementación y capacitación de nuevas tecnologías o métodos en toda la red. Trece de los 20 (65%) LRN indicaron que poseían planes de capacitación. De ellos, 7 (53%) realizaron actividades de capacitación que alcanzaron a casi el 100% de los laboratorios intermedios. Llama la atención, que a pesar que en 2016 se observó la existencia de un fuerte impulso a la utilización del Xpert MTB/RIF en la región solo 4/13 países mencionaron contenidos relacionados al plan de implementación de esta prueba rápida entre sus temas priorizados en el plan de capacitación, y en la mayoría sólo se menciona la capacitación técnica para la realización de la prueba.

Las visitas técnicas a los laboratorios de la red deben formar parte de los procesos de Evaluación externa de calidad (EEC) para todas las tecnologías de diagnóstico de TB. Estas visitas proporcionan motivación y apoyo para el personal de los servicios. Establecer relaciones sólidas con el personal de los laboratorios fomenta la comunicación rápida, lo que acelera la resolución de problemas, favorece el reentrenamiento y la aplicación de acciones correctivas. Así, según la información suministrada por los responsables de los LRN, en 2016, 7 LRN visitaron entre el 75-100% de los laboratorios intermedios, otros 3 realizaron visitas a entre el 25-50% de sus laboratorios intermedios, pero el 50% sólo visitaron menos del 10% de sus laboratorios intermedios (3 de ellos realizaron sólo una visita y otros tres no realizaron ninguna).

Research plan, training and technical visits

The "End of TB" strategy makes a special call to urgently increase investments in research in order to strengthen the development, availability and broad access to new diagnostic tools. Of the 20 countries participating in this study, only 5 (25%) NRL indicated that they had a research plan for the laboratory network. Only two of them made explicit the funds they had to implement the lines of action included in the plan.

A main responsibility of the NRL / CNLTB is to maintain and update the personnel training programs, especially to train the personnel that enter the network and the existing one, when it is decided to adopt a new diagnostic technique. This is often carried out through training programs of "trainers", usually staff from the intermediate laboratories, in such a way that they can lead the implementation and training of new technologies or methods throughout the network. Thirteen of the 20 (65%) NRL indicated that they had training plans. Of these, 7 (53%) carried out training activities that reached almost 100% of the intermediate laboratories. It is striking that despite the fact that in 2016 there was a strong encouragement to the use of the Xpert MTB / RIF in the region, only 4/13 countries mentioned contents related to the implementation plan for this rapid test among their prioritized topics. Furthermore, in the majority of these four countries, only the technical training for the realization of the test in the laboratory is mentioned as a matter included in the training activities. Technical visits to the network laboratories should be part of the External Quality Assessment (EQA) processes for all TB diagnostic technologies. These visits provide motivation and support for the staff of the services. Establishing solid relationships with laboratory staff fosters rapid communication, which accelerates problem resolution, promotes retraining and the application of corrective actions. Thus, according to the information provided by those responsible for the NRL, in 2016, 7 NRL visited between 75-100% of the intermediate laboratories, another 3 made visits to between 25-50% of their intermediate laboratories, but 50% only visited less than 10% of their intermediate laboratories (3 of them made only one visit and another three did not do anyone).

Aseguramiento de la calidad

El aseguramiento de la calidad es la parte del sistema de gestión destinado a brindar confianza en que una organización cumple con los requisitos de calidad. Engloba una serie de actividades que permiten a los laboratorios alcanzar y mantener altos niveles de precisión y competencia. Los elementos considerados claves de un programa de aseguramiento de la calidad son:

- Control de calidad interno
- Evaluación externa de la calidad
- Monitoreo de indicadores de desempeño
- Mejoramiento continuo

Evaluación Externa de Calidad de la Baciloscopía

El término EEC se utiliza para describir un método que permite comparar los análisis de un laboratorio con una fuente externa al laboratorio. Esta comparación puede realizarse con respecto al rendimiento de un grupo de laboratorios externos o al rendimiento de un laboratorio de referencia. La evaluación externa de la calidad técnica con que se realizan las BK puede efectuarse mediante dos metodologías:

- Relectura de láminas de rutina enviadas desde el Laboratorio Efecto al Laboratorio de Referencia: permite evaluar la calidad de la lectura cualitativa y cuantitativa, la calidad de la muestra, extendido y coloración de las láminas efectuadas en los laboratorios en su trabajo de rutina.
- Envío de láminas preparadas en el laboratorio de Referencia para su lectura en el Laboratorio Efecto: evalúa sólo la capacidad de lectura del microscopista pero no el procedimiento integral de la técnica de baciloscopía del laboratorio. Adicionalmente se pueden incorporar extendidos sin colorear para evaluar la calidad de la coloración.

Cobertura de Evaluación Externa de Calidad de la Baciloscopía

En las RNLTB de la Región, 17/20 países utilizaban, al menos una de las dos modalidades recomendadas para la evaluación externa de calidad de la baciloscopía. Diez países empleaban los dos métodos, mientras que 7 sólo la relectura de láminas.

La información del número de laboratorios evaluados en 2016 no estuvo disponible en dos de los 10 países que

Quality assurance

Quality assurance is the part of the management system intended to provide confidence that an organization meets quality requirements. It encompasses a series of activities that allow laboratories to achieve and maintain high levels of precision and competence. The elements considered key to a quality assurance program are:

- Internal quality control
- External quality assessment
- Monitoring of performance indicators
- Continuous improvement

External quality assessment of smear microscopy

The term EQA is used to describe a method that allows to compare the analyzes of a laboratory with an external source to the laboratory. This comparison can be made with respect to the performance of a group of external laboratories or the performance of a reference laboratory. The external assessment of the smear microscopy technical quality can be carried out using two methodologies:

- Rereading of routine smear microscopy sent from the local Laboratory to the Reference Laboratory: This method allows to evaluate the quality of reading, the quality of the specimen used to prepare the smear, the characteristics of the smear preparation and staining in their routine working of the peripheral laboratories.
- Sending prepared smear microscopy in the Reference laboratory for reading in the Local Laboratory: This method evaluates only the reading ability of the microscopist but not the integral procedure of the smear microscopy technique. Additionally, uncolored smears can be incorporated to evaluate the quality of the stain.

Coverage of the External evaluation of Smear microscopy Quality

In the NTBLN of the Region, 17/20 countries used, at least one of the two modalities recommended for the external quality evaluation of smear microscopy. Ten countries used both methods, while 7 only re-reading slides.

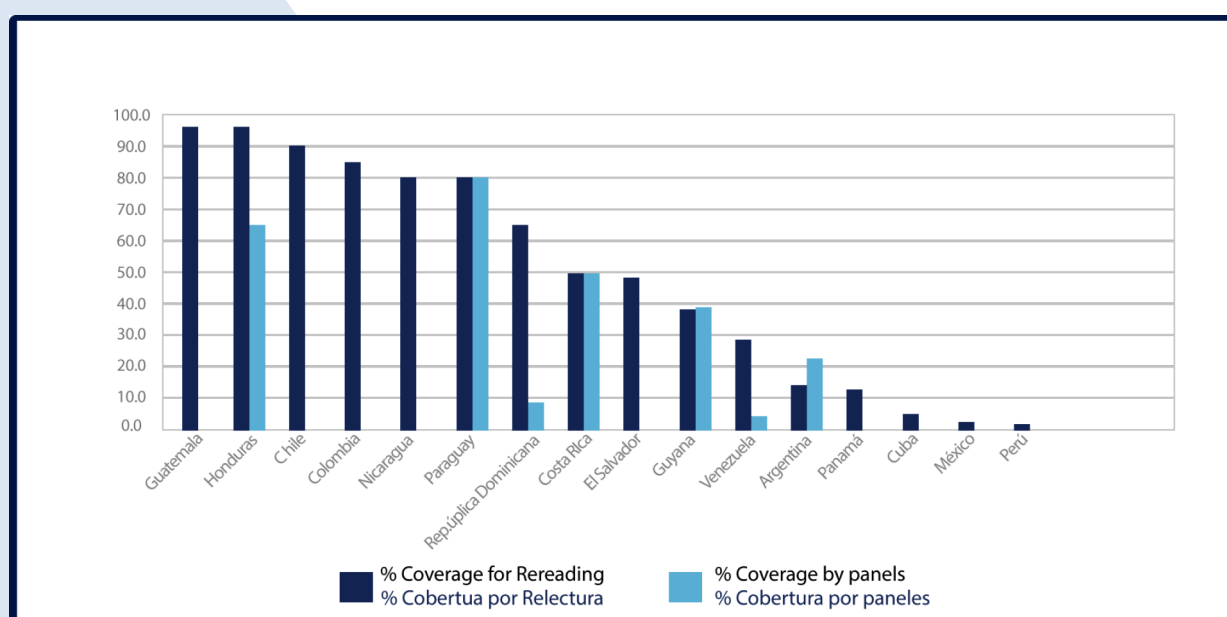
Information on the number of laboratories evaluated

utilizaban el método de envío de paneles. En un país a pesar de manifestar realizar ambos métodos, se carecía de información de cobertura y resultados. La cobertura global del programa de EEC para cada uno de los países de la región no pudo ser calculada, ya que, la encuesta solo solicitó información acerca del N° de laboratorios evaluados por cada método en forma independiente, desconociéndose cuántos servicios fueron evaluados por ambos métodos.

in 2016 was not available in two of the 10 countries that used the panel submission method. In a country despite manifesting to perform both methods, there was a lack of coverage information and results. The global coverage of the EQA program for each of the countries in the region could not be calculated, since the survey only requested information about the number of laboratories evaluated by each method individually, and it is unknown how many services were evaluated by both methods.

Gráfico 8. Cobertura del Programa de Evaluación Externa de Calidad de Baciloscopia mediante los métodos de relectura de láminas y el envío de paneles. Región de las Américas, 2016.

Figure 8. Coverage of the External Quality Assessment of Smear microscopy Program by re-reading slides and sending panels of slides. Region of the Americas, 2016.



Envío de láminas preparadas en el laboratorio de Referencia para su lectura en el Laboratorio Efecto

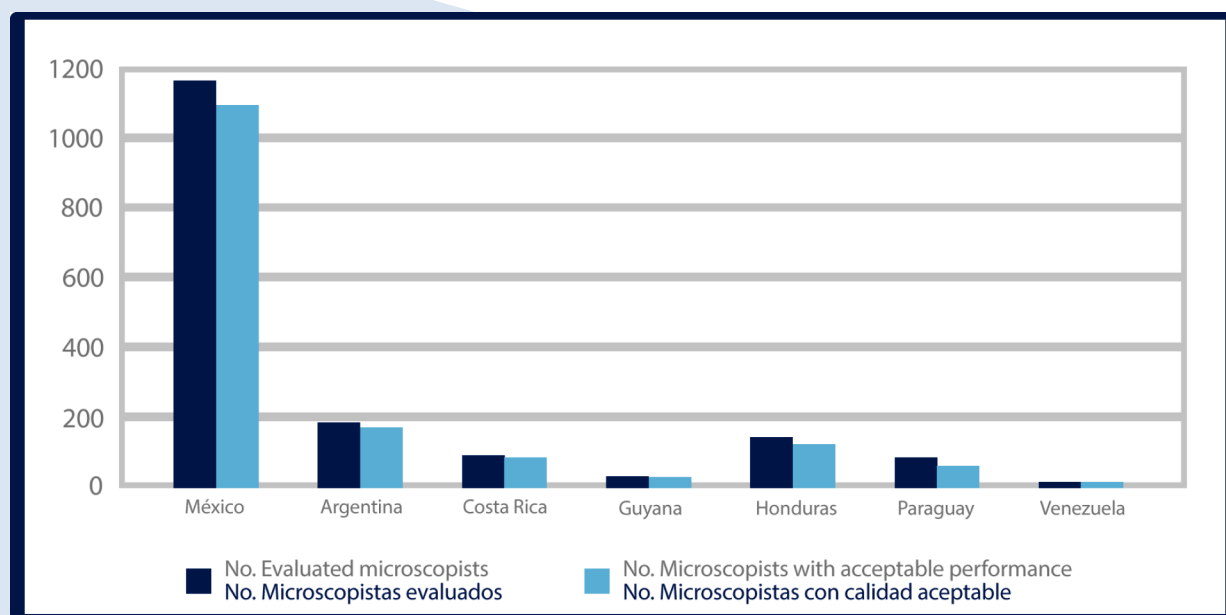
Respecto de la metodología empleada para la preparación de los paneles, en 5 de los 10 países que empleaban esta metodología, se realizaban extendidos producidos a través de suspensiones bacilares de concentraciones predeterminadas, mientras que en otros 5 a partir de extendidos de muestras de pacientes colectados en la rutina de trabajo. De los 10 países, 7 informaron el número de microscopistas participantes. Los criterios que utilizaban para establecer que un microscopista tenía calidad aceptable fueron muy variables, mencionándose criterios basados en el sistema de puntuación de las láminas leídas o en porcentaje de concordancia de lecturas. En el Gráfico 9 se observan los resultados de la evaluación del desempeño de los microscopistas de la RNLTB.

Sending smear microscopy prepared in the Reference laboratory for reading in the Effector Laboratories

Regarding the methodology used for the preparation of the panels, in 5 of the 10 countries that used this methodology, the slides were prepared from bacillary suspensions of predetermined concentrations, while in the other 5, smears were picked from those smears prepared in the routine working of the laboratories. Of the 10 countries, 7 reported the number of participating microscopists. The criteria used to establish that a microscopist had acceptable performance were very variable, mentioning criteria based on the scoring system or the percentage of concordance of readings.

Gráfico 9. Evaluación Externa de Calidad de las baciloscopías. Modalidad de envío de paneles. Microscopistas con calidad aceptable. Región de las Américas, 2016.

Figure 9. Microscopists with acceptable smear microscopy performance by the Modality of sending panels. Region of the Americas, 2016.



Relectura de láminas de rutina enviadas desde el Laboratorio Efecto al Laboratorio de Referencia

Uno de los aspectos esenciales para que la evaluación por esta metodología resulte precisa es la selección de la muestra de BK, para lo cual releer debe ser representativa del trabajo de rutina del laboratorio. En relación a la metodología para la determinación del tamaño de muestra para la relectura de láminas, en 6 países se utilizaba el muestreo por lotes denominado LQAS (de las siglas en inglés Lot Quality Assurance Sampling) y en 9 el muestreo del 100% de láminas positivas y el 10% de las negativas, método que ya no se recomienda. En 3 países se mencionaron métodos diferentes, tales como, el 100% de las láminas del mes; el 100% de las láminas positivas y el 5% de las negativas. Algunos países utilizaban más de una metodología, pero el estudio no previó la descripción de las características de los laboratorios o regiones en que se empleaban cada una de las metodologías.

En las RNLTB se establecieron diversos estándares para calificar a un laboratorio con nivel aceptable de desempeño, basándose en el número, tipo de errores (falsos negativos y falsos positivos, bajos y altos), y concordancia. Se aceptaron porcentajes de falsos positivos y falsos negativos entre el 0%-5%, concordancias superiores al 90%, sin la identificación

Rereading of routine smear microscopy sent from the Effector Laboratory to the Reference Laboratory

One of the essential aspects for the accurate evaluation by this methodology is the selection of the sample of the smears to be reread, which must be representative of the routine work of the laboratory. In relation to the methodology for the determination of the sample size for the rereading of smears, in 6 countries the sampling called LQAS (of the abbreviations in English Lot Quality Assurance Sampling) was used, whereas in 9 countries, the sampling of smears was made by selecting 100% of positive slides and 10% of the negative ones, a method that is no longer recommended. In 3 countries, different methods were mentioned, such as 100% of the slides of the month; 100% of the positive slides and 5% of the negative ones. Some countries used more than one methodology, but the study did not provide a description of the characteristics of the laboratories or regions in which each of the methodologies were used.

In the NTBLN several standards were established to qualify a laboratory with an acceptable level of performance, based on the number, type of errors (false negatives and false positives, low and high), and concordance. For intense, criteria like percentages

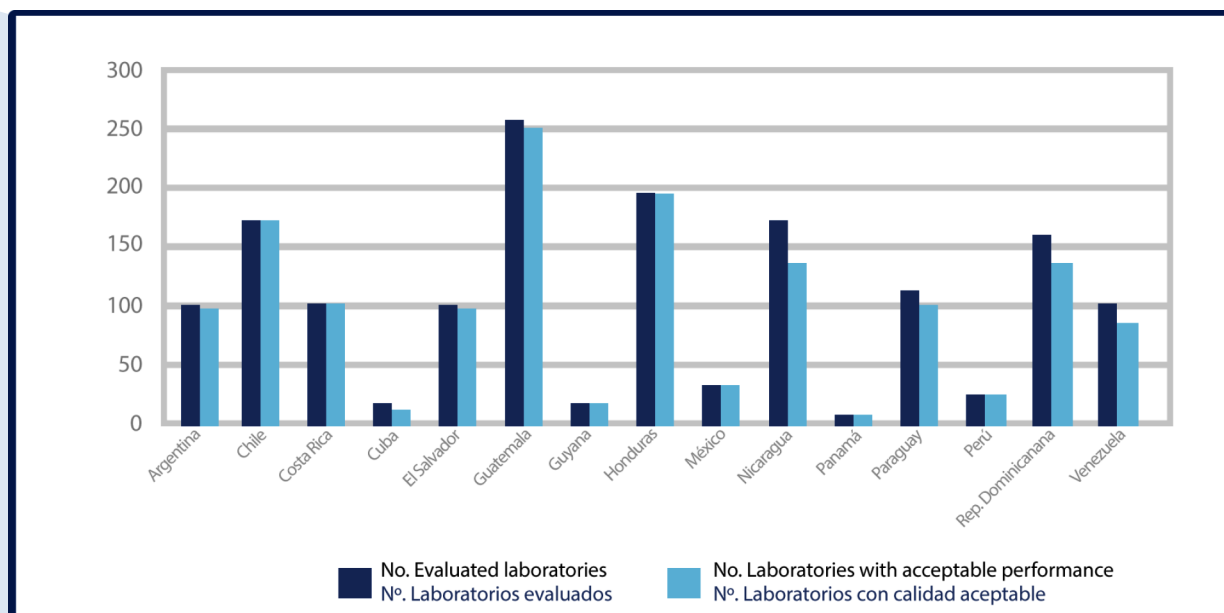
de falsos positivos y negativos altos.

De los 17 países que realizaban la metodología de relectura de láminas, 2 no informaron el número de laboratorios evaluados (Gráfico 10).

of false positives and false negatives between 0% -5%, concordances higher than 90%, without the identification of false positives and high negatives errors, were mentioned by some of the respondents. Of the 17 countries that carried out the of rereading slides methodology, 2 did not report the number of evaluated laboratories (Figure 10).

Gráfico 10. Evaluación Externa de calidad de las baciloscopías. Modalidad de Relectura de láminas. Laboratorios con calidad aceptable. Región de las Américas, 2016.

Figure 10. Laboratories with acceptable smear microscopy performance by the modality of rereading slides. Region of the Americas, 2016.



Evaluación de la calidad del Cultivo

En las RNLTB de los países de la Región se analizaron los siguientes indicadores de desempeño para la evaluación de la calidad del cultivo:

- Aporte del cultivo para el diagnóstico de TB
- Porcentaje de muestras pulmonares de diagnóstico con BK (+) y cultivo (-),
- Porcentaje de tubos contaminados

Estos indicadores son útiles para la evaluación interna de la calidad con la que se realiza el cultivo, pero, cuando son recogidos por el LRN, y comparados con los obtenidos por otros laboratorios de la red, pueden ser útiles como una metodología de EEC de esta técnica.

Culture quality evaluation

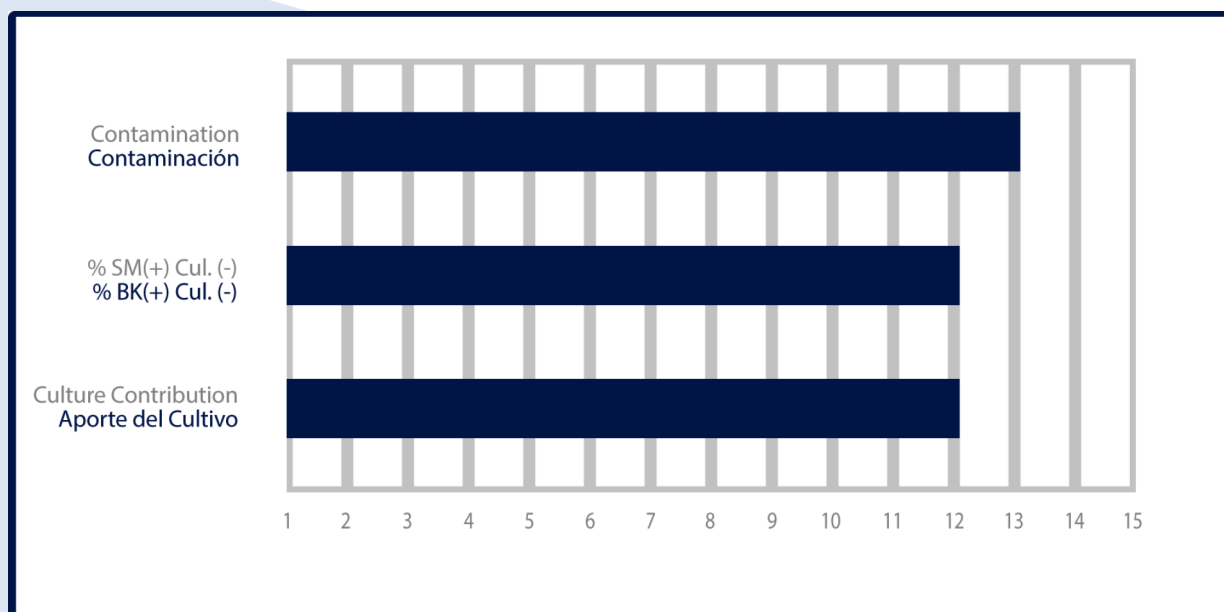
The following performance indicators were analyzed for the evaluation of culture quality:

- Contribution of the culture for the diagnosis of TB
- Percentage of pulmonary samples with positive smear microscopy and negative culture
- Percentage of contaminated tubes

These indicators are useful for the internal quality evaluation of culture technique, but, when they are collected by the NRL, and compared with those obtained by other laboratories of the network, they can be useful as an EQA methodology.

Gráfico 11. Indicadores de desempeño de laboratorios de cultivo para el control de calidad interno.
Región de las Américas, 2016.

Figure 11. Performance indicators for quality evaluation of culture technique. Region of the Americas, 2016.



No todos los países empleaban los tres criterios. En total 14/19 redes con acceso al cultivo utilizaban alguno de estos parámetros para evaluar la calidad del cultivo. Solo en 7 países la información sobre los indicadores de desempeño era recogida a nivel central.

Not all countries used all the three criteria. In total 14/19 networks with access to culture used some of these parameters to evaluate the quality of this technique. In only 7 countries, information on performance indicators was collected at the central level.

Aporte del cultivo para el diagnóstico de TB

Este indicador de calidad evalúa el aporte que efectúa el cultivo al diagnóstico de los pacientes adultos con TB pulmonar; se espera que entre un 20-30% de los casos se confirmen solo por cultivo.

En las RNLTB, 12 países informaron que sus laboratorios realizaban la evaluación del aporte del cultivo al diagnóstico de TB, sin embargo, sólo en 7 países se recopilaba la información a nivel central.

Considerando la información provista para estos 7 países, la cobertura de la recolección de este indicador fue del 53,1% (rango: 2%-100%). En sólo 3 países la cobertura de evaluación del aporte del cultivo alcanzó valores mayores al 90% de los laboratorios (Gráfico 12).

El 63,7% (rango: 39%-100%) de los laboratorios de la región alcanzaron un nivel de desempeño aceptable, considerado como aquel laboratorio en el que el aporte del cultivo alcanzó valores de entre 20-30%. Este alto porcentaje de resultados no aceptables, estuvo asociado fundamentalmente al rendimiento de los laboratorios de uno de los países de la región. Sin embargo, aun

Contribution of the culture for the diagnosis of TB

This quality indicator evaluates the contribution made by the culture to the diagnosis of adult patients with pulmonary TB; it is expected that between 20-30% of cases will be confirmed only by culture.

In the NTBLN, 12 countries reported that their laboratories performed the evaluation of the contribution of the culture to the diagnosis of TB, however, only in 7 countries the information was collected at central level.

Considering the information provided for these 7 countries, coverage of the collection of this indicator was 53.1% (range: 2% -100%). In only 3 countries, the evaluation coverage of the culture contribution reached values greater than 90% of laboratories (Figure 12).

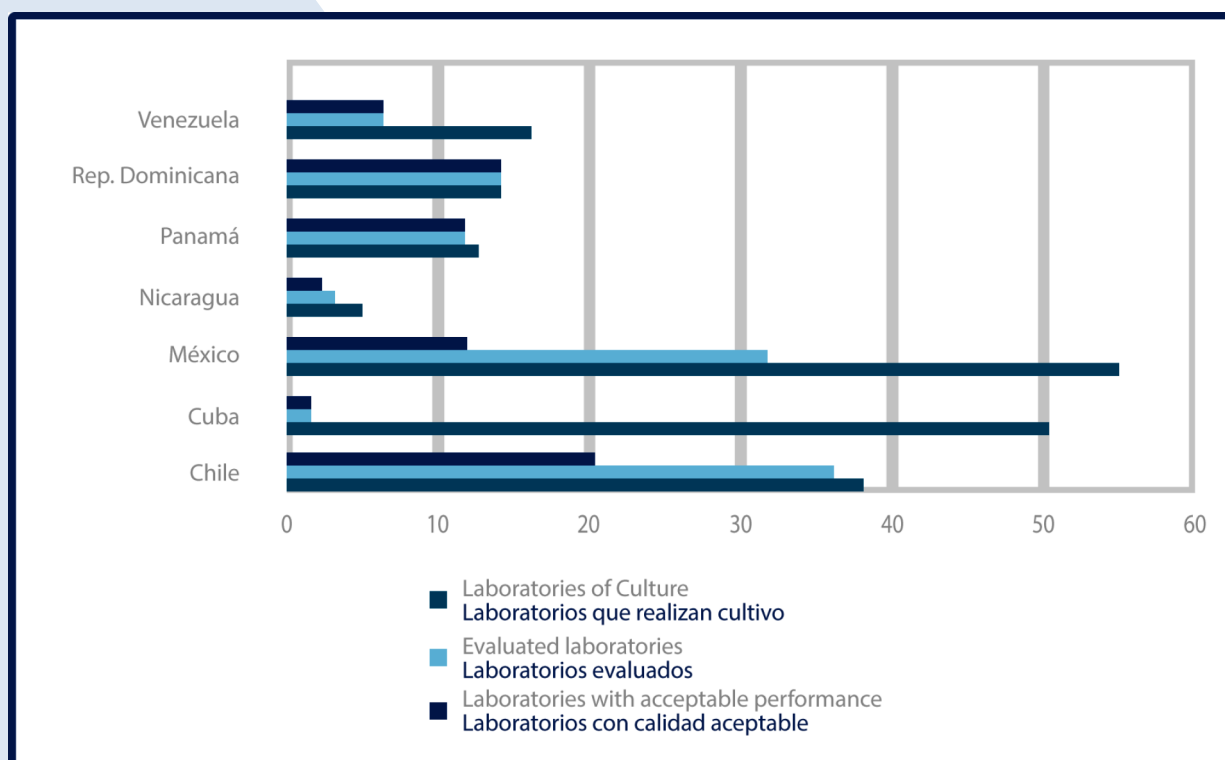
The 63.7% (range: 39%-100%) of the laboratories in the region reached an acceptable level of performance, considered as that laboratory in which the contribution of the culture reached values of about 20-30%. This high percentage of unacceptable results

cuando las causas por las cuales este indicador resulta no aceptable pueden estar asociadas a problemas técnicos en la realización del cultivo, la variabilidad y precisión del mismo está íntimamente relacionada a la selección de los pacientes y adicionalmente en escenarios de baja prevalencia de TB y laboratorios de baja carga de trabajo, es difícil que este parámetro tenga precisión. En sólo 4 países, el 100% de los laboratorios tuvieron calidad aceptable.

was mainly associated with the performance of laboratories in one of the countries in the region. However, even though the causes for which this indicator is not acceptable can be associated with technical problems in the culture procedure, its variability and precision is closely related to the selection of patients and, additionally, in scenarios of low TB prevalence and laboratories with low workload, it could be difficult that this parameter to have accuracy. In only 4 countries, 100% of the laboratories had acceptable quality.

Gráfico 12. Evaluación de Calidad del Cultivo. Aporte del Cultivo para el diagnóstico de TB. Región de las Américas, 2016.

Figure 12. Culture Quality Evaluation. Culture Contribution for the diagnosis of TB. Region of the Americas, 2016.



Porcentaje de muestras respiratorias de diagnóstico con BK (+) y cultivo (-)

La positividad del cultivo debe correlacionarse con el resultado de la BK; aun así, es aceptable que un porcentaje pequeño de las muestras respiratorias procesadas para diagnóstico (que no debe superar al 2-3%) con resultado de BK positivo resulte cultivo negativo.

En la RNLTB, 6/12 países recogían información acerca valor de este indicador, evaluándose el 49% (rango: 2%-95%) de los laboratorios que realizaban cultivo en estos países (Gráfico 13). En sólo dos países, la cobertura fue

Percentage of diagnosed respiratory specimens with positive smear microscopy and negative culture (-)

The positivity of the culture must be correlated with the result of the SM; even so, it is acceptable that a small percentage of the respiratory specimens processed for diagnosis (which should not exceed 2-3%) with a positive SM, results in a negative culture.

In the NTBLN, 6/12 countries collected information about the value of this indicator, evaluating 49% (range: 2%-95%) of the laboratories (Figure 13). In only two countries, coverage was 92% -95%.

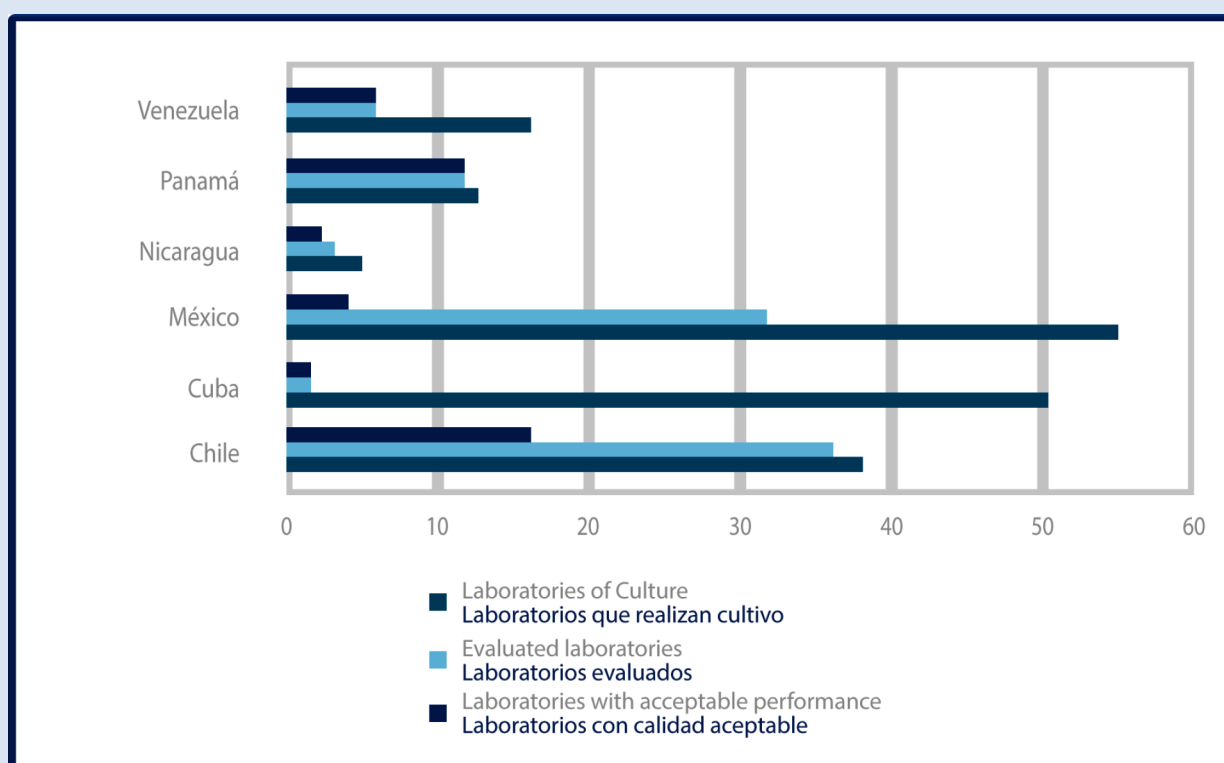
del 92%-95%.

El 45% (rango: 13%-100%) de los laboratorios de la región, alcanzaron un nivel de calidad aceptable, empleándose como criterio de calidad adecuada que el porcentaje de muestras respiratorias de diagnóstico con BK +/-cult (-) fuera inferior al 3%. En 3 países, el 100% de los laboratorios presentaba un desempeño adecuado.

Forty five percent (range: 13%-100%) of the laboratories in the region reached an acceptable level of quality, using as a criterion of adequate performance that the percentage of pulmonary specimens with SM (+)/cult (-) was lower to 3%. In 3 countries, 100% of the laboratories showed adequate performance.

Gráfico 13. Evaluación de la Calidad del Cultivo. Porcentaje de muestras respiratorias con baciloscopía positiva y cultivo negativo. Región de las Américas, 2016.

Figure 13. Culture Quality Evaluation. Percentage of respiratory specimens with smear positive and culture negative. Region of the Americas, 2016.



Contaminación

Este indicador evalúa la proporción de tubos contaminados y se considera como aceptable un valor del 3-5 % para medios de cultivo sólidos y del 8-10% para medios líquidos.

De los 13 países que mencionaron que este indicador era empleado en los laboratorios para evaluar la calidad del cultivo, sólo 6 disponían de la información a nivel central. En los 6 países de la región este parámetro de calidad en promedio se evaluó en el 49% (rango: 2%-92%) de los laboratorios. En 3 países la cobertura superó el 80% (Gráfico 14).

Se observó entre los países uniformidad de criterio para su evaluación, considerándose como valor aceptable entre 2-5% para medios de cultivo sólido. El 53% de los

Contamination

This indicator evaluates the proportion of contaminated tubes and a value of 3-5% for solid culture medium and 8-10% for liquid medium is considered acceptable.

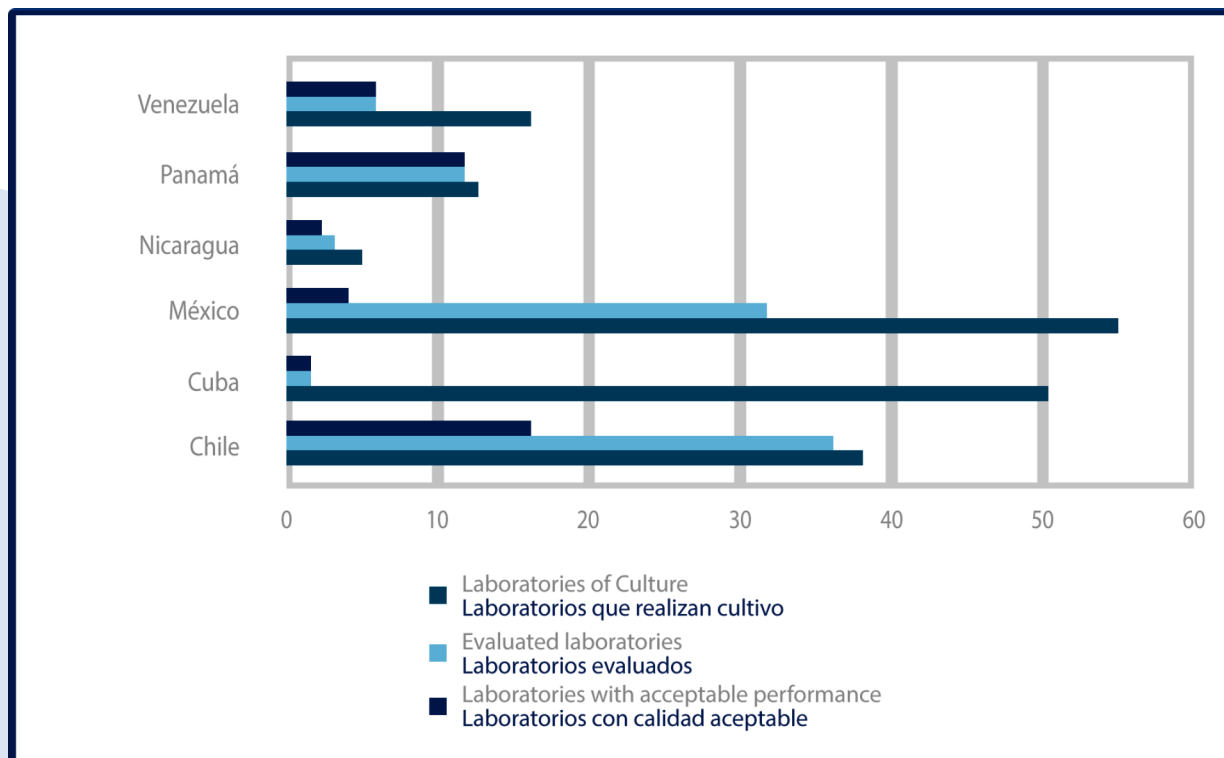
Of the 13 countries that mentioned that this indicator was used in laboratories to assess culture quality, only 6 had information at the central level. In the 6 countries of the region, this quality parameter on average was evaluated in 49% (range: 2% -92%) of the laboratories. In 3 countries, coverage exceeded 80% (Figure 14).

Among the participating countries, there was a uniformity of criteria for its evaluation, considering as an acceptable value between 2-5% for solid culture

laboratorios de la región (rango: 32-100%) presentaba un desempeño aceptable, y en sólo 3 países la calidad fue adecuada en el 91-100% de los laboratorios.

medium. Fifty three percent of the laboratories in the region (range: 32-100%) presented an acceptable performance, and in only 3 countries the quality was adequate in 91-100% of the laboratories.

Gráfico 14. Evaluación de la Calidad del cultivo. Contaminación de cultivos. Región de las Américas, 2016.
Figure 14. Evaluation of the quality of the culture. Culture contamination Region of the Americas, 2016.



Calidad del medio de cultivo elaborado

La evaluación de calidad de los medios de cultivo sólido es necesaria tanto cuando se prepara el medio en el propio laboratorio como cuando es adquirido a una firma comercial. Mediante esta metodología se evalúan el aspecto (color, consistencia, textura), la sensibilidad y la esterilidad del medio de cultivo elaborado/adquirido. Trece de los LRN/coordinación de la RNLTB indicaron que en 2016 habían realizado evaluación de la calidad de los medios de cultivo que producen los laboratorios elaboradores de medios. De ellos, 11 indicaron los resultados de dicha evaluación. Sin embargo, debido a que la información sobre el número de laboratorios elaboradores de medios de cultivo y el N° de laboratorios evaluados fue inconsistente, no fue posible analizar la cobertura de este indicador de desempeño en los laboratorios de las RNLTB.

El desempeño resultó óptimo en el 94% (rango: 57-100%) de los laboratorios elaboradores de medios correspondientes a los 11 países que brindaron

Quality of the elaborated culture medium

Quality assessment of solid culture medium is necessary both when preparing the medium in the laboratory itself and when it is purchased from a commercial firm. Through this methodology the appearance (color, consistency, texture), susceptibility and sterility of the elaborated/acquired culture medium are evaluated.

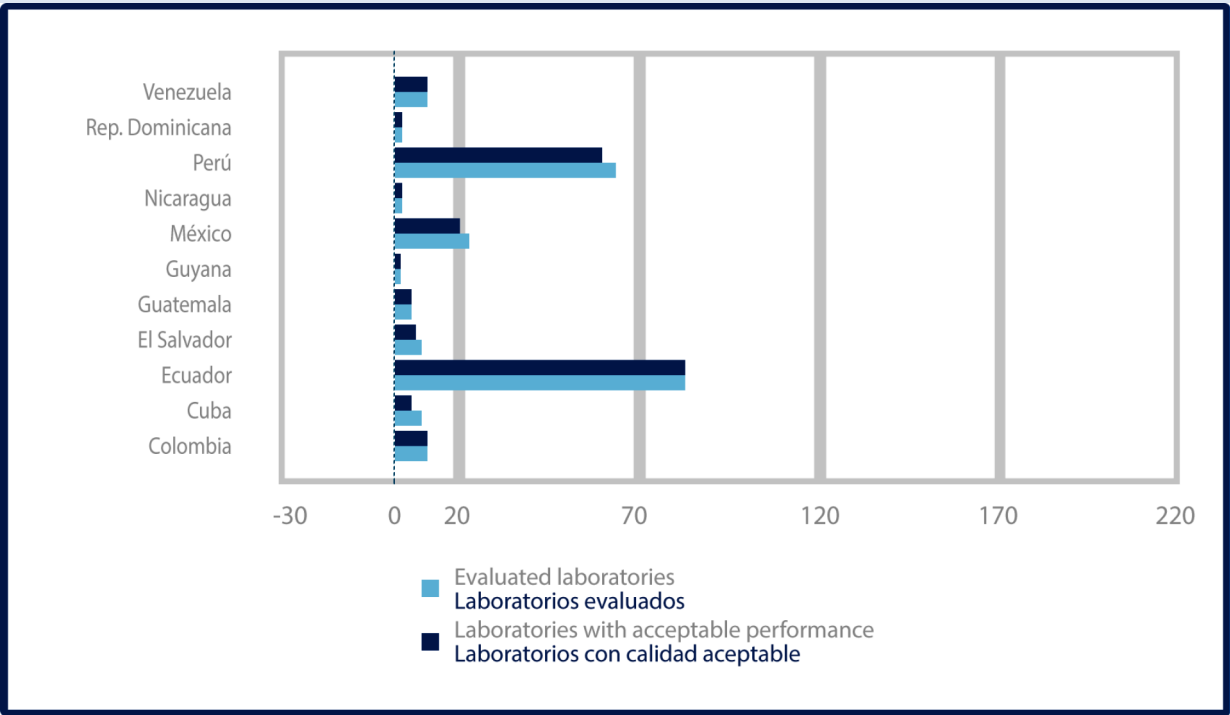
Thirteen NRL / coordination of the NTBLN indicated that in 2016 they had carried out an evaluation of the quality of the produced culture medium. Of these, 11 indicated the results of this evaluation. However, because the information on the number of laboratories developing culture medium and the number of laboratories evaluated was inconsistent, it was not possible to analyze the coverage of this performance indicator in the laboratories of the NTBLN.

The performance was optimal in 94% (range: 57-100%) of the laboratories, corresponding to the

información, (Gráfico 12). Si bien, se informaron los parámetros para evaluar la calidad del medio (color, pH consistencia y sensibilidad), no se describieron los criterios para calificar a un laboratorio con calidad aceptable. Es importante mencionar que 16 países tienen disponibilidad de medios de cultivos de origen comercial, pero sólo 5 los incluyeron en la evaluación de la calidad.

11 countries that provided information (Figure 12). The criteria to qualify a laboratory with acceptable performance were not well described in most countries. It is important to mention that 16 countries have availability of culture medium of commercial origin, but only 5 included them in the quality evaluation.

Gráfico 15. Evaluación de la Calidad del cultivo. Calidad del medio de cultivo. Región de las Américas, 2016.
Figure 15. Evaluation of the quality of the culture. Quality of the culture medium. Region of the Americas, 2016.



Evaluación de la Calidad de la Prueba de Sensibilidad a Fármacos antituberculosis por métodos fenotípicos y genotípicos (LPA y Xpert MTB/Rif)

Quality assessment of the DST by phenotypic and genotypic methods (LPA and Xpert MTB / Rif)

Métodos fenotípicos

Phenotypic methods

De las 9 RNLTB en las que además del LRN, existían otros laboratorios que realizaban PS por métodos fenotípicos, 6 países indicaron que realizaban EEC de PS. Para su realización, empleaban los paneles recibidos por los laboratorios supranacionales. Los criterios para considerar que un laboratorio tenía calidad aceptable fueron muy uniformes, considerándose como tal a aquel que obtenía aun eficiencia > 95% para RIF y >89%para INH.

Of the 9 NTBLN in which there were other laboratories that performed DST by phenotypic methods in addition to the NRL, 6 indicated that they performed EQA of DST. For its realization, they used the strains panels received by supranational laboratories. The criteria to consider that a laboratory had acceptable performance were very uniform, considering as such the one that obtained even efficiency >95% for R and >89% for H.

LPA

De los 11 países que utilizaban LPA, sólo 3 evaluaban la calidad (Colombia, México y Perú). En relación a la metodología empleada para la evaluación de desempeño, 2 países enviaron paneles de aislamientos y 1 analizó el tiempo de respuesta. Para considerar adecuada la concordancia de las PS a RIF e INH, se consideró un valor de concordancia igual o mayor al 98%.

Xpert MTB/RIF

De 19 países que introdujeron esta metodología, sólo 3 (Colombia, Cuba y México) evaluaban su calidad. Las metodologías usadas por estos países consistían en el envío de paneles, envío de suspensiones bacilares inactivadas, monitoreo del número y proporción de errores/resultados inválidos y monitoreo del tiempo de respuesta. Los únicos criterios mencionados para establecer la calidad aceptable fueron la concordancia y la eficiencia para RIF mayor o igual al 98%.

Innovación

A pesar que este estudio evidenció que existe un fuerte incremento en la disponibilidad de técnicas innovadoras del diagnóstico, los responsables de las RNLTB indicaron que no siempre la adopción de una nueva prueba había podido realizarse según lo planificado. Para explicar dicha situación, se describieron diversidad de causas (Tabla 11). Como puede observarse, el presupuesto insuficiente y las demoras en la adquisición de las tecnologías, fueron en general las causas más frecuentes esgrimidas. Para las técnicas de ICL, LPA y BACTEC, las condiciones de bioseguridad e infraestructura inadecuadas, fueron causales que contribuyeron en forma importante para limitar la adopción de estas pruebas según se había planificado.

LPA

Of the 11 countries that used LPA, only 3 evaluated quality (Colombia, Mexico and Peru). In relation to the methodology used for the performance evaluation, 2 countries sent panels of strains and one analyzed the time to response. To consider a laboratory with adequate performance, the efficiency demonstrated by the laboratory for R and H DST, must be equal to or greater than 98%.

Xpert MTB/RIF

Of 19 countries that introduced this methodology, only 3 (Colombia, Cuba and Mexico) evaluated its quality. The methodologies used by these countries consisted of sending panels, sending inactivated bacillary suspensions, monitoring the number and proportion of errors / invalid results and monitoring the time to response. The only criteria mentioned to establish acceptable performance was efficiency for R greater than or equal to 98%.

Innovation

Although this study showed that there is a strong increase in the availability of innovative diagnostic techniques, those responsible for the NTBLN indicated that the adoption of a new test could not always have been carried out as planned. To explain this situation, a variety of causes were described (Table 11). As show in this table, the insufficient budget and the delays in the acquisition of the technologies were, in general, the most frequent causes used. For the LIC, LPA and BACTEC techniques, inadequate biosafety and infrastructure conditions were causal factors that contributed significantly to limit the adoption of these tests as planned.

Tabla 11. Motivos de la falta de incorporación de nuevas tecnologías diagnósticas en las Redes Nacionales, Región de las Américas, 2016.

Table 11. Reasons for the lack of incorporation of new diagnostic technologies in the National Networks. Region of the Americas, 2016.

Motivos de la falta de incorporación Reasons for the lack of incorporation	Microscopía fluorescencia LED (N=17) ^(*) Fluorescence microscopy LED (N=17) ^(*)	Xpert MTB/RIF (N=9) ^(*) Xpert MTB/RIF (N=9) ^(*)	I ICL (N=9) ^(*) LIC (N=9) ^(*)	LPAs (N=13) ^(*) LPAs (N=13) ^(*)	BACTEC 960/320 (N=10) ^(*) BACTEC 960/320 (N=10) ^(*)
	Nº países (%) Nº countries (%)				
No se consideró necesario It was not considered necessary	2	10%	0	0%	0
Presupuesto insuficiente Insufficient budget	6	30%	4	40%	5
Demoras burocráticas en el proceso de adquisición/importación Bureaucratic delays in the acquisition/import process	7	35%	4	40%	2
Recursos humanos insuficientes Insufficient human resources	2	10%	2	20%	0
Entrenamiento insuficiente Insufficient training	3	15%	0	0%	0
Infraestructura/bioseguridad insuficiente Infrastructure / insufficient biosafety	0	0%	0	0%	4
^(*) Número de países que no implementaron la técnica de acuerdo a lo planificado					
^(*) Number of countries that did not implement the technique according to plan					

Debilidades de la Redes Nacionales de Laboratorios

Las principales debilidades de las RNLTB observadas por los responsables de los LRN/RNLTB estuvieron relacionadas con las deficiencias de cantidad y formación de los recursos humanos, el sistema de información, la infraestructura y el presupuesto. Estas debilidades dependen de la política de los gobiernos y coinciden con las expresadas en estudios anteriores.

Weaknesses of the National Laboratory Networks

The main weaknesses of the NTBLN observed by those responsible for the NRL/NTBLN were related to deficiencies in the quantity and training of human resources, the information system, infrastructure and budget. These weaknesses depend on the policy of governments and coincide with those expressed in previous studies.

Tabla 12. Debilidades de las Redes Nacionales de Laboratorios, Región de las Américas, 2016.

Table 12. Weaknesses of the National Laboratory Networks, Region of the Americas, 2016.

Debilidad Weakness	Países N° Countries N°
Deficiencia de Recursos Humanos en cantidad y/o formación Deficiency of Human Resources in quantity and/or training	12
Deficiencia de Infraestructura y/o bioseguridad Infrastructure and/or biosafety deficiency	10
Sistema de Información ineficiente Inefficient Information System	9
Presupuesto Escaso Scarce Budget	5
Equipamiento escaso y/o con dificultades de mantenimiento Scarce equipment and/or maintenance difficulties	5
Transporte de muestras inadecuado Inadequate sample transport	4
Insumos y/reactivos insuficientes Inputs and/insufficient reagents	2
Organización de la Red inadecuada Inadequate Network Organization	2

DISCUSIÓN

DISCUSSION

La capacidad de un país para brindar acceso al diagnóstico bacteriológico tradicional de la TB estuvo basada durante muchos años en indicadores que mostraban la disponibilidad de centros de diagnóstico en relación al número de habitantes. Con la expansión de las pruebas rápidas moleculares, las necesidades de servicios de diagnóstico tradicionales requieren ser reevaluadas. En este estudio, se observó que aun cuando regionalmente existe un fuerte impulso para la adopción de pruebas rápidas, la mayor parte de los diagnósticos continúan siendo realizados por métodos tradicionales.

Globalmente, la casi totalidad de los países de la Región, tenían un promedio de laboratorios que superaban la antigua recomendación de 1 laboratorio de BK/100.000 habitantes, por lo que en principio parece no ser necesario invertir esfuerzos en el desarrollo de nuevos laboratorios de BK. Los organismos internacionales recomiendan que las instalaciones de microscopía existentes que realizan la prueba mediante la coloración de Ziehl Neelsen adopten la microscopía de fluorescencia LED, ya que esta prueba reduce el tiempo de observación del extendido a la mitad y tiene mayor sensibilidad que la microscopía convencional.

En este estudio, si bien se observó un aumento del número de los países que estaban empleando esta metodología, la gran mayoría de los responsables de los LRN/RNLTB (15 países) indicaron que la implementación de esta técnica no pudo ser desarrollada según lo planificado, esgrimiéndose problemas presupuestarios, demoras en la adquisición/importación de los equipos y falta de capacitación, como las tres primeras causas asociadas a esta deficiencia. A diferencia de la microscopía convencional, la microscopía de fluorescencia LED requiere de una capacitación más exhaustiva que permita diferenciar el bacilo de artefactos de coloración. El desarrollo de instancias regionales de capacitación en esta área diagnóstica podría ser una herramienta que facilitara la adopción de esta metodología en la

The capacity of a country to provide access to the traditional bacteriological diagnosis of TB was based for many years on indicators that showed the availability of diagnostic centers in relation to the number of inhabitants. With the expansion of rapid molecular tests, the needs for traditional diagnostic services require reassessment. In this study, it was observed that although regionally there is strong impulses for the adoption of rapid tests, most of the diagnoses continue to be carried out by traditional methods. Overall, almost all the countries of the Region had an average of laboratories that exceeded the previous recommendation of 1 laboratory of SM/100,000 inhabitants, so in principle it does not seem necessary to invest efforts in the development of new SM laboratories.

International organizations recommend that existing smear microscopy facilities that perform Ziehl Neelsen stain adopt LED fluorescence microscopy, since this test reduces the observation time of the slide in half and has greater susceptibility than conventional microscopy.

In this study, although there was an increase in the number of countries that were using this methodology, the vast majority of those responsible for the NRL/NTBLN (15 countries) indicated that the implementation of this technique could not be developed as planned, wielding budgetary problems, delays in the acquisition/import of equipment and lack of training, as the first three causes associated with this deficiency. Unlike conventional microscopy, LED fluorescence microscopy requires more thorough training to differentiate the bacillus from staining artifacts. The development of regional training instances in this diagnostic area could be a tool to facilitate the adoption of this methodology in the region.

One of the goals set to monitor the progress of the "End of TB" strategy establishes that by 2020, 80% of

región.

Una de las metas dispuestas para monitorear el avance de la estrategia “Fin de la TB” establece que para 2020, el 80% de los casos nuevos y recaídas deben ser evaluados mediante una prueba rápida molecular como primera prueba diagnóstica. En este estudio se observó que 12/19 países con acceso a prueba rápida molecular ya están en condiciones de recoger esta información, pero aún se encuentran lejos de esta meta. Cuando se comparó la cantidad de pruebas realizadas en 2016 con las que podrían efectuarse con los módulos disponibles, se observó que en aquellos países en que los sistemas de información pudieron recabar el dato, existe una subutilización de los sistemas, como es esperable cuando se inicia la adopción de una nueva prueba diagnóstica en una red de laboratorios.

En la mayoría de las regiones del mundo donde la prevalencia de TB en animales y humanos es alta, la escasez de recursos diagnósticos provoca que en la mayoría de los casos se desconozca la identificación de la especie causante de la TB, ignorándose la carga de la TB zoonótica (causada por *M. bovis*). Incluso en países de altos ingresos, los diagnósticos suelen basarse en microscopía de esputo, examen histológico de tejidos fijados con formol, cultivo en medios no totalmente adecuados para el aislamiento de todas las especies del CMTB o el uso de métodos moleculares incapaces de distinguir entre las especies de complejo. Más aun el empleo de la metodología de ICL para identificar CMTB, también puede causar que la enfermedad por *M. bovis* no sea distinguida de la ocasionada por *M. tuberculosis*. Como hemos analizado en este estudio, la disponibilidad de medios de cultivo para favorecer la recuperación de *M. bovis* en la región es limitada. Más aun, la identificación de especie dentro del complejo *M. tuberculosis* a partir de los aislamientos clínicos solo está disponible en la mitad de los países participantes de este estudio.

En nuestra Región, además del cultivo, el diagnóstico de TB se sigue apoyando en la técnica de microscopía aun cuando existe un fuerte impulso para la adopción de técnicas moleculares como Xpert MTB / RIF; ambas técnicas son incapaces de diferenciar las distintas especies dentro del complejo *M. tuberculosis*, lo que significa que posiblemente parte de los casos de TB zoonótica no estarían siendo identificados, como ocurre

new cases and relapses should be evaluated by means of a rapid molecular test as the first diagnostic test. In this study it was observed that 12/19 countries with access to rapid molecular testing are already able to collect this information, but are still far from this goal. When the number of tests performed in 2016 was compared with those that could be done with the available modules, it was observed that in those countries where the information systems were able to collect the data, there is an underutilization of the systems, as expected when starting the adoption of a new diagnostic test in a laboratory network.

In most of the regions of the world where the prevalence of TB in animals and humans is high, the scarcity of diagnostic resources triggers that, in most cases, the identification of the species causing TB is unknown, ignoring the burden of the zoonotic TB (caused by *M. bovis*). Even in high-income countries, diagnoses are usually based on sputum microscopy, histological examination of formaldehyde-fixed tissues, culture in medium not fully adequate for the isolation of all MTBC species or the use of molecular methods unable to distinguish between complex species.

Furthermore, the use of the LIC methodology to identify MTBC can also cause that *M. bovis* disease is not distinguished from that caused by *M. tuberculosis*. As we have analyzed in this study, the availability of culture medium to favor the recovery of *M. bovis* in the region is limited. Moreover, the identification of species within the *M. tuberculosis* complex from clinical isolates is only available in half of the countries participating in this study.

In our Region, in addition to culture, the diagnosis of TB continues to be supported by the smear microscopy technique even though there is a strong impulse for the adoption of molecular techniques such as Xpert MTB / RIF; both techniques are unable to differentiate the different species within the *M. tuberculosis* complex, which means that possibly part of the zoonotic TB cases would not be identified, as is the case in much of the world. For this reason, the agenda of international organizations to strengthen the control of zoonotic TB is encouraging the development of new diagnostic tools that allow

en gran parte del mundo. Por ese motivo, la agenda de los organismos internacionales para fortalecer el control de la TB zoonótica está propiciando el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico que permitan identificar y caracterizar la TB debida a *M. bovis* en el humano, en el convencimiento que sólo estos avances tecnológicos permitirán mejorar la calidad de los datos y la vigilancia de la enfermedad.

En consonancia con el cronograma de actividades priorizadas por la estrategia de la OMS “Una salud”, desarrollada para fortalecer el control de la TB en forma global, parece razonable evaluar el refuerzo de la capacidad de los servicios de laboratorio para diagnosticar la TB zoonótica, al menos en aquellas poblaciones donde epidemiológicamente existan mayores riesgos de la ocurrencia de esta enfermedad.

El LRN desempeña un papel esencial en la organización y el mantenimiento de la red en términos de:

- desarrollo de guías
- estandarización de las técnicas bacteriológicas
- aseguramiento de la calidad
- supervisión de la capacitación del personal
- realización de la vigilancia de la
- farmacorresistencia
- participación en investigaciones epidemiológicas/operativas
- y aseguramiento de los suministros e información oportuna.

Los resultados de este estudio evidencian la necesidad de edición y actualización de los manuales de normas nacionales en gran parte de los países; así, más del 50% de los países requieren actualización de sus manuales de baciloscopías y cultivo, mientras que la mayor parte de los países carecen de Guías de diagnóstico por Xpert MTB/RIF y de Prueba de sensibilidad.

Todos los LRN deberían participar en la implementación de un sistema de gestión de calidad para la acreditación nacional o internacional. Así, los planes estratégicos nacionales deberían incluir objetivos para la acreditación del LRN y laboratorios regionales de referencia, cuando corresponda.

El primer paso para mejorar la gestión de la calidad de la red de laboratorios de TB de un país es iniciar las

identifying and characterizing TB due to *M. bovis* in humans, in the belief that only these advances technologies will improve the quality of the data and the surveillance of the disease.

In line with the schedule of activities prioritized by the WHO "One Health" strategy, developed to strengthen the control of TB globally, it seems reasonable to evaluate the reinforcement of the capacity of laboratory services to diagnose zoonotic TB, at least in those populations where epidemiologically there are greater risks of the occurrence of this disease.

The NRL plays an essential role in the organization and maintenance of the network in terms of:

- development of guidelines
- standardization of bacteriological techniques
- quality assurance
- supervision of staff training
- performance of drug resistance surveillance,
- participation in epidemiological/operational investigations
- assurance of supplies and timely information.

The results of this study show the need to edit and update national standards manuals in a large number of countries; thus, more than 50% of the countries require updating of their smear and culture manuals, while most of the countries lack diagnostic guidelines by Xpert MTB/RIF and drug susceptibility testings.

All NRL should participate in the implementation of a quality management system for national or international accreditation. Thus, national strategic plans should include objectives for the accreditation of the NRL and regional reference laboratories, when appropriate. The first step in improving the quality management of a TB laboratory network in a country is to initiate quality management activities in the NRL so that they have the capacity to support the other laboratories in the network. In this line of work, one of the basic indicators that will be monitored by WHO to evaluate the progress of the strategy “End of TB”, is the percentage of NRL that are accredited, being the goal for 2025 of the 100%. Although in 2016, only two NRL were accredited, it was observed that most of the NRL were performing quality management activities necessary for the achievement

actividades de gestión de calidad en los LRN para que tengan la capacidad de apoyar a los otros laboratorios en la red. En esta misma línea de trabajo, entre los indicadores básicos que serán monitoreados por la OMS para evaluar el avance de la estrategia “Fin de la TB”, se halla el porcentaje de LRN que se encuentran acreditados, siendo la meta para el 2025 del 100%. Aunque en 2016, solo dos LRN se encontraban acreditados, se observó que la mayoría de los LRN estaban realizando actividades de gestión de calidad necesarias para el logro de la acreditación; la casi totalidad de los LRN evidenciaron la existencia de POES, que permiten estandarizar los procedimientos realizados en el laboratorio o la presencia de programas de mantenimiento preventivo y correctivo para los equipos, o de controles internos para medios de cultivo y reactivos.

Para fortalecer este proceso de implementación de un sistema de gestión de calidad se hace necesario apoyar a los LRN, llevando a cabo capacitación básica y avanzada sobre sistema de gestión de calidad y brindando apoyo para la preparación de planes para implementar sistemas de gestión de calidad en laboratorios de TB.

Establecer y mantener un ambiente de trabajo seguro en un laboratorio de TB es esencial y constituye uno de los elementos clave de un sistema de gestión de calidad. Deben existir controles administrativos, ambientales y de protección personal para garantizar la seguridad de los trabajadores y el ambiente. Este estudio evidenció que en algunos LRN aún existen limitaciones en la provisión de entornos de trabajo seguros. Incluso, aun cuando existen ciertas prácticas y condiciones infraestructurales que se cumplen en la mayoría de los servicios, como el acceso restringido al área de contención o la separación de áreas administrativas de áreas de procesamiento de muestras/aislamientos, siguen existiendo dificultades para garantizar el funcionamiento y mantenimiento adecuados de los equipos de seguridad (CBS, sistemas de manejo

of accreditation; almost all of the NRL evidenced the existence of SOP, which allow to standardize the procedures performed in the laboratory or the presence of preventive and corrective maintenance programs for the equipment, or internal controls for culture medium and reagents. To strengthen this process of implementing a quality management system it is necessary to support the NRL, carrying out basic and advanced training on quality management system and providing support for the preparation of

plans to implement quality management systems in TB laboratories.

Establishing and maintaining a safe work environment in a TB laboratory is essential and constitutes one of the key elements of a quality management system.

There must be administrative, environmental and personal protection controls to guarantee the safety of workers and the environment. This study showed that in some NRL there are still limitations in the provision of safe work environments. Even when there are certain infrastructural practices and conditions that are met in most services, such as restricted access to the containment area or separation of administrative areas from sample/isolation processing areas, difficulties still exist to guarantee the operation and adequate maintenance of safety equipment (BSC, air management systems, autoclaves available in the vicinity of the containment laboratory). Furthermore, only 13 of the NRLs had SOP related to biosafety procedures. Additionally, a minority of the NRL included in the occupational health program, the periodic realization of PPD and chest radiography. It seems necessary, therefore, to strengthen the safety of workers, through the training of national/regional human resources in the design of the laboratory, the workflow for safe operations and the maintenance of certain key equipment for the development of an environment of adequate work,



del aire, autoclaves disponibles en las cercanías del laboratorio de contención). Más aun sólo 13 de los LRN contaban con POE relacionados a los procedimientos de bioseguridad. Adicionalmente, una minoría de los LRN incluían en el programa de salud ocupacional, la realización periódica de PPD y radiografía de tórax. Parece necesario, por tanto, fortalecer la seguridad de los trabajadores, a través de la capacitación de recursos humanos nacionales/regionales en el diseño del laboratorio, el flujo de trabajo para operaciones seguras y el mantenimiento de ciertos equipos claves para el desarrollo de un ambiente de trabajo adecuado, así como en el apoyo para el fortalecimiento del desarrollo del programa de salud ocupacional.

Los métodos genotípicos para la detección de resistencia tienen ventajas considerables sobre los fenotípicos en lo que respecta a su velocidad, la estandarización de las pruebas, y los requisitos para la bioseguridad. El objetivo final de los programas de control debería ser utilizar ensayos moleculares, incluidos LPA, Xpert MTB / RIF y cualquier otra plataforma molecular que pueda ser recomendada por la OMS en el futuro, como primer paso para la identificación rápida de TB/RR y TB/MR.

Todos los pacientes identificados como RR o MR deberían iniciar un régimen de tratamiento con fármacos de segunda línea. Para ello sería ideal contar con el resultado de la sensibilidad a FQ y FISL antes del inicio del tratamiento. Esto sólo es posible mediante el empleo de métodos moleculares como los LPA. Sin embargo, este estudio evidenció que las pruebas LPA sólo estaban disponibles en 8 LRN (sólo 5 las empleaban para la detección de resistencia a fármacos de segunda línea).

Recientemente, se ha publicado una evaluación de un dispositivo que puede ser empleado en el equipo GeneXpert para la determinación de sensibilidad a fármacos de segunda línea; los resultados de este estudio utilizando secuenciamiento como gold estándar han mostrado que el sistema tiene un rendimiento similar a los LPA. Estos hallazgos resultan promisorios, ya que la disponibilidad de este tipo de metodología, que puede ser utilizada en los equipos GeneXpert existentes, permitiría extender el acceso de estas pruebas rápidas a la mayoría de las redes de laboratorio. Sin embargo, aun

as well as support for strengthening the development of the occupational health program.

Genotypic methods for detecting resistance have considerable advantages over phenotypic ones in terms of speed, standardization of tests, and requirements for biosafety. The ultimate goal of control programs should be to use molecular assays, including LPA, Xpert MTB / RIF and any other molecular platform that may be recommended by WHO in the future, as a first step for the rapid identification of RR/TB and MDR/ TB.

All patients identified as RR/TB or MDR/TB should initiate a treatment regimen with second-line drugs. For this, it would be ideal to have the result of the susceptibility to FQ and SLID before the starting of the treatment. This is only possible through the use of molecular methods such as LPA. However, this study showed that LPA tests were only available in 8 NRL (only 5 used them to detect resistance to second-line drugs). Recently, an evaluation of a device that can be used in the Gene Xpert equipment for the determination of susceptibility to second-line drugs has been published; the results of this study using sequencing as gold standard have shown that the system has a similar performance to the LPA. These findings are promising, since the availability of this type of methodology, which can be used in existing Gene Xpert equipment, would allow the access of these rapid tests to the majority of laboratory networks. However, even with these rapid methods and considering that their susceptibility for detection of FQ and SLID resistance is close to 85%, the use of phenotypic methodologies would continue to be necessary to exclude resistance; additionally, the use of phenotypic tests remains unavoidable to evaluate the susceptibility to other drugs, for which no molecular tests are yet available or the results provided by the available molecular methods (LPA) do not correlate accurately with the phenotypic results (moxifloxacin).

Both the method of proportions in LJ solid medium and systems with automated liquid medium have been validated for the determination of DST to first and second line drugs. However, for the identification of susceptibility to second-line

contando con estos métodos rápidos y considerando que su sensibilidad para detección de resistencia a FQ y FISL es cercana al 85%, el empleo de metodologías fenotípicas continuaría siendo necesario para excluir la resistencia; adicionalmente, el uso de pruebas fenotípicas sigue siendo ineludible para evaluar la sensibilidad a otros fármacos, para los cuales no se dispone aún de pruebas moleculares o los resultados que aportan los métodos moleculares disponibles (LPA) no se correlacionan en forma precisa con los resultados fenotípicos (moxifloxacina).

Tanto el método de las proporciones en medio sólido de LJ como los sistemas con medios líquidos automatizados han sido validados para la determinación de PS a fármacos de primera y segunda línea. Sin embargo, para la identificación de sensibilidad a fármacos de segunda línea, se recomiendan, como gold standard, los sistemas comerciales en medios líquidos. En este sentido, 15 laboratorios indicaron que realizaban PS a fármacos de segunda línea, mientras que sólo 6 LRN contaban con estos sistemas líquidos recomendados como gold standard. Hay que considerar que no se aconseja la introducción de medios líquidos a menos que las condiciones de infraestructura de los laboratorios estén aseguradas. Considerando las deficiencias de infraestructura y equipamiento de seguridad biológica observadas en este estudio en varios LRN, es necesario que los planes de fortalecimiento incluyan el mejoramiento de las condiciones de edificaciones y de bioseguridad acoplado a la introducción de estas nuevas metodologías.

En este mismo sentido, la OMS acaba de realizar recomendaciones acerca de las concentraciones críticas a emplear para la determinación de sensibilidad a bedaquilina, delamanid, clofazimina y linezolid, aunque ninguna de estas recomendaciones se ha realizado para el método de las proporciones en LJ. Es importante destacar, además, que este estudio evidenció, que la evaluación a algunos de estos fármacos se realizaba en muy pocos LRN de la red y ninguno de ellos, al momento de este estudio, estaba evaluando la sensibilidad a bedaquilina y delamanid.

Como se desprende de los resultados de este estudio, la información sobre la vigilancia de la resistencia en los distintos grupos de pacientes sólo pudo ser obtenida en

drugs, commercial systems in liquid medium are recommended as a gold standard. In this sense, 15 laboratories indicated that they performed DST to second line drugs, while only 6 NRL had these liquid systems recommended as gold standard. It must be borne in mind that the introduction of liquid medium is not advised unless the infrastructure conditions of the laboratories are insured. Considering the deficiencies of infrastructure and biological safety equipment observed in this study in several NRLs, it is necessary that the strengthening plans include the improvement of the conditions of buildings and biosafety coupled with the introduction of these new methodologies. In this same sense, the WHO has just made recommendations about the critical concentrations to be used for the determination of susceptibility to bedaquiline, delamanid, clofazimine and linezolid, although none of these recommendations has been made for the method of proportions in LJ. It is important to highlight, in addition, that this study showed that the evaluation of some of these drugs was performed in very few NRL of the network and none of them, at the time of this study, was evaluating the susceptibility to bedaquiline and delamanid.

The results of this study showed that information on surveillance of resistance in different groups of patients could only be obtained in a limited number of countries. This could be attributed, at least in part, to deficiencies in the registration and reporting of data or the lack of standardization of patient classifications. It is imperative to adapt the systems of notification of TB cases in the countries, in such a way that it is possible to improve the quality of information on the surveillance of drug resistance, information that is essential to strengthen the care and control of resistant tuberculosis at regional level. The EQA of the techniques carried out in the laboratory networks is responsibility of the district, national and international reference laboratories depending on the laboratory network organization and the type of laboratory to be evaluated. Its objective is the identification of laboratories with technical or operational failures, as well as the recognition of the causes of these failures, which allows the application of a support plan to correct the flaws found. This study showed that, although most of the countries had

un número limitado de países. Esto podría atribuirse, al menos en parte, a las deficiencias en el registro y la notificación de los datos o la falta de normalización de las clasificaciones de pacientes. Se hace imperativo adecuar los sistemas de notificación de casos de TB de los países, de tal manera que sea posible mejorar la calidad de la información sobre la vigilancia de la farmacoresistencia, información que resulta esencial para fortalecer la atención y el control de la tuberculosis resistente a nivel regional.

La EEC de las técnicas realizadas en los laboratorios de las redes es responsabilidad de los laboratorios de referencia distrital, nacional e internacional según sea la organización de la red de laboratorios del país y el laboratorio a ser evaluado. Su objetivo es la identificación de laboratorios con fallas técnicas u operativas, así como el reconocimiento de las causas de esas fallas, que permita la aplicación de un plan de apoyo para subsanar las falencias encontradas. En este estudio se evidenció que, si bien la mayoría de los países tenían implementada una metodología de EEC de BK, los métodos y criterios que se empleaban eran muy diferentes en cada país, por lo que claramente se advierte la necesidad de contar con normas precisas de evaluación externa de calidad de las BK, que determinen una metodología unificada y especialmente, que guíen la interpretación de los resultados.

La evaluación de la calidad del cultivo recae en dos metodologías, el monitoreo de un conjunto de indicadores internos asociados al procedimiento del cultivo y la evaluación externa de la calidad del medio de cultivo. El 75% de los países, indicó que sus laboratorios utilizaban algunos de los indicadores de calidad del cultivo establecidos en las Guías regionales de Cultivo y en todos ellos, los criterios utilizados para considerar a un laboratorio con calidad aceptable fueron acordes a estas guías. En cambio, los criterios para evaluar la calidad de los medios de cultivo de los laboratorios elaboradores fueron muy dispares, coincidiendo con la falta de normalización regional en este aspecto. Por otro lado, debido a creciente implantación en la región de técnicas moleculares (fundamentalmente LPA y Xpert TB/RIF), se hace prioritario el establecimiento de un programa de aseguramiento de la calidad de estas nuevas técnicas, incluyendo la definición de indicadores de monitoreo interno de las pruebas y una

implemented a SM EQA methodology, the methods and criteria used were very different in each country, so the need for precise standards of SM EQA is clearly evident in order to define a unified methodology and especially, to guide the interpretation of the results.

The evaluation of the culture quality falls on two methodologies, the monitoring of a set of internal indicators associated with the culture procedure and the external evaluation of the quality of the culture medium. Seventy five percent of the countries indicated that their laboratories used any of the culture quality indicators established in the Regional Culture Guidelines; in all of the countries, the criteria used to consider a laboratory with acceptable performance were in accordance with these guidelines.

On the other hand, the criteria to evaluate the quality of the culture medium prepared by the laboratories were very different, coinciding with the lack of regional standardization in on this topic. On the other hand, due to the growing implantation of molecular techniques (mainly LPA and Xpert TB / RIF) in the region, the establishment of a quality assurance program for these new techniques is a priority, including the definition of internal monitoring indicators of the tests and an external quality assessment methodology.

Although this study reveals that NTBLN are rapidly incorporating new technology to accelerate the diagnosis of the disease, it is important to mention that the introduction of a new test implies not only that laboratory personnel must be trained to carry out the entire process of the diagnostic test, but also the health personnel should be trained about the conditions for the collection and appropriate transport of the specimens to the laboratory and the interpretation of results. The results of this study, which show that only 4 NRL included aspects related to the introduction of rapid molecular tests in their training programs (almost all of them related to technical and EQ aspect), illustrate the need to formulate training plans that Include all the necessary topics so that the adoption of rapid tests have the desired impact on the control of the disease.

In addition, to increase the coverage and use of these

metodología de evaluación externa de la calidad.

Si bien este estudio revela que las RNLTB están incorporando rápidamente nueva tecnología para acelerar el diagnóstico de la enfermedad, es importante mencionar que la introducción de una nueva prueba, implica no sólo que se debe capacitar al personal de laboratorio para llevar a cabo todo el proceso de la prueba de diagnóstico, sino que también se debe capacitar al personal de salud acerca de las condiciones para la recolección y envíos adecuados de las muestras al laboratorio e interpretación de los resultados.

Los resultados de este estudio, que muestran que sólo 4 LRN incluyeron en sus programas de capacitación aspectos relativos a la introducción de las pruebas rápidas moleculares (casi todas ellas dirigidas a aspectos técnicos y de EEC), evidencian la necesidad de formular planes de capacitación que incluyan todos los aspectos necesarios para que las adopciones de pruebas rápidas tengan el impacto en el control de la enfermedad. Además, para incrementar la cobertura y utilización de estas nuevas herramientas sería de gran utilidad contar con evaluaciones operacionales bien diseñadas, que permitan optimizar muchos componentes de la red diagnóstica, incluidos los vínculos entre los servicios de diagnóstico y los centros de tratamiento, los algoritmos ideales para entornos específicos de cada país, estrategias operacionales para optimizar el rendimiento de las tecnologías, entre otras. En ese sentido es necesario fortalecer los planes de investigación de las redes de laboratorios para que sean capaces de dar respuesta a estos interrogantes fundamentales para mejorar el uso y rendimiento de las pruebas rápidas.

Los sistemas de información electrónicos utilizan tecnología informática para facilitar la captura y transferencia de información de los sistemas de salud. Ofrecen una variedad de beneficios, que permiten garantizar el adecuado uso de los métodos diagnósticos en la red y mejorar el vínculo con la atención y el

new tools, it would be very useful to have well-designed operational evaluations that allow optimizing many components of the diagnostic network, including the links between diagnostic services and treatment centers, ideal algorithms for specific environments in each country, operational strategies to optimize the performance of technologies, among others. In this sense, it is necessary to strengthen the research plans of laboratory networks so that they are able to respond to these fundamental questions to improve the use and performance of rapid tests.

Electronic information systems use computer technology to facilitate the capture and transfer of information from health systems. They offer a variety of benefits, which allow ensuring the proper use of diagnostic methods in the network and



improve the link with the care and management of the patient. These information systems allow for immediate referral of the tests results to the users involved in the handling of cases, provide information for real-time surveillance (trends on the disease or resistance

of antituberculosis drugs), improve the quality of the information and can even monitor quality indicators of diagnostic techniques remotely and support the control of laboratory stock.

The implementation of this kind of system constitutes a true regional challenge, considering that only 3 NTBLN indicated that had this type of system; however, we must bear in mind that previous experiences in the use of these tools demonstrate that for its successful implementation, certain conditions are required, such as personnel assigned to periodically monitor the data, error levels and causes of underutilization of the system, server maintenance and ongoing training of existing and new users.

manejo del paciente. Estos sistemas de información permiten remitir en forma inmediata los resultados de las pruebas a los usuarios involucrados en el manejo de casos, aportar información para la vigilancia en tiempo real (tendencias sobre la enfermedad o la resistencia de los fármacos antituberculosos), mejoran la calidad de la información e inclusive pueden monitorear indicadores de calidad de las técnicas diagnósticas en forma remota y apoyar al control de stock del laboratorio.

La implementación de este tipo de sistemas constituye un verdadero reto regional, considerando que sólo 3 de las RNLTB indicaron que contaban con este tipo de sistema; sin embargo, hay que considerar que las experiencias previas en el uso de estas herramientas permitieron evidenciar que para que su implantación resulte exitosa se requiere que se cumplan algunas condiciones como, personal asignado para monitorear periódicamente los datos, los niveles de error y las causas de subutilización del sistema, mantenimiento del servidor y capacitación continua de usuarios existentes y nuevos.

OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES

OBSERVATIONS AND RECOMMENDATIONS

- Los planes de implementación de microscopía de fluorescencia LED en reemplazo de la microscopía convencional no han podido ser implementados en la mayoría de los países. El desarrollo de instancias regionales de capacitación en esta área diagnóstica podría ser una herramienta que facilitara la adopción de esta metodología en la región.
- Parece necesario reforzar la capacidad de los servicios de laboratorio para diagnosticar la TB zoonótica, al menos en aquellas poblaciones, donde epidemiológicamente existan mayores riesgos de la ocurrencia de esta enfermedad.
- En algunos países, los manuales de las técnicas clásicas y de las nuevas herramientas están desactualizados o no existen. El desarrollo de guías regionales sería un insumo importante para la actualización y el desarrollo de los manuales nacionales
- Es necesario acelerar el fortalecimiento del proceso de implementación de un sistema de gestión de calidad, apoyando al LRN mediante capacitación básica y avanzada sobre sistema de gestión de calidad y colaboración para la preparación de planes para implementar sistemas de gestión de calidad en laboratorios de TB
- Varios de los LRN tienen deficiencias de infraestructura y bioseguridad. A fin de fortalecer la seguridad de los trabajadores, sería recomendable capacitar recursos regionales en el diseño de laboratorios seguros, el flujo de trabajo y el mantenimiento de ciertos equipos claves para el desarrollo de un ambiente de trabajo adecuado, así como fortalecer el desarrollo del programa de
- Implementation plans for LED fluorescence microscopy to replace conventional microscopy have not been applied in most countries. The development of regional training instances in this diagnostic area could be a tool to facilitate the adoption of this methodology in the region.
- It seems necessary to strengthen the capacity of laboratory services to diagnose zoonotic TB, at least in those populations, where epidemiologically there are greater risks of the occurrence of this disease.
- In some countries, manuals of classical techniques and new tools are outdated or do not exist. The development of regional guidelines would be an important input for the updating and development of national manuals
- It is necessary to accelerate the implementation process of the quality management system, by supporting the NRL through basic and advanced training on quality management system and collaborating with them for the preparation of plans to implement quality management systems in TB laboratories
- Several of the NRL have infrastructure and biosafety deficiencies. In order to strengthen the safety of workers, it would be advisable to train regional resources in the design of safe laboratories, the adequate work flow and the maintenance of certain key equipment for the development of an satisfactory work environment, as well as to strengthen the development of the occupational health programs
- Commercial liquid medium systems, considered

salud ocupacional

- Los sistemas de medios líquidos comerciales, considerados como gold standard para la determinación de PS a medicamentos de segunda línea están disponibles en pocos LRN. Es necesario desarrollar planes de fortalecimiento de los LRN que permitan acelerar la introducción de los sistemas comerciales en medios líquidos, acoplados al mejoramiento de las condiciones de edificaciones y de bioseguridad
- Los métodos y criterios empleados para evaluar la calidad de algunas técnicas diagnósticas utilizadas en la red fueron muy dispares o no están disponibles en muchas RNLTB, lo que advierte acerca de la necesidad de contar con normas precisas de evaluación externa de calidad de las técnicas diagnósticas incluyendo las nuevas pruebas rápidas moleculares
- Es necesario fortalecer los planes de investigación de las redes de laboratorios para que sean capaces de dar respuesta a interrogantes fundamentales para mejorar el uso y rendimiento de las pruebas rápidas.
- Para favorecer la implementación de las nuevas técnicas, sería muy oportuno formular planes de capacitación que incluyan todos los aspectos (pre analíticos y post analíticos) para que las adopciones de pruebas rápidas tengan el impacto en el control de la enfermedad.
- Es necesario brindar orientación a los laboratorios para fortalecer y estandarizar los sistemas de información en papel y electrónicos, asesorándolos para la integración de los datos de los sistemas laborales de información con el resto de los sistemas de vigilancia de la TB, por ej. los registros electrónicos de casos de TB notificados. Esta actividad resulta fundamental para mejorar la calidad de la información sobre la vigilancia de la farmacorresistencia, cuyo acceso es limitado en la región.

as the gold standard for the determination of second-line DST, are available in a few NRL. It is necessary to develop plans to accelerate the introduction of culture systems on liquid medium, coupled with the improvement of the laboratory infrastructure and biosafety conditions

- The methods and criteria used to evaluate the quality of some diagnostic techniques were different or not available in many NTBLN, which warns about the need to have precise regional EQA standards of the diagnostic techniques including the new rapid molecular tests
- It is necessary to strengthen the research plans of the laboratory networks so that they are capable of answering fundamental questions to improve the use and performance of rapid tests.
- To favor the implementation of new techniques, it would be very opportune to formulate training plans that include all aspects (pre-analytical and post-analytical) so that the adoption of rapid tests has the expected impact on the control of the disease.
- It is necessary to provide guidance to laboratories to strengthen and standardize information systems in paper and electronically, advising them for the data integration of from laboratory information systems with the rest of the TB surveillance systems, i.e. electronic records of TB notified cases. This activity is essential to improve the quality of information on the surveillance of drug resistance, whose access is limited in the region.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAPHY

1. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis – Revisión 2013, Ginebra, Organización Mundial de la Salud.2013. (WHO/HTM/TB/2013.2).apps.who.int/iris/bitstream/10665/111016/1/9789243505343_spa.pdf.
2. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control. World Health Organization.2012. (WHO/HTM/TB/2011.22).http://who.int/tb/publications/electronic_recording_reporting/en/
3. External quality assessment for AFB smear microscopy. Geneva, APHL, CDC, IUATLD, KNCV, RIT, WHO, 2002 https://www.aphl.org/aboutAPHL/publications/Documents/External_Quality_Assessment_for_AFB_Smear_Microscopy.pdf
4. Framework of indicators and targets for laboratory strengthening under the End TB Strategy. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2016. (WHO/HTM/TB/2016.18). <http://www.who.int/tb/publications/labindicators/en/>
5. Frequently asked questions about the implementation of the new WHO recommendation on the use of the shorter MDR-TB regimen under programmatic conditions. Ginebra, Organización Mundial de la salud. 2016.http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/FAQshorter_MDR_regimen.pdf
6. GLI Model TB Diagnostic Algorithms. Global Laboratory Initiative. 2017. <http://www.stoptb.org/wg/gli/gat.asp>
7. GLI Quick Guide to TB Diagnostics Connectivity Solutions. Global Laboratory Initiative. 2016. http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli_connectivity_guide.pdf
8. Guidebook for Implementation of Laboratory Information Systems in Resource-Poor Settings. Association for Public Health Laboratories.http://www.aphl.org/MRC/Documents/GH_2005October_LIS-Guidebook.pdf
9. Implementing tuberculosis diagnostics: A policy framework. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 2015. (WHO/HTM/TB/2015.11). http://www.who.int/tb/publications/implementing_TB_diagnostics
10. Laboratory Information System (LIS) High Level Requirements. Association for Public Health Laboratories.http://www.aphl.org/MRC/Documents/GH_2005October_LIS-High-Level-Requirements.pdf
11. Laboratory services in tuberculosis control. Ginebra, OMS. 1998. (WHO/TB/98.258).http://www.who.int/tb/publications/who_tb_98_258/en/index.html
12. Manual de bioseguridad para laboratorios de tuberculosis. Ginebra, OMS. 2012. (WHO/HTM/TB/2012.11). http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_biosafety/sp/index.html

13. Roadmap for zoonotic tuberculosis World Health Organization (WHO) <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259229/1/9789241513043-eng.pdf>
14. The End TB Strategy – global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf
15. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 2015. (WHO/HTM/TB/2015.25). <http://www.who.int/tb/publications/use-of-lf-lam-tb-hiv>
16. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: policy guidance. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2016. (WHO/HTM/TB/2016.07). <http://www.who.int/tb/publications/lamp-diagnosis-molecular>
17. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs: policy guidance. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2016. (WHO/HTM/TB/2016.07). <http://www.who.int/tb/publications/lpa-mdr-diagnostics>
18. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Policy update. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2016. (WHO/HTM/TB/2016.12). <http://www.who.int/tb/publications/molecular-test-resistance>
19. Training package on Xpert MTB/RIF. Global Laboratory Initiative. 2014. http://www.stoptb.org/wg/gli/TrainingPackage_XPERT_MTB_RIF.asp
20. Training packages on culture on solid and liquid medium; on DST by phenotypic and molecular methods; on line probe assays (LPAs). Global Laboratory Initiative. 2012. <http://www.stoptb.org/wg/gli/trainingpackages.asp>
21. Xie YL, Chakravorty S, Armstrong DT, Hall SL, Via LE, et al Evaluation of a Rapid Molecular Drug-Susceptibility Test for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2017;377:1043-1054. doi: 10.1056/NEJMoa1614915
22. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2013. (WHO/HTM/TB/2013.16). <http://www.who.int/tb/publications/xpert-mtb-rif-assay-diagnosis-policy-update/en/>



PROGRAMA "FORTALECIMIENTO DE LA RED DE LABORATORIOS DE TUBERCULOSIS EN LA REGION DE LAS AMÉRICAS"

