

Manual sobre la selección de pruebas moleculares de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS

para detectar la tuberculosis y la tuberculosis
farmacorresistente



Manual sobre la selección de pruebas moleculares de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS

para detectar la tuberculosis y la tuberculosis
farmacorresistente

Versión oficial en español de la obra original en inglés
Manual for selection of molecular WHO-recommended rapid diagnostic tests for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis
© Organización Mundial de la Salud, 2022
ISBN 978-92-4-004257-5 (versión electrónica)

Manual sobre la selección de pruebas moleculares de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS para detectar la tuberculosis y la tuberculosis farmacorresistente

ISBN: 978-92-75-32632-9 (PDF)

ISBN: 978-92-75-12632-5 (versión impresa)

© Organización Panamericana de la Salud, 2022



Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: “Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS”.

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: “La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción”.

Cita propuesta: Organización Panamericana de la Salud. Manual sobre la selección de pruebas moleculares de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS para detectar la tuberculosis y la tuberculosis farmacorresistente. Washington, DC: OPS; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275326329>.

Datos de catalogación: pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, dirijase a sales@paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros —como cuadros, figuras o imágenes—, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales: las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

CDE/HT/2022



Índice

Acerca de este manual.....	iv
Acerca de la Iniciativa Mundial de Laboratorios.....	iv
Agradecimientos.....	v
Siglas y acrónimos.....	vi
Antecedentes.....	1
Pruebas de diagnóstico rápido molecular recomendadas por la OMS disponibles para la selección.....	3
Parte A. Definir las PDRm recomendadas por la OMS para cubrir las necesidades de pruebas diagnósticas de un país.....	5
A1 Datos y análisis previos a la selección.....	11
A2 Secuencia decisoria sobre las PDRm que se aplicarán.....	17
A3 Consideraciones para una aplicación adecuada de PDRm recomendadas por la OMS.....	18
Parte B. Lecturas y recursos sugeridos.....	18
B1 Directrices y políticas de la OMS.....	18
B2 Manuales de aplicación de la GLI.....	18
B3 Fichas informativas de la GLI.....	18
B4 Notas informativas de la Alianza Alto a la TB y publicaciones del GDF.....	19
B5 Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria.....	19
B6 Análisis y optimización de las redes de diagnóstico.....	19
B7 Sistemas de derivación de las muestras.....	19
Referencias	20
Anexo 1. Preguntas que deben tenerse en cuenta al comparar las PDRm adecuadas recomendadas por la OMS.....	22
Anexo 2. Características de las pruebas.....	26
Anexo 3. Optimización de la red de diagnóstico.....	29

Acerca de este manual

El presente manual ofrece orientación práctica sobre la selección de las pruebas moleculares recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico rápido de la tuberculosis (TB) y la TB farmacorresistente, que los países pueden aplicar con el fin de cumplir los objetivos de su plan estratégico nacional en materia de TB.

El manual se ha diseñado de manera que pueda ser utilizado en todos los países; sin embargo, es posible que los países necesiten modificar o adaptar el enfoque descrito en la guía según el contexto local de su sistema de salud.

Público destinatario

El manual tiene como finalidad proporcionar información a las personas interesadas en la ejecución de las pruebas moleculares de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS para detectar la tuberculosis y la tuberculosis farmacorresistente. El público destinatario incluye a los funcionarios del Ministerio de Salud, directores de programas nacionales de TB, personal del laboratorio nacional de referencia de TB, donantes, asociados en la ejecución, y organismos y organizaciones internacionales.

Acerca de la Iniciativa Mundial de Laboratorios

La Iniciativa Mundial de Laboratorios (GLI, por su sigla en inglés) es una red de asociados internacionales dedicada a acelerar y ampliar el acceso a servicios de laboratorio de TB con garantía de calidad. La GLI ha sido un grupo de trabajo de la Alianza Alto a la TB de las Naciones Unidas desde el 2007. Con la coordinación de un grupo básico y el apoyo de su secretaría en el Programa Mundial de la OMS sobre TB, la GLI tiene como misión servir como una plataforma de colaboración para la formulación y adopción de orientaciones prácticas y herramientas para conformar redes de diagnóstico de TB de alta calidad y mantenerlas. El grupo básico de la GLI cuenta con la representación de destinatarios clave, incluidos laboratorios de referencia nacionales y supranacionales, programas de países con carga alta de TB y TB multirresistente, asociados técnicos, donantes y miembros de la sociedad civil. Se puede encontrar más información sobre la GLI en su sitio web¹ o por conducto de su secretaría.²

¹ www.stoptb.org/wg/gli.

² gli_secretariat@who.int.



Agradecimientos

Thomas Shinnick (consultor independiente) dirigió la elaboración del presente manual con la coordinación del Grupo de Trabajo de la Iniciativa Mundial de Laboratorios para la Alianza Alto a la TB de las Naciones Unidas y su secretaría, en el marco del Programa Mundial de la OMS sobre TB. Entre los autores principales del manual están Thomas Shinnick y Patricia Hall, miembro del grupo básico de la GLI (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos [CDC, Estados Unidos], Atlanta, Estados Unidos). Los miembros del grupo básico de la GLI, Elisa Tagliani (Instituto Científico San Raffaele, Milán, Italia), Christopher Gilpin (Organización Internacional para las Migraciones, Ginebra, Suiza), Sarabjit Singh Chadha (Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores [FIND], Nueva Delhi, India) y Sarder Tanzir Hossain (Proyecto de Detección y Vigilancia de Enfermedades Infecciosas de la Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional [USAID], Dhaka, Bangladesh) hicieron contribuciones técnicas y de revisión crítica. Se agradece de manera especial a Erin Rottinghaus Romano (CDC, Estados Unidos) y Heidi Albert (FIND, Ciudad del Cabo, Sudáfrica) por la revisión técnica y sus valiosos comentarios sobre el contenido del manual.

La GLI es un grupo de trabajo de la Alianza Alto a la TB. La elaboración y publicación del presente documento fueron posibles gracias al financiamiento de USAID.

Siglas y acrónimos

Am	amikacina
complejo <i>M. tuberculosis</i>	bacterias del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (p. ej., bacterias <i>M. tuberculosis</i> o <i>M. bovis</i>)
Eto	etionamida
Fondo Mundial	Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria
FQ	fluoroquinolona
GDF	Servicio Farmacéutico Mundial (por su sigla en inglés)
GLI	Iniciativa Mundial de Laboratorios (por su sigla en inglés)
H	isoniacida
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDRm	pruebas de diagnóstico rápido molecular recomendadas por la OMS
PSF	pruebas de sensibilidad a los fármacos
R	rifampicina
TB	tuberculosis
TB-DR	TB farmacorresistente
TB-Hr	TB resistente a la isoniácida y sensible a la rifampicina
TB-MDR	TB multirresistente
TB-RR	TB resistente a la rifampicina
TB-XDR	TB extensamente resistente; es decir, TB-RR/MDR que también es resistente a una fluoroquinolona y a otro fármaco del grupo A (bedaquilina o linezolid)
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana



Antecedentes

Con el propósito de cumplir los objetivos de la Estrategia Fin de la TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), la OMS recomienda que:

- se realice a las personas con signos o síntomas indicativos de tuberculosis (TB) una prueba de diagnóstico rápido molecular (PDRm) recomendada por la OMS para detectar la TB;
- se realice a las personas con TB confirmada bacteriológicamente una prueba molecular para detectar la resistencia al menos al fármaco de primera línea, rifampicina (R); y
- se realice a las personas con TB resistente a la R (TB-RR) una prueba molecular rápida para detectar la resistencia al menos a las fluoroquinolonas (FQ; p. ej., levofloxacin y moxifloxacin)³.

Más recientemente, las directrices de la OMS han subrayado la importancia de realizar pruebas de sensibilidad a los fármacos (PSF) antes de iniciar el tratamiento, lo que pone de relieve la necesidad de que los países introduzcan las PSF moleculares rápidas, para los fármacos que cuentan con pruebas recomendadas por la OMS como R, isoniacida (I) y FQ.

Cada vez hay más PDRm recomendadas por la OMS para ayudar en el diagnóstico de la TB y la TB farmacorresistente (TB-DR). Cada una de estas pruebas tiene la sensibilidad y especificidad adecuadas para detectar las micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (complejo *M. tuberculosis*). La mayoría de las PDRm que detectan estas micobacterias (aunque no todas) también pueden detectar la TB-DR (véase el **cuadro 1**). Todas las PDRm recomendadas por la OMS que detectan la TB-DR también examinan la resistencia a R y algunas de ellas, tanto la resistencia a la R como a la I, con lo cual se facilita la detección de monorresistencia a cada uno de estos fármacos clave de primera línea, además de la resistencia combinada (es decir, la TB multirresistente [TB MDR]). Por último, también se cuenta con pruebas moleculares rápidas para examinar la resistencia a la R, H, FQ, amikacina (Am), pirazinamida (PZA) y etionamida (Eto) en todas las personas con TB confirmada bacteriológicamente.

Es importante destacar que la transición hacia las pruebas moleculares rápidas no elimina la necesidad de realizar cultivos ni PSF fenotípicas. Estos análisis siguen siendo necesarios para examinar la sensibilidad a fármacos para los cuales no se dispone de PDRm recomendadas por la OMS, supervisar la respuesta al tratamiento de la TB e investigar los resultados discordantes de las pruebas de diagnóstico o de las PSF. En especial, las PSF fenotípicas son necesarias cuando se prueban los fármacos nuevos y los fármacos del grupo A con nuevas indicaciones de uso, que se emplean para tratar la TB-RR y la TB-MDR, y para detectar la TB extensamente resistente (TB XDR) (2). Por lo tanto, la red nacional de diagnóstico de la TB deberá prestar servicios de PSF tanto moleculares como fenotípicas; asimismo, tendrá que contar con vínculos eficaces de derivación

³ En la Estrategia Fin de la TB se instaba originalmente a realizar a todos los pacientes con TB RR la prueba de sensibilidad a los agentes inyectables de segunda línea (kanamicina, capreomicina y amikacina). Sin embargo, en la actualidad la OMS recomienda, como una prioridad, que se eliminen los medicamentos inyectables de todos los esquemas de tratamiento y se reemplacen por bedaquilina, con lo cual se tornan innecesarias las pruebas rápidas de sensibilidad a la amikacina.

entre los centros que realizan PSF fenotípicas y los centros que realizan pruebas moleculares rápidas recomendadas por la OMS.

En el presente manual se describe un procedimiento destinado a ayudar a los países a reconocer las PDRm recomendadas por la OMS que pueden ser adecuadas para cubrir las necesidades de medios de diagnóstico en su entorno específico. El proceso gradual incluye consideraciones relativas a las políticas y objetivos nacionales, las características epidemiológicas de la TB y la TB DR, la estructura y capacidad de la red de diagnóstico, los requisitos de instalaciones e infraestructura, y aspectos relacionados con la implementación. Estos factores pueden conducir a la adopción de al menos dos PDRm para ser usadas en un país, con el fin de satisfacer las necesidades de pruebas de todos los usuarios.

La aplicación satisfactoria de las PDRm recomendadas por la OMS requerirá un compromiso firme del gobierno, el apoyo de los donantes y los asociados en la ejecución, y la asignación de recursos económicos y humanos suficientes para llevar a cabo el proceso de implementación. Entre los recursos necesarios están los relacionados con los costos operativos anuales, la supervisión del desempeño y la mejora continua de la calidad de las PDRm y la revisión de la red de análisis de laboratorio.

Pruebas de diagnóstico rápido molecular recomendadas por la OMS disponibles para la selección

Los PDRm analizadas en el presente manual se indican en el cuadro 1. Se incluyen pruebas diagnósticas iniciales para diagnosticar la TB (con detección de farmacorresistencia o sin ella) y pruebas diagnósticas complementarias para detectar la farmacorresistencia.

Se pueden consultar las recomendaciones y la orientación normativa de la OMS para cada una de estas pruebas en la actualización del 2021 de las Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. *Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis (3)*. Se pueden obtener orientación sobre su implementación en la actualización del 2021 del Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. *Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para detectar la tuberculosis (4)* y, para algunas PDRm recomendadas por la OMS, en los manuales de aplicación y las fichas de información de la Iniciativa Mundial de Laboratorios (GLI, por su sigla en inglés). ⁴

Cuadro 1. Pruebas moleculares de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS para detectar la TB y la TB DR

Prueba	Fabricante	Descripción	Tipo ^a de aprobación	Resistencia detectada
Pruebas iniciales para el diagnóstico de la TB sin detección de farmacorresistencia				
Kit de detección Loopamp™ MTBC	Eiken Chemical, Tokio (Japón)	AAN manual o automatizada	Individual	Ninguna
FluoroType® MTB	Bruker/Hain Lifescience, Nehren (Alemania)	AAN automatizada	AANa-CM	Ninguna
Pruebas iniciales para el diagnóstico de la TB con detección de farmacorresistencia				
Xpert® MTB/RIF	Cepheid, Sunnyvale (Estados Unidos)	AAN automatizada	Individual	R
Xpert MTB/RIF Ultra	Cepheid, Sunnyvale (Estados Unidos)	AAN automatizada	Individual	R
Truenat® MTB o MTB Plus para detectar TB, consecutiva ^b a Truenat MTB-RIF-Dx para detectar TB DR	Molbio Diagnostics, Goa (India)	AAN automatizada	Individual	R
RealTime MTB para detectar TB, consecutiva ^b a RealTime MTB RIF/INH para detectar TB-DR	Abbott Molecular, Des Plaines (Estados Unidos)	AAN automatizada	AANa-CM	R, H ^c

⁴ En el sitio web de la GLI se pueden consultar los manuales de implementación específicos para algunas de las pruebas moleculares de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS: <https://stoptb.org/wg/gli/gat.asp> [en inglés].

Prueba	Fabricante	Descripción	Tipo ^a de aprobación	Resistencia detectada
BD MAX™ MDR-TB	Becton Dickinson, Sparks (Estados Unidos)	AAN automatizada	AANa-CM	R, H ^c
FluoroType MTBDR	Bruker/Hain Lifescience, Nehren (Alemania)	AAN automatizada	AANa-CM	R, H ^c
cobas® MTB para detectar TB, consecutiva ^b a cobas MTB RIF/INH para detectar TB-DR	Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton (Estados Unidos)	AAN automatizada	AANa-CM	R, H ^c

Pruebas diagnósticas complementarias para detectar farmacoresistencia

Xpert® MTB/ XDR	Cepheid, Sunnyvale (Estados Unidos)	AAN automatizada	AANa-CB	H, FQ, Eto, Am
GenoType MTBDRplus	Bruker/Hain Lifescience, Nehren (Alemania)	Prueba manual de hibridación inversa	LPA-PL	R, H, Eto
Estuche de detección Genoscholar™ NTM + MDRTB	NIPRO Corporation, Osaka (Japón)	Prueba manual de hibridación inversa	LPA-PL	R, H ^b
GenoType MTBDRs/	Bruker/Hain Lifescience, Nehren (Alemania)	Prueba manual de hibridación inversa	Individual	FQ, Am
Genoscholar PZA-TB	NIPRO Corporation, Osaka (Japón)	Prueba manual de hibridación inversa	AANhi-CA	PZA

AANa CB: prueba de amplificación de ácidos nucleicos automatizada de complejidad baja (para isoniácida y fármacos de segunda línea); AANa CM: prueba de amplificación de ácidos nucleicos automatizada de complejidad moderada; AANhi CA: prueba de amplificación de ácidos nucleicos por hibridación inversa de complejidad alta; Am: amikacina; Eto: etionamida; FQ: fluoroquinolona; H: isoniácida; LPA PL: prueba con sondas lineales (por su sigla en inglés) para fármacos de primera línea; MTBC: Bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*; Pto: protionamida; PZA: pirazinamida; R: rifampicina; TB: tuberculosis; TB DR: TB farmacoresistente.

^a Solo se indican las pruebas recomendadas por la OMS. La aprobación de la OMS se basa en el examen de la evidencia para una prueba específica o una clase de pruebas; las clases incluyen AANa CM, AANa CB, LPA PL y AANhi CA.

^b Estos ensayos están diseñados como un proceso en dos etapas, con dos reacciones de amplificación independientes. El primer paso es la detección de las bacterias del complejo *M. tuberculosis* y el segundo paso es la detección de la farmacoresistencia.

^c Este ensayo detecta mutaciones en la región promotora de *inh*, que confieren resistencia a la H y Eto/Pto; sin embargo, aún no se ha analizado el desempeño de la prueba para detectar la resistencia a Eto/Pto.

En el pasado, la OMS publicó políticas y recomendaciones sobre pruebas individuales basadas en revisiones, realizadas por grupos de elaboración de directrices, sobre la precisión diagnóstica de las pruebas, su factibilidad, el equilibrio entre los beneficios y los perjuicios, aspectos relacionados con costos y su aceptabilidad. Sin embargo, en el 2021, la OMS elaboró un esquema basado en clases para la clasificación de las PDRm (3). Las clases se definieron según el tipo de tecnología de la prueba, la complejidad de aplicación de la misma y las afecciones para las cuales se utilizarían. Los datos sobre precisión diagnóstica de cada miembro de una clase se combinaron y revisaron, y luego se utilizaron en la formulación de las recomendaciones para toda la clase y en el diseño de algoritmos que incluían las PDRm recomendadas por la OMS (4).



Parte A. Definir las PDRm recomendadas por la OMS para cubrir las necesidades de pruebas diagnósticas de un país

En la presente sección del manual se describe un procedimiento gradual destinado a ayudar a los países a definir una o varias PDRm que pueden ser adecuadas para abordar las necesidades de pruebas diagnósticas en su entorno específico.

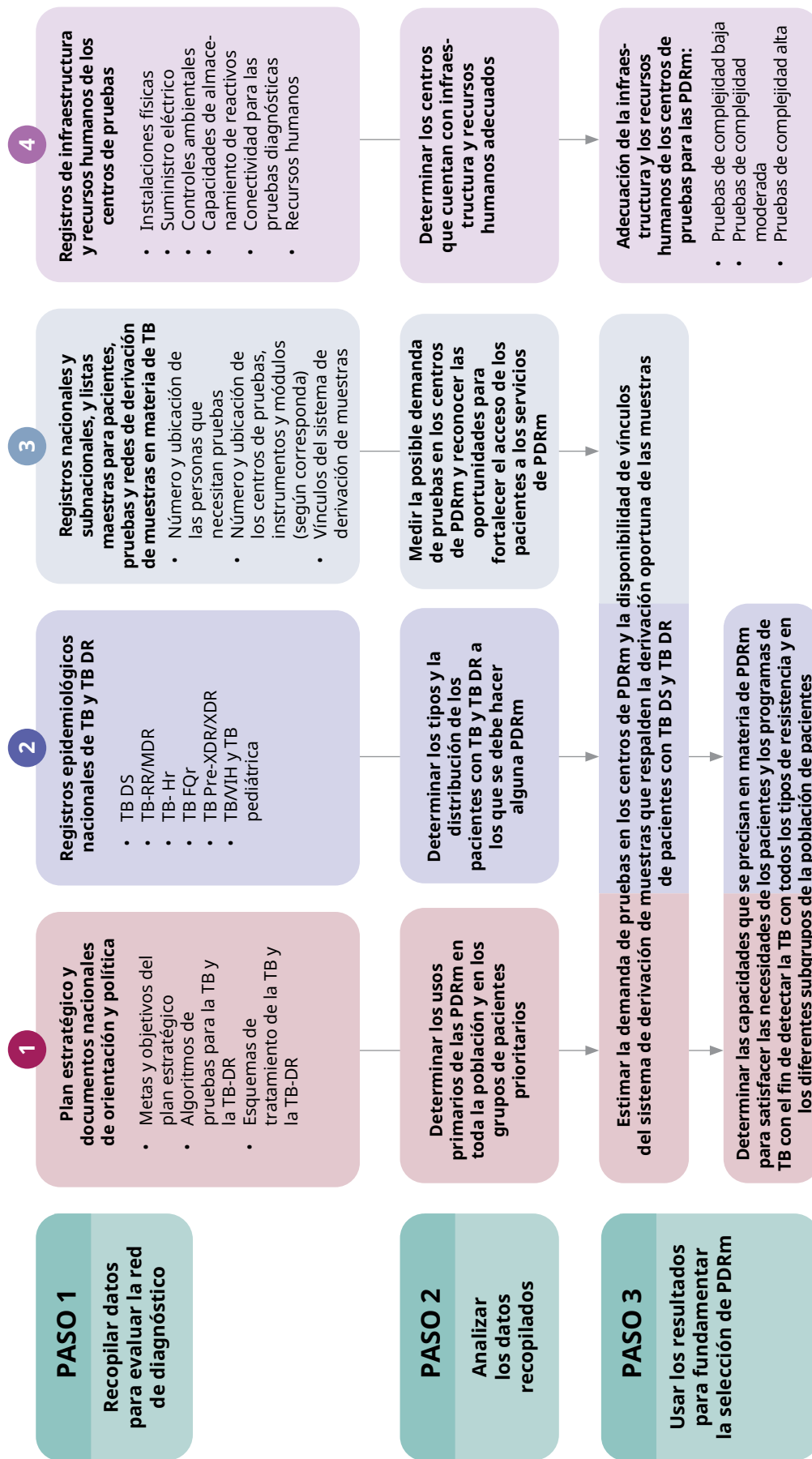
- **En la parte A1** se describe la recopilación y el análisis de la información necesaria para escoger una o varias PDRm. Se resumen los principales factores que influyen en la definición de los instrumentos para las pruebas y las PDRm que responden mejor a las necesidades de pruebas diagnósticas de un país.
- **En la parte A2** se describe la forma de utilizar la información recogida en la Parte A1 con el fin de definir las PDRm recomendadas por la OMS que son adecuadas para cubrir las necesidades de pruebas diagnósticas del país y garantizar el acceso de los pacientes a los servicios de pruebas diagnósticas.
- **En la parte 3** se describen los factores que deben tenerse en cuenta al definir qué PDRm recomendadas por la OMS podrían utilizarse; entre estos factores se cuentan aspectos relacionados con el registro y la importación de instrumentos y productos básicos (incluido el despacho de aduanas), los requisitos de la cadena de suministro, requisitos de servicio y mantenimiento, y la disponibilidad de asistencia en el país por parte del fabricante, los distribuidores y los servicios técnicos autorizados locales.

A1 Datos y análisis previos a la selección

La adecuación de una PDRm frente a las necesidades de pruebas diagnósticas o PSF de un país está determinada por:

- las políticas, los objetivos y las metas nacionales, que fundamentan las prioridades de realización de pruebas;
- las características epidemiológicas subnacionales de la TB y la TB DR en el país, que fundamentan las necesidades de servicios de pruebas diagnósticas; y
- la estructura y los componentes de la red de diagnóstico de TB existentes, que se analizan con el fin de reconocer los éxitos y las brechas de los servicios de pruebas actuales, y pueden utilizarse para fundamentar las estrategias y las oportunidades para prestar servicios de diagnóstico y mejorarlos.

Figura 1. Datos y análisis previos a la selección



PDRm: prueba de diagnóstico rápido molecular recomendada por la OMS; OMS: Organización Mundial de la Salud; TB: tuberculosis; TB DS: TB farmacosensible; TB DR: TB farmacorresistente; TB FQr: TB resistente a las fluoroquinolonas; TB Hr: TB resistente a la isoniacida y sensible a la rifampicina; TB RR/MDR: TB resistente a la rifampicina o multirresistente; TB/VIH: TB asociada con la infección por el VIH; TB XDR: TB extensamente resistente; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

El primer paso en el proceso de evaluación de la adecuación de diversas PDRm para usarlas en diferentes entornos geográficos y epidemiológicos de un país consiste en recopilar y analizar la información necesaria con el fin de fundamentar las decisiones principales. La información pertinente incluye las políticas nacionales y los planes estratégicos del país, las características epidemiológicas de la TB farmacosensible y la TB-DR, los usos previstos de las pruebas, los volúmenes de pruebas previstos, la cobertura y la accesibilidad (**figura 1**).

A1.1 Plan estratégico, documentos y políticas nacionales

El plan estratégico nacional o el plan estratégico del laboratorio nacional de TB debe definir las capacidades en materia de PDRm que se precisan para fundamentar los objetivos de las PDRm.

A1.2 Características epidemiológicas nacionales de la TB y la TB DR

La estimación de la demanda de pruebas en el futuro (es decir, el número de muestras que habrá para cada tipo de prueba) requiere información sobre las características epidemiológicas de la TB y la TB DR en los diversos entornos del país, de manera de comprender los tipos de pruebas y la distribución necesarios para cubrir las necesidades de los pacientes. La información principal incluye el número de casos estimados, casos con pruebas y casos notificados de TB, TB pediátrica, TB/VIH y TB DR, y la proporción de casos con resistencia a los principales fármacos contra la TB (es decir, R, H y FQ). Siempre que sea posible, se deben estratificar los datos epidemiológicos por distrito, región u otra zona geográfica subnacional. Gran parte de esta información debería estar disponible en informes anuales y trimestrales, o en encuestas de prevalencia y farmacoresistencia.



Preguntas principales que se deben tener en cuenta:

- ¿Cuáles son las metas de los algoritmos nacionales de realización de pruebas?
- ¿Cuál es el uso primario previsto de la realización de PDRm a escala nacional (p. ej., detección de TB, detección de TB RR o detección de la TB y la resistencia a la R y la H), y para qué se utilizarán las pruebas a medida que aumente la capacidad?
- ¿Qué grupos de la población son prioritarios para realizar las PDRm?
- ¿Qué medicamentos se utilizan en los esquemas actuales de tratamiento de la TB para los cuales se necesitan PSF moleculares o fenotípicas?

A1.3 Población nacional y subnacional de pacientes, realización de pruebas y redes de derivación de muestras en materia de TB

Los recursos y capacidades de la red de diagnóstico de la TB serán importantes para determinar cuáles PDRm podrían aplicarse en qué entornos y en qué niveles de la red. Algunos aspectos clave son la estructura de la red existente y su relación con la red de prestación de servicios clínicos como los servicios de diagnóstico y las prestaciones disponibles en cada nivel de la red (servicios centralizados, descentralizados y de modelo mixto); las plataformas de pruebas moleculares que se utilizan en los diferentes niveles de la red de laboratorios; los vínculos entre los laboratorios y los centros de atención de salud (sector público y sector privado); y los procedimientos y vías de derivación de las muestras de los centros de atención de salud hacia los centros centralizados o descentralizados que realizan PDRm.

Se debe evaluar la estructura de la red de diagnóstico y los vínculos de derivación, con el fin de comprender la forma en que están organizados los servicios de diagnóstico en un país, reconocer las brechas en el acceso a los servicios de pruebas diagnósticas, y determinar las oportunidades

para optimizar la cobertura y los tiempos de obtención de resultados de los servicios de pruebas diagnósticas para todos los usuarios. La evaluación se puede llevar a cabo mediante la recopilación de datos específicos de cada país y datos nacionales de los establecimientos de salud y los centros de pruebas, que incluyan los volúmenes de pacientes con TB presuntiva y confirmada de los establecimientos de salud; los vínculos con centros de pruebas en el mismo lugar o por derivación; los instrumentos, las pruebas y la capacidad de realizar pruebas del centro de pruebas; y los plazos de obtención de resultados para los usuarios o los establecimientos de salud. Estos datos se analizan luego para determinar las brechas en la cobertura de las pruebas por zona geográfica o población de pacientes y las brechas en el tiempo de respuesta del servicio de pruebas, que limitan el acceso de los pacientes a los servicios de pruebas diagnósticas. Se debe dar prioridad a las brechas detectadas que puedan superarse al responder a dificultades menores o fallas localizadas del sistema, dando seguimiento a las medidas para evaluar su impacto sobre las deficiencias o para adoptar medidas complementarias. Sin embargo, si se encuentran insuficiencias mayores en los servicios de pruebas, que no pueden resolverse plenamente con medidas que fortalezcan las redes existentes o con nuevas redes, o si se detectan necesidades nuevas de pruebas que no puede suplir la red existente, se puede llevar a cabo un ejercicio completo de optimización de la red de diagnóstico (véase el **anexo 3**).



Posibles fuentes de datos para la evaluación:

- Distribución de la población, en www.worldpop.org.
- Distribución de la prevalencia de TB, encuestas de TB DR o informes de casos notificados.
- Número y ubicación de los establecimientos de salud: lista maestra de establecimientos, bases de datos públicas o encuesta.
- Número y ubicación de los centros de pruebas: lista maestra de establecimientos o encuesta.
- Recursos y capacidades de cada centro: informes anuales o trimestrales.
- Vínculos para derivación de las muestras: encuesta o mapa de la red.

Recuadro 1. Definiciones clave para la evaluación de los centros e instrumentos de PDRm recomendadas por la OMS

Capacidad: número de pruebas que se pueden completar en un centro, con un instrumento o unidad de pruebas (es decir, módulo) específicos en un período definido.

Ejemplo: un módulo de un instrumento GeneXpert IV de Cepheid en el país X ejecuta tres series analíticas en una jornada laboral, que incluya ≤ 8 horas para realizar las pruebas. Así, la capacidad del instrumento, dada la disponibilidad de cuatro módulos de pruebas, es de doce pruebas por día (3 series por módulo $\times$ 4 módulos = 12), aunque las capacidades mínimas, medias y máximas pueden diferir.

Ejemplo: un módulo de un instrumento GeneXpert IV de Cepheid en el país X ejecuta un mínimo de una serie analítica, un promedio de dos y un máximo de cuatro series en la misma jornada laboral de 8 horas.

Dadas las diferencias entre estos ejemplos, es importante definir y especificar el tipo de capacidad que se calcula y se utiliza en los análisis de la red.

Utilización: porcentaje de la capacidad máxima del centro, instrumento o unidad de pruebas (es decir, módulo) que se utiliza para realizar pruebas en un período definido.

Ejemplo: se ejecutan 24 series analíticas BD MAX en una jornada laboral de 8 horas, para las cuales el BD MAX tiene una capacidad máxima de 48 pruebas. Por lo tanto, el instrumento BD MAX tiene una tasa de utilización de 50% (24/48). Nótese que la utilización "óptima" de la capacidad del centro de pruebas y el instrumento suele ser inferior a 100%, con el fin de procurar que haya suficiente capacidad para hacer frente a una gran demanda, en caso de aumento de la carga de trabajo o de necesidades de mantenimiento de los equipos de pruebas.

Cobertura: porcentaje de los pacientes que necesitaron una PDRm, en quienes se realizó la prueba.

Ejemplo: de los 200 pacientes que acudieron con TB presuntiva al establecimiento de salud X, en 150 se realizó la PDRm y la prueba de resistencia a la R, lo cual representa una cobertura de 75% (150/200). Nótese que la cobertura puede calcularse a escala del centro o a un nivel superior (regional o nacional). Del mismo modo, la cobertura se puede calcular para todos los pacientes o los subgrupos de pacientes que reúnen los requisitos (p. ej., pacientes pediátricos y pacientes con infección por el VIH).

A1.4 Infraestructura y recursos humanos de los centros de pruebas

A1.4.1 Volumen de trabajo previsto

Las características epidemiológicas de la TB en el entorno local deben permitir hacer una estimación del volumen para cada prueba, mediante la evaluación del número de personas que necesitan una PDRm y los tipos de pruebas diagnósticas y PSF necesarias para cada fármaco contra la TB. El análisis de la red de diagnóstico que mapea a las personas que necesitan pruebas junto con los centros de PDRm existentes o necesarios debe permitir la estimación de la carga de trabajo prevista en cada centro de PDRm. Al utilizar estos datos, la calculadora de la OMS para determinar la capacidad necesaria de diagnóstico de la TB⁵ (5) se puede modificar para estimar el número de PDRm necesarias en cada centro que las realiza. Además, la información vigente sobre el volumen de trabajo de los centros existentes debería estar disponible en los informes trimestrales o anuales, y puede combinarse con los datos de análisis de la red, a fin de confirmar o precisar las

⁵Véase la hoja de cálculo Microsoft Excel en: http://www.who.int/entity/tb/publications/calculations_of_lab_capacity.xls?ua=1.

estimaciones del volumen de trabajo que se anticipa. La carga de trabajo prevista es importante por las siguientes razones:

- Es primordial que la carga de trabajo esté respaldada por una capacidad suficiente en materia de PDRm e instrumentos. Aunque algunos instrumentos pueden procesar un máximo de 10 muestras por día, otros procesan de 50 a 100 muestras diarias, o incluso más (véase el **anexo 2**). Debe evitarse tanto el uso excesivo como la subutilización de la capacidad del instrumento.
- La dotación de personal del centro de pruebas debe permitir completar el número necesario de pruebas por día en cada centro. Las modificaciones que necesitan los planes de dotación de personal se pueden determinar teniendo en cuenta el número actual de miembros de la plantilla, de horas de trabajo por día, las horas de comienzo y finalización habituales y de turnos, los días de trabajo por semana y el rendimiento “en la práctica” de la plataforma de PDRm. Por ejemplo, este podría ser el rendimiento teórico ajustado con respecto al número real de series de análisis posibles en una jornada laboral que tenga en cuenta el tiempo de preparación de las muestras y del informe de los resultados, además de todo el tiempo de inactividad del instrumento por limpieza y mantenimiento.
- El volumen de trabajo previsto también debe considerar la posibilidad de realizar pruebas para el diagnóstico de múltiples enfermedades. En el caso de los instrumentos que se utilizan para pruebas diagnósticas de otras enfermedades (p. ej., infección por el VIH o COVID 19), al determinar el uso eficiente del instrumento, se debe tener en cuenta el número total de muestras que se analizarán por día. El uso compartido de un instrumento para pruebas diagnósticas de varias enfermedades puede tener ventajas en materia de costos (p. ej., compartir los costos de compra y mantenimiento), siempre y cuando se garantice la capacidad suficiente para la demanda de pruebas de cada programa. Además, contar con personal de laboratorio que analice muestras para detectar múltiples enfermedades puede mejorar la eficiencia de las pruebas y las competencias del personal, y facilitar la planificación de los horarios y los turnos.

A1.4.2 Disponibilidad de recursos

La selección de una PDRm estará determinada por la disponibilidad de un centro de pruebas que cuente con la infraestructura necesaria para respaldar su uso. Entre los aspectos importantes de la infraestructura del centro de pruebas para las PDRm están los siguientes:

- fiabilidad del suministro de electricidad;
- disponibilidad de control de temperatura y humedad;
- recomendaciones del fabricante sobre el almacenamiento de muestras, equipos y reactivos;
- acceso a los suministros y métodos necesarios para la eliminación de desechos;
- requisitos de bioseguridad;
- requisitos de espacio y protección de las instalaciones físicas;
- dotación y habilidad técnica del personal de laboratorio (p. ej., pipeteo de precisión y habilidades informáticas);

- disponibilidad de conexión a internet; y
- conectividad de las pruebas diagnósticas para las notificaciones a los prestadores de atención médica y los programas.

Se puede obtener orientación para evaluar la adecuación de los centros de pruebas en las guías de ejecución de diversas PDRm recomendadas por la OMS, en el sitio web de la Alianza Alto a la TB (6).

Además de las categorías anteriores, esta fase previa a la selección también debería incluir el análisis de las políticas y orientaciones pertinentes de la OMS (3, 4), con el fin de familiarizarse con los usos recomendados y las características operativas de las diversas PDRm.

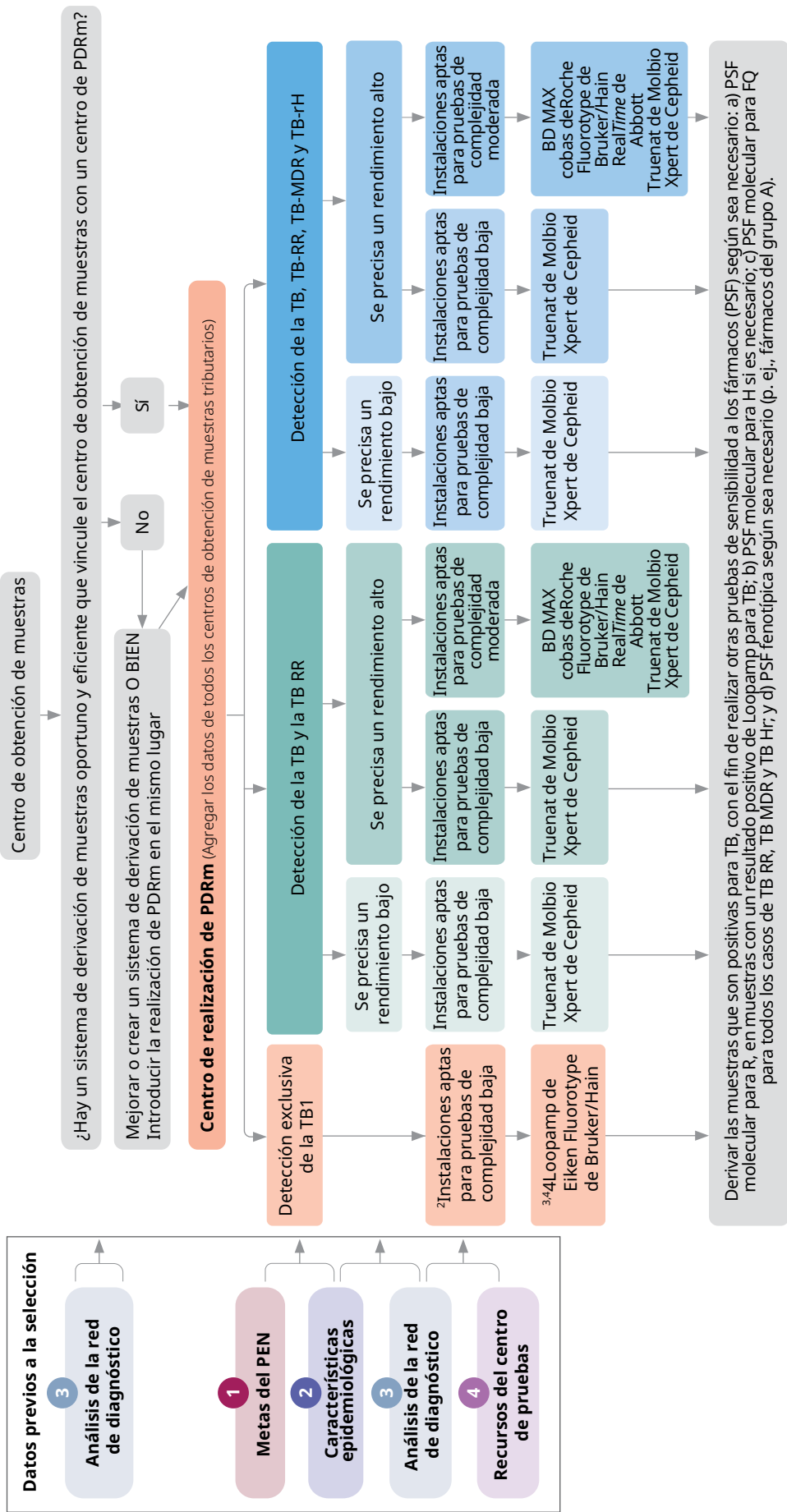
A2 Secuencia decisoria sobre las PDRm que se aplicarán

Los datos previos a la selección cotejados y analizados (véase la parte A1) aportarán información sobre dónde acuden las personas en busca de atención (p. ej., centros de obtención de muestras), los vínculos con la realización de pruebas (p. ej., pruebas en el mismo lugar o derivación de las muestras) y las demandas y capacidades del centro de pruebas diagnósticas (p. ej., carga de trabajo estimada). En la secuencia decisoria (**figura 2**) se utiliza esta información con el objeto de definir las PDRm que podrían usarse en cada centro de PDRm para responder a las necesidades de diagnóstico molecular de la población de pacientes atendidos en el centro. Los resultados de los análisis de los centros se pueden combinar con el fin de definir el tipo y el número de PDRm que pueden ser necesarias para satisfacer las necesidades de diagnóstico molecular de un entorno epidemiológico o geográfico y, en última instancia, del país y los pacientes atendidos.

Si bien la secuencia se centra en un centro específico de PDRm, la secuencia decisoria comienza analizando los centros de obtención de muestras que están vinculados o se prevé que estén vinculados en el futuro con un centro de PDRm. Esto es importante para determinar la carga de trabajo prevista en un centro de pruebas y el acceso de los pacientes a las PDRm, y también puede servir para detectar brechas en la cobertura.

En relación con los centros de obtención de muestras que en la actualidad no están vinculados con un centro de PDRm, el acceso a estas pruebas se puede proporcionar ya sea introduciendo las pruebas en estos centros o creando un vínculo (p. ej., un sistema de derivación de muestras) con un centro de PDRm existente o planificado. La secuencia decisoria se puede utilizar con el fin de determinar las PDRm que serían adecuadas para ofrecerlas en un nuevo centro de PDRm. Esta secuencia también se puede seguir para reevaluar un centro de PDRm cuando su vínculo con un centro adicional (o centros) de obtención de muestras altera de manera notable la carga de trabajo prevista.

Figura 2. Secuencia decisoria



AANA CM: prueba de amplificación de ácidos nucleicos automatizada de complejidad moderada; CB: complejidad baja; CM: complejidad moderada; FQ: fluoroquinolona; H: isoniácida; MTBC: Bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*; OMS: Organización Mundial de la Salud; PDRm: prueba de diagnóstico rápido molecular recomendada por la OMS; PEN: plan estratégico nacional para la TB; PSF: pruebas de sensibilidad a los fármacos; R: rifampicina; TB: tuberculosis; TB DR: TB farmacorresistente; TB Hr: TB resistente a la H y sensible a la R; TB MDR: TB multirresistente; TB RR: TB resistente a la R.

^a Cualquiera de las pruebas para detectar la TB y TB DR también podría utilizarse en una situación en la cual solo es necesario detectar la TB. En este caso, se sigue la secuencia para "Detección de la TB y la TB-RR".

^b La complejidad de las pruebas guarda relación con los requisitos de infraestructura, equipos y habilidades técnicas del personal de laboratorio.

La prueba Loopamp de Eiken y FluoroType MTBC de Bruker/Hain están diseñadas para detectar exclusivamente bacterias del complejo M. tuberculosis. Aunque las pruebas cobas MTB de Roche, RealTime MTB y Truenat MTB podrían usarse solo para detectar bacterias del complejo M. tuberculosis, están diseñadas para usarlas como pruebas iniciales en un procedimiento en dos etapas que incluye pruebas de resistencia. Si se emplea solo para detectar el complejo M. tuberculosis, se puede seguir la secuencia decisoria "Detección de la TB y la TB RR" con el fin de evaluar su adecuación. Sin embargo, se recomienda firmemente a los programas que utilicen estas pruebas para detectar el complejo M. tuberculosis y la farmacoresistencia, a fin de cumplir el objetivo de realizar pruebas de resistencia a la rifampicina en todos los casos.

^d Las pruebas indicadas se describen en el cuadro 1 y se comparan en el anexo 2. A continuación se definen las abreviaciones utilizadas para las PDm: Loopamp de Eiken (estuche de detección Loopamp MTBC); Fluoro Type de BrukerHain (Fluoro Type MTB); Truenat de Molbio (Truenat MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx); Xpert de Cepheid (Xpert MTB/RIF o Xpert MTB/RIF Ultra); BD MAX (BD MAX MDR-TB); cobas de Roche (cobas MTB y cobas MTB RIF/INH); y RealTime (RealTime MTB y RealTime MTB RIF/INH) de Abbott.

A2.1 Pasos para determinar las PDRm adecuadas para su uso como prueba diagnóstica inicial en un centro de pruebas

A continuación se describen los distintos pasos para determinar las PDRm adecuadas para su uso.

Paso 1

Determinar los centros de obtención de muestras con tiempos de respuesta aceptables

En el análisis de la red de diagnóstico realizado en la parte A1 se deben determinar los centros de obtención de muestras (y por lo tanto los pacientes) que estén vinculados con un centro de PDRm mediante un sistema de derivación de muestras,⁶ que favorece un tiempo de respuesta en general aceptable (≤ 48 horas), desde la obtención de la muestra hasta la notificación de los resultados.

- a. La demanda de pruebas anticipada en todos los centros de obtención de muestras vinculados debe combinarse con el fin de sustentar la carga de trabajo prevista en el centro de PDRm.
- b. El análisis de la red puede localizar centros que en la actualidad no están vinculados con un centro de PDRm, pero que podrían estarlo y donde se podría crear o fortalecer un sistema de derivación de muestras, con el objeto de lograr un tiempo de notificación de resultados de 48 horas o menos. Las pruebas previstas de todos los centros de obtención de muestras recién vinculados deben sumarse a la carga de trabajo anticipada en el centro de PDRm de vinculación reciente.
- c. En algunos centros de obtención de muestras, puede ser necesario ejecutar pruebas moleculares en el mismo lugar, con el fin de proporcionar acceso a resultados moleculares oportunos a todas las personas que necesiten pruebas. Se puede utilizar la secuencia decisoria para determinar las pruebas que se podrían establecer en un centro independiente de este tipo.

Paso 2

Determinar las categorías de pruebas necesarias

En el caso de los centros de PDRm establecidos o nuevos que prestan servicios de pruebas diagnósticas en los centros de obtención de muestras, las políticas y objetivos nacionales sobre la realización de PDRm, junto con las características epidemiológicas de la TB y la TB DR en la población en la que se realizarán las pruebas, deberían definir la categoría de pruebas necesarias (es decir, detección de la TB o detección de resistencia a la R o a cualquier otro fármaco contra la TB). Por ejemplo, en un entorno con prevalencia alta de TB RR/MDR, donde el algoritmo nacional indica que se deben realizar PSF para R a todos los pacientes con TB presuntiva, se preferiría una PDRm que detecte la TB y evalúe la resistencia a la R (y posiblemente la resistencia a la H), en lugar de una prueba que solo detecte la TB. Además, los centros de PDRm que atienden diferentes entornos geográficos y epidemiológicos en el país pueden necesitar diferentes clases de PDRm o diferentes PDRm de una misma clase, con el objeto de prestar servicios personalizados a sus usuarios locales.

⁶ Los sistemas de derivación de muestras incluyen un marco de política y gobernanza, procedimientos operativos estandarizados, mecanismos y equipos para transportar las muestras sin riesgo y notificar los resultados con prontitud, aspectos logísticos, personal capacitado, gestión de datos, financiamiento y seguimiento y evaluación. Véase la *GLI Guide to TB specimen referral systems and integrated networks* [guía de la GLI sobre los sistemas de derivación de muestras y las redes integradas para la TB], que se puede consultar en el sitio web de la Alianza Alto a la TB (7).

Paso 3

Definir la capacidad del instrumento que se necesita en cada centro de pruebas

La estimación de la carga de trabajo prevista en cada centro de pruebas debe definir si se necesitarán sistemas de rendimiento bajo o alto para completar de manera adecuada el volumen de pruebas y garantizar la notificación de resultados en un lapso de 48 horas después de la recogida de las muestras.

- a. Los centros de PDRm que anticipan volúmenes grandes de muestras pueden satisfacer mejor la demanda con un instrumento de rendimiento alto (p. ej., cobas 6800 o 8800) o mediante el uso de múltiples instrumentos de rendimiento bajo (p. ej., Truelab Quatro microPCR múltiples).
- b. Algunos instrumentos de PDRm están disponibles en formatos modulares que se adaptan a un margen amplio de pruebas por día. Por ejemplo, las pruebas Xpert MTB/RIF Ultra se pueden realizar en instrumentos GeneXpert con 1, 2, 4, 8, 16 o más módulos y se puede conectar más de un instrumento para que funcionen con una sola computadora.

Paso 4

Determinar las mejoras de infraestructura que pueden ser necesarias en los centros de pruebas

La disponibilidad de instalaciones de pruebas adecuadas puede influir en la elección de la prueba o puede indicar las mejoras que son necesarias en la infraestructura para realizar una prueba específica. Por ejemplo:

- a. En un entorno con un suministro eléctrico poco fiable, puede ser preferible una PDRm que utilice un instrumento que funcione con pilas, en lugar de realizar inversiones importantes para mejorar la infraestructura (p. ej., instalación de energía solar, generadores o un sistema de alimentación ininterrumpida).
- b. La elección de la PDRm puede estar limitada por el número de salas disponibles para realizar las pruebas, la capacidad del establecimiento de organizar un flujo de trabajo unidireccional con las pruebas moleculares en salas múltiples y la presencia de condiciones ambientales favorables (p. ej., temperatura, humedad y polvo):
 - i. la cantidad de espacios necesarios para las PDRm es de una a tres salas;
 - ii. los instrumentos de las PDRm varían en tamaño desde menos de 0,5 m hasta más de 4 m de ancho y desde menos de 10 kg hasta más de 2400 kg;
 - iii. la temperatura máxima de funcionamiento de los instrumentos de análisis de PDRm oscila entre 28 °C y 40 °C; y
 - iv. las condiciones de almacenamiento de los reactivos para PDRm varían de -20 °C a 30 °C.
- c. Si hay actualmente una plataforma de pruebas moleculares que está siendo usada por el programa de otra enfermedad (p. ej., infección por el VIH o COVID 19) en un centro de pruebas de la red de diagnóstico de TB o a la que se puede acceder por conducto de esta red, sería lógico introducir la PDRm que corresponde a la TB. Las plataformas que utilizan estrategias de acceso aleatorio (p. ej., GeneXpert) o que permiten realizar diferentes tipos de pruebas en el mismo lote (p. ej., cobas 6800/8800 y BD MAX) serían preferibles, para garantizar que se puedan satisfacer las necesidades de todos los pacientes y programas. Se necesitará una

planificación cuidadosa con el fin de lograr un acceso equitativo para todas las enfermedades a los instrumentos y recursos de pruebas, la priorización predefinida de los tipos de muestras o pruebas, la ejecución y optimización interprogramática de la estrategia de realización de pruebas para múltiples enfermedades y el uso de soluciones de gestión de datos y notificación de resultados que no sean redundantes.

- d. Los centros de PDRm pueden aceptar PDRm de complejidad baja, moderada o alta, según lo indique su asignación de clase de la OMS. La complejidad de las pruebas se basa en los requisitos de cada una en materia de infraestructura, equipos y habilidad técnica del personal de laboratorio:
 - i. *Complejidad baja:* las instalaciones adecuadas para pruebas de complejidad baja se suelen encontrar en los niveles inferiores de la red de laboratorios de TB (p. ej., laboratorios periféricos y de distrito) y tienen pocos o ningún requisito especial de infraestructura de laboratorio (p. ej., suministro eléctrico fiable o un ambiente con nivel bajo de polvo) y personal de laboratorio con habilidades técnicas básicas (p. ej., pipeteo básico, sin que la precisión sea un aspecto crítico). Los instrumentos necesarios para la PDRm utilizada en estos centros son relativamente fáciles de instalar, operar y mantener. Entre las PDRm adecuadas en estas instalaciones están Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra y Xpert MTB/XDR; Truenat MTB, Truenat MTB Plus y Truenat MTB-RIF Dx; y las pruebas Loopamp MTBC. Las pruebas de complejidad baja se pueden realizar en establecimientos adecuados para pruebas de complejidad moderada o alta.
 - ii. *Complejidad moderada:* las instalaciones adecuadas para las pruebas de complejidad moderada se suelen encontrar en los niveles intermedio o central de la red de laboratorios de TB (p. ej., laboratorios regionales, intermedios o nacionales), tienen requisitos específicos de infraestructura de laboratorio (p. ej., múltiples salas) y cuentan con personal de laboratorio calificado con habilidades específicas de informática y para pruebas de complejidad moderada, como la capacidad de completar con éxito procedimientos de varias etapas con precisión. Los instrumentos necesarios para PDRm de complejidad moderada tienen requisitos más exigentes de instalación, operación y mantenimiento. Las PDRm adecuadas en estas instalaciones incluyen RealTime MTB y RealTime MTB RIF/INH; BD MAX MDR TB; FluoroType MTB y FluoroType MTBDR; y pruebas cobas MTB y cobas MTB RIF/INH. Las pruebas de complejidad moderada también se pueden realizar en establecimientos adecuados para pruebas de complejidad alta, pero no en entornos de complejidad baja.
 - iii. *Complejidad alta:* las instalaciones adecuadas para pruebas de complejidad alta se suelen encontrar en los niveles intermedio o central de la red de laboratorios de TB y sus requisitos son semejantes a los de laboratorios de complejidad moderada. La diferencia principal es que se requiere un mayor grado de habilidades técnicas para realizar las pruebas e interpretar los resultados. Entre las PDRm adecuadas en estas instalaciones se cuenta la prueba complementaria con sondas lineales Genoscholar PZA TB para detectar la resistencia a la PZA. Las pruebas de complejidad baja y moderada se pueden realizar en establecimientos adecuados para pruebas de complejidad moderada o alta.

Paso 5

Considerar la necesidad de pruebas complementarias

La trayectoria diagnóstica no siempre termina con las PDRm, dado que puede incluir otras pruebas complementarias necesarias, como las pruebas de resistencia a otros fármacos para la TB. Por lo tanto, son importantes los siguientes aspectos:

- a. Considerar la posibilidad de utilizar varias PDRm combinadas para satisfacer la demanda de pruebas. Por ejemplo, en determinadas circunstancias, las pruebas incluidas como “pruebas iniciales de diagnóstico de la TB con detección de farmacorresistencia” también se pueden usar como pruebas complementarias para detectar la farmacorresistencia. La prueba BD MAX MDR-TB, por ejemplo, se puede utilizar como prueba complementaria para detectar resistencia a la H y la R, en las muestras positivas para TB, reconocidas con la prueba de detección Loopamp MTBC.
- b. Tener en cuenta las recomendaciones nacionales y de la OMS sobre los servicios integrales de diagnóstico y PSF. Por ejemplo, la OMS recomienda que en todas las personas con TB-RR/MDR o TB resistente a la H y sensible a la R (TB-Hr) se realice una PSF para la resistencia a la FQ. Esto se puede lograr teniendo una PDRm para resistencia a la FQ en el centro de PDRm o derivando la muestra a un segundo centro de PDRm que realice esta prueba. El proceso decisorio descrito anteriormente se puede aplicar a la elección de pruebas complementarias para detectar la resistencia a fármacos adicionales. También puede ser necesario derivar muestras para PSF fenotípicas, en especial cuando se trata de fármacos nuevos o con nuevas indicaciones de uso (p. ej., bedaquilina, delamanid y linezolid) para los cuales no se cuenta con PDRm o de fármacos para cuya posología clínica sería útil determinar las concentraciones críticas (p. ej., la moxifloxacin). Por último, se debe contar con PSF para todos los fármacos incluidos en un esquema de tratamiento, que cuentan con un método fiable de PSF (8).

A2.2 Pasos para determinar las PDRm adecuadas para su uso como pruebas complementarias en un centro de pruebas

Se emplea un procedimiento similar para escoger una PDRm adecuada para usarla como prueba complementaria de detección de farmacorresistencia. Un paso fundamental es determinar las farmacorresistencias que se deben evaluar. Esta decisión debe orientarse con las políticas y los algoritmos nacionales de realización de pruebas, junto con las características epidemiológicas de la TB DR en la población que recibirá la prueba. Los pacientes en quienes las pruebas iniciales detecten resistencia (p. ej., a la R) pueden ser derivados hacia centros de tratamiento específicos y a laboratorios vinculados con estos centros para realizar las pruebas; también se podría considerar la realización de pruebas en el mismo centro de tratamiento. Se cuenta con una prueba complementaria de complejidad baja (Xpert MTB/XDR) que evalúa la resistencia a la H, FQ, Am y Eto. Existen pruebas complementarias de mayor complejidad que evalúan las resistencias a la R y la H (GenoType MTBDRplus y el estuche de detección Genoscholar NTM + MDRTB) y a la FQ y la Am (GenoType MTBDRsl). Se dispone de una prueba complementaria de complejidad alta (Genoscholar PZA TB) que evalúa la resistencia a la PZA. Cada una de estas pruebas se puede configurar para utilizarla en un entorno de rendimiento bajo o alto.

A3 Consideraciones para una aplicación adecuada de PDRm recomendadas por la OMS

El proceso decisorio descrito anteriormente debería ayudar a determinar las PDRm que son adecuadas para cubrir las necesidades diagnósticas del país. La decisión sobre cuál de las PDRm adecuadas se utilizará en los diversos entornos epidemiológicos y geográficos implicará consideraciones específicas propias de cada país como las siguientes:

- las plataformas de pruebas moleculares y la capacidad existentes en materia de TB y otras enfermedades;
- aspectos económicos (p. ej., presupuesto disponible, costo de instrumentos y productos básicos, disponibilidad de precios del Servicio Farmacéutico Mundial [GDF, por su sigla en inglés], costos de aplicación y costos operativos anuales);
- los recursos de instrumentos, los requisitos de servicio y mantenimiento, y la disponibilidad de servicios técnicos autorizados locales, garantías ampliadas y acuerdos de servicio;
- la red de derivación de muestras y su capacidad para entregar resultados oportunos en diferentes zonas;
- aspectos relativos a las compras (p. ej., la cadena de suministro, el tiempo de conservación, las condiciones de almacenamiento, las formalidades de importación, las reglamentaciones aduaneras y los distribuidores en el país);
 - el tiempo de conservación oscila entre 9 y 24 meses;
 - las condiciones de almacenamiento de los reactivos varían entre –15 °C y –25 °C; 2 °C a 8 °C; y entre 2 °C y 30 °C;
- la necesidad de mejorar las instalaciones para satisfacer las necesidades de infraestructura y las condiciones de funcionamiento; la disponibilidad de personal suficiente con las competencias adecuadas; y
- la disponibilidad de apoyo y asistencia técnica en el país.

En el **anexo 1** se indican las preguntas que deben tenerse en cuenta al comparar las PDRm adecuadas.

Por último, el proceso decisorio se centra en centros individuales de PDRm. Los resultados del análisis de los centros individuales en un entorno epidemiológico o geográfico deben combinarse para obtener una visión global de las PDRm apropiadas para su uso en este medio. Al considerar el entorno en su conjunto, las cuestiones relacionadas con la adquisición, el mantenimiento de equipos y la garantía de la calidad (por ejemplo) pueden determinar las PDRm para las cuales será más factible el despliegue y el mantenimiento a largo plazo. Es posible que se necesite una combinación de distintas opciones que se ajusten a las necesidades de cada entorno local, para ofrecer la mejor solución general. Los programas también deberán tener en cuenta los planes para la futura ampliación de las PDRm en el país.



Parte B. Lecturas y recursos sugeridos

B1 Directrices y políticas de la OMS⁷

- *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, actualización del 2021 (3).*
- *Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para detectar la tuberculosis, actualización del 2021 (4).*
 - En la descripción se resumen las PDRm individuales, sus características de rendimiento y los usos recomendados.
 - Las fichas informativas en el anexo 2 proporcionan una visión general de las pruebas MtB RealTime y MTB RIF/INH de Abbott, BD MAX MDR TB de Becton Dickinson, cobas MTB y cobas MTB-RIF/INH de Roche, FluoroType MTB y FluoroType MTBDR de Bruker/Hain Lifescience, Xpert MTB/XDR de Cepheid y Genoscholar PZA TB II de Nipro.

B2 Manuales de aplicación de la GLI⁸

- *Implementing a quality assurance system for Xpert MTB/RIF testing.*
- *GLI planning for country transition to Xpert MTB/RIF Ultra cartridges.*
- *Practical guide to implementation of Truenat tests.*
- *GLI guide for the interpretation and reporting of line probe assays.*

B3 Fichas informativas de la GLI⁹

- *Consideraciones prácticas para la aplicación de las pruebas RealTime MTB y RealTime MTB RIF/INH de Abbott.*
- *Practical considerations for implementation of the BD MAX MDR TB test.*

⁷ La orientación de políticas más actualizada de la OMS sobre el fortalecimiento de los medios diagnósticos de la TB y los laboratorios se puede consultar en el sitio web del Programa Mundial de la OMS sobre TB (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme> [en inglés]).

⁸ Véase el sitio web de la Alianza Alto a la TB (7).

⁹ Véase el sitio web de la Alianza Alto a la TB (7).

- *Practical considerations for implementation of the Roche cobas MTB and cobas MTB RIF/INH assays.*
- *Practical considerations for implementation of the Bruker/Hain Lifescience FluoroType MTB and FluoroType MTBDR.*
- *Practical considerations for implementation of the Cepheid Xpert MTB/XDR test.*
- *Practical considerations for implementation of the Nipro Genoscholar PZA TB II assay.*
- *Practical considerations for implementation of the loop-mediated isothermal amplification (TB LAMP) test.*

B4 Notas informativas de la Alianza Alto a la TB y publicaciones del GDF

- *Xpert® MTB/RIF and Ultra: technical information note (9).*
- *Automated rapid nucleic acid amplification tests (NAATs) for detection of TB and resistance to rifampicin and isoniazid: Stop TB information note (10).*
- *Practical considerations for implementation of Truenat (11).*
- *Diagnostics, medical devices & other health products catalog (12).* En este documento se describen las características de las pruebas, la información sobre los pedidos, el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento de las pruebas aptas para la compra con fondos del Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria (Fondo Mundial).

B5 Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria

List of TB diagnostic test kits and equipment classified according to the Global Fund quality assurance policy (13). En el documento se describen los precios de los equipos, material fungible y garantías disponibles por conducto del Fondo Mundial.

B6 Análisis y optimización de las redes de diagnóstico

- *Bringing data analytics to the design of optimized diagnostic networks in low- and middle-income countries: process, terms and definitions. Nichols et al. (2020) (14).*
- *Designing an optimized diagnostic network to improve access to TB diagnosis and treatment in Lesotho. Albert et al. (2020) (15).*
- *Laboratory mapping program (LabMaP) – what we do. Sociedad Africana de Laboratorios de Análisis Clínicos (2022) (16).*

B7 Sistemas de derivación de las muestras

- *Guide to TB specimen referral systems and integrated networks,* que se puede consultar en el sitio web de la Alianza Alto a la TB (6).



Referencias

1. The End TB Strategy. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19>, consultado en enero del 2022).
2. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, del 27 al 29 de octubre del 2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/338776>, consultado en enero del 2022).
3. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, actualización del 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (edición del 2020 disponible en español en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55926>, actualización del 2021 disponible en inglés en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331>, consultado en enero del 2022).
4. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para detectar la tuberculosis, actualización del 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (edición del 2020 disponible en español en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55927>, actualización del 2021 en inglés disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342369>, consultado en enero del 2022).
5. Framework of indicators and targets for laboratory strengthening under the End TB Strategy. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250307>, consultado en enero del 2022).
6. Guidance and tools [sitio web]. Stop TB Partnership; 2020 (<https://stoptb.org/wg/gli/gat.asp>, consultado en enero del 2022).
7. GLI specimen referral toolkit. Stop TB Partnership; 2020 (<https://stoptb.org/wg/gli/srt.asp>, consultado en enero del 2022).
8. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/275469>, consultado en enero del 2022).
9. Xpert® MTB/RIF and Ultra. Stop TB Partnership; 2019 (https://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/Xpert_info_note.pdf, consultado en enero del 2022).
10. Automated rapid nucleic acid amplification tests (NAATs) for detection of TB and resistance to rifampicin and isoniazid – Stop TB information note. Ginebra: Stop TB Partnership; 2021 (https://stoptb.org/assets/documents/resources/publications/sd/RIH_INH_NAATs.pdf, consultado en enero del 2022).

11. Practical considerations for implementation of Truenat. Ginebra: Stop TB Partnership; (<https://stoptb.org/assets/documents/resources/wd/Practical%20Considerations%20for%20Implementation%20of%20Truenat.pdf>, consultado en enero del 2022).
12. Diagnostics, medical devices & other health products catalog. Ginebra: Stop TB Partnership; 2021 (<https://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>, consultado en enero del 2022).
13. List of TB diagnostic test kits and equipments classified according to the Global Fund quality assurance policy. Ginebra: Fondo Mundial; 2020 (https://www.theglobalfund.org/media/9461/psm_productsdiagnosticstb_list_en.pdf, consultado en enero del 2022).
14. Nichols K, Girdwood SJ, Inglis A, Ondoa P, Sy KTL, Benade M et al. Bringing data analytics to the design of optimized diagnostic networks in low- and middle-income countries: process, terms and definitions. *Diagnostics (Basel)*. 2020;11(1) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374315/>, consultado en enero del 2022).
15. Albert H, Purcell R, Wang YY, Kao K, Mareka M, Katz Z et al. Designing an optimized diagnostic network to improve access to TB diagnosis and treatment in Lesotho. *PLoS One*. 2020;15(6):e0233620 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492022/>, consultado en enero del 2022).
16. Laboratory mapping program (LabMaP). What we do. [sitio web]. African Society for Laboratory Medicine; (<https://aslm.org/what-we-do/labmap/>, consultado en enero del 2022).



Anexo 1. Preguntas que deben tenerse en cuenta al comparar las PDRm adecuadas recomendadas por la OMS

Las preguntas analizadas en este anexo tienen como finalidad ayudar a los países a decidir cuáles de las pruebas moleculares de diagnóstico rápido (PDRm) recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la tuberculosis (TB), que se definieron como “adecuadas” en la secuencia decisoria del análisis de la red de diagnóstico de la TB, satisfacen las necesidades diagnósticas de los respectivos centros de PDRm escogidos. Las preguntas incluidas no son exhaustivas, pero están diseñadas para destacar las diferentes características de las PDRm que tienen el mismo nivel de complejidad y rendimientos equivalentes. El anexo 2 contiene cuadros comparativos de las características de las PDRm, para referencia.

Las preguntas que se presentan a continuación se definieron por unanimidad entre los miembros del grupo básico de la Iniciativa Mundial de Laboratorios (GLI). Los factores específicos de cada país determinarán la prioridad de las preguntas y la importancia relativa de las respuestas, al definir cuál PDRm satisface mejor las necesidades de un entorno epidemiológico y geográfico específico.

Demanda en el centro de PDRm

- ¿Es necesaria la prueba para la detección inicial exclusiva de la TB o para la detección inicial o complementaria de farmacorresistencias específicas de la TB (de ser así, ¿a cuáles fármacos?) en el centro o centros escogidos de PDRm?
- ¿Qué nivel de complejidad de clase de PDRm y qué requisitos operativos se pueden adaptar a la infraestructura y los recursos humanos existentes en el centro? Además, si se precisan mejoras, ¿son estas factibles?
- ¿Qué nivel de rendimiento (es decir, pruebas por día) se necesita para satisfacer la demanda prevista de pruebas en el centro de PDRm?

Recomendaciones de la OMS sobre el uso y el desempeño de las PDRm (1)

- ¿Corresponden las recomendaciones de la OMS sobre el uso de las pruebas, a los grupos destinatarios de la población (p. ej., personas adultas, población infantil, personas con infección por el VIH) y coinciden los tipos de muestras con las necesidades de la población de pacientes atendida por el centro de PDRm? Nota: todas las PDRm que se recomiendan en la actualidad están aprobadas para usarlas con muestras de esputo y lavado broncoalveolar, pero solo algunas PDRm se pueden usar con diversas muestras extrapulmonares.
- Según la tasa de prevalencia de TB del centro de PDRm, ¿cuáles son los criterios de desempeño de la prueba (p. ej., sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y tasas de error) en la población atendida por el centro de PDRm?
- ¿Qué tan flexible y adaptable es la prueba y la plataforma de pruebas? ¿Se puede utilizar la prueba y plataforma de pruebas para alcanzar los objetivos de diagnóstico actuales y planificados del plan estratégico nacional?

Costos

- ¿Cuáles son los costos específicos de los productos básicos asociados con las PDRm (p. ej., pruebas, suministros, reactivos, instrumentos y equipos)?
- ¿Qué costos operativos anuales corresponden a las PDRm (p. ej., material consumible, instrumentos, servicio y mantenimiento, recursos humanos y garantía externa de la calidad)?
- ¿Se precisa la fijación de precios por el Servicio Farmacéutico Mundial (GDF) para las PDRm? De ser así, ¿está disponible?
- ¿Cuáles son los costos necesarios para apoyar la introducción de cada PDRm y en qué se diferencian (p. ej., mejora de las instalaciones, revisión de la documentación a nivel nacional y del centro, capacitación clínica y de laboratorio, soluciones de conectividad para los medios de diagnóstico y garantía externa de la calidad)¹⁰?
- ¿Tiene el instrumento de PDRm la capacidad de detectar múltiples enfermedades (TB, infección por el VIH, COVID 19 u otras enfermedades)? De ser así, ¿es posible compartir los costos de introducción, aplicación y mantenimiento entre los programas de las diversas enfermedades?

Compras y cadena de suministro

- ¿Cuenta la prueba con aprobación regulatoria para ser utilizada en el país y es posible obtener el despacho de aduanas? ¿Cuáles son los requisitos de importación de los instrumentos, reactivos y suministros?
- ¿Se requiere una cadena de frío para la distribución de reactivos y productos básicos?
- ¿Cuál es el período de conservación de los reactivos y productos necesarios?

¹⁰ Con respecto al análisis de las necesidades presupuestarias para la aplicación, se puede consultar la herramienta de planificación y presupuestación de la Iniciativa Mundial de Laboratorios para las pruebas de TB y TB farmacorresistente, en el sitio web de la Alianza Alto a la TB (2).

Instrumentación, mantenimiento y servicio

- ¿Se utiliza un instrumento de pruebas moleculares en el centro de PDRm actual o planificado? De ser así, ¿tiene este instrumento la capacidad de adaptarse a la carga de trabajo prevista para las pruebas de TB, ya sea de manera exclusiva o en asociación con pruebas para otras enfermedades?
- ¿Cuáles son los requisitos de servicio y mantenimiento de los instrumentos necesarios?
- ¿Cuáles son los requisitos de calibración del equipo auxiliar necesario?
- ¿Cuenta el país con asistencia del fabricante o de servicios técnicos autorizados locales para la instalación, aplicación y mantenimiento del equipo (garantías o contratos de servicio)?
- ¿Se cuenta con conectividad o es posible lograrla para los medios de diagnóstico que permita la transferencia rápida de resultados y el seguimiento a distancia?

Requisitos del establecimiento

- ¿Qué precauciones de bioseguridad se precisan? ¿Es necesaria una cabina de seguridad biológica y está disponible?
- ¿Es fiable el abastecimiento eléctrico principal? ¿Se precisan otras fuentes de energía como generadores o una fuente de alimentación ininterrumpida? ¿Se puede realizar la prueba con un instrumento alimentado por pilas, de ser necesario?
- ¿Se necesitarán mejoras en el establecimiento con el fin de cumplir los requisitos del entorno operativo (p. ej., de temperatura, humedad y libre de polvo), los requisitos de espacio y mesada y los requisitos de protección?
- ¿Cuáles son las condiciones de almacenamiento recomendadas para los componentes de la prueba, y podrían los centros de PDRm escogidos acomodar los congeladores y refrigeradores necesarios?

Recursos humanos

- ¿Cuál es el grado de complejidad de uso del instrumento y de mantenimiento en el propio centro y el grado de automatización disponible? ¿Es el grado de complejidad adecuado para los analizadores que trabajan el centro de PDRm?
- ¿Cuál es el tiempo práctico requerido y la complejidad de las etapas prácticas? ¿Requiere la prueba pipeteo de precisión?
- ¿Se realiza la detección de bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y la farmacorresistencia en una sola etapa o es un proceso de dos etapas que requiere ensayos independientes de detección de micobacterias y detección de resistencia?
- ¿Qué tanto personal sería necesario para abordar la carga de trabajo prevista?

- Donde se realizan pruebas para múltiples enfermedades, ¿podría el personal recibir apoyo de los programas de diversas enfermedades?
- ¿Cuál es el tiempo total requerido para una prueba (el tiempo práctico más el tiempo de ejecución del instrumento) y cómo puede incorporarse al flujo de trabajo del laboratorio?

Referencias del anexo 1

1. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, actualización del 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (edición del 2020 disponible en español en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55926>, actualización del 2021 disponible en inglés en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331>, consultado en enero del 2022).
2. Guidance and tools [sitio web]. Ginebra: Alianza Alto a la TB; 2022 (<https://stoptb.org/wg/gli/gat.asp>, consultado en enero del 2022).

Anexo 2. Características de las pruebas

Pruebas iniciales de diagnóstico molecular para detectar la TB									
	Con detección de farmacorresistencia						Sin detección de farmacorresistencia		
	Xpert® MTB/RIF y Ultra de Cepheid	Truenat® MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx de Molbio	RealTime MTB y MTB RIF/H de Abbott	BD MAX™ MDR-TB	FluoroType® MTBDR de Bruker/Hain	cobas® MTB y cobas® MTB RIF/INH de Roche	FluoroType MTB de Bruker/Hain	Loopamp™ MTBC Detección (TB-LAMP) de Eiken	
Clase de la OMS	N/Pa	N/P	AANa-CMb	AANa-CM	AANa-CM	AANa-CM	AANa-CM	N/P	
Farmacorresistencia detectada	R	R	R, H	R, H	R, H	R, H	Ninguna	Ninguna	
Capacidad máxima (máximo número de pruebas por jornada laboral)	12 (GX-IV) a 48 (GX-XVI) ^c	De 9 a 36	94	48	Hasta 288	384 a 1056d	Hasta 288	70	
Tamaño del lote	4 (GX-IV) a 16 (GX-XVI)	1 (uno) a 4 (cuatro)	Hasta 94	Hasta 24	Hasta 94	Hasta 94	Hasta 94	Hasta 14	
Tiempo de ejecución	2 horas (MTB-RIF) 90 minutos (Ultra)	1 hora (detección) más 1 hora (resistencia)	7 horas (detección) más 3,5 horas (resistencia)	4,5 horas	2,5 horas	3,5 horas (detección) más 3,5 horas (resistencia)	2,5 horas	90 minutos	
Instrumentación necesaria	GeneXpert (seis colores)	Dispositivo Trueprep de preparación de muestras y analizador microPCR Truelab	m2000sp y m2000rt centrifugadora de microplacas	BD MAX	GXT96 y Fluorocycler XT	cobas 6800/8800	GXT96 y Fluorocycler XT	Sistema HumaLoop T o HumaTurb	

Pruebas iniciales de diagnóstico molecular para detectar la TB									
Con detección de farmacorresistencia							Sin detección de farmacorresistencia		
Dimensiones	GX-IV 27,94 cm x 30,48 x 29,72 cm, 11,8 kg GX-XVI: 57,8 x 65,6 x 33,7 cm, 21,5 kg	Trueprep dispositivo 21,5 x 23,5 x 11,5 cm, 2,5 kg Truelab Uno PCR 24 x 18,5 x 112 cm, 1,5 kg	m2000sp 145 x 79,4 x 217,5 cm, 314,4 kg m2000rt 34 x 49 x 45 cm, 34,1 kg	BD MAX 94 x 75,4 x 72,4 cm, 113,4 kg	GXT96 112.3 x 77,4 x 82,5 cm, 140 kg Fluorocycler XT 43 x 57 x 73 cm, 65 kg	cobas 6800 292 x 216 x 129 cm, 1624 kg cobas 8800 429 x 216 x 129 cm, 2405 kg	GXT96 112.,3 x 77,4 x 82,5 cm, 140 kg Fluorocycler XT 43 x 57 x 73 cm, 65 kg	HumaLoop T 25 x 306 x 18,2 cm, 9,5 kg	
Necesidad de flujo de trabajo molecular	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	
Condiciones de funcionamiento	<30 °C	15 °C a 40 °C, con 10-80% de humedad relativa	15 °C a 28 °C, con 30-80% de humedad relativa	18 °C a 28 °C con 20-80% de humedad relativa				<30 °C	
Almacenamiento de reactivos	2 °C a 28 °C	2 °C a 30 °C	-15 °C a -25 °C	2 °C a 28 °C	-20 °C a -18 °C	2 °C a 8 °C	-20 °C a -18 °C	2 °C a 30 °C	
Tiempo de conservación de reactivos	9 meses	2 años	12 meses (MTB RIF/INH) o 18 meses (MTB)	9 meses	Por solicitud	16 meses (MTB RIF/INH) o 18 meses (MTB)	Por solicitud	14 meses	
Conectividad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	

AANA-CM: prueba de amplificación de ácidos nucleicos automatizada de complejidad moderada; Hi: isoniácida; N/P: no procede; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; R: rifampicina; TB: tuberculosis; OMS: Organización Mundial de la Salud.

a No procede: la prueba no ha sido asignada a ninguna clase. Las recomendaciones de la OMS se formularon después de una revisión del desempeño de cada prueba.

b Se dispone de las características operativas detalladas de cada prueba de complejidad moderada (AANA-CM) (1).

c Se pueden conectar varios instrumentos GeneXpert independientes para que funcionen con un solo computador y, con ello, aumentar el rendimiento. Además, el GeneXpert infinity system puede procesar más de dos mil muestras por día.

d El rendimiento máximo de los instrumentos cobas corresponde al número de muestras licuadas, lisadas e inactivadas que pueden procesarse en un día.

PDRm complementarias para detectar farmacoresistencia				
	Xpert® MTB/ RIF de Cepheid	Genoscholar™ PZA TB II de Nipro	MTBDRplus de Bruker/Hain	MTBDRsl de Bruker/Hain
Clase de la OMS	AANa CB	AANhi CA	LPA PL	LPA SL
Fármacos analizados	H, FQ, Am, Eto	PZA	R, H, Eto	FQ, Am
Tipo de muestra	Esputo, LBA	Cultivos	Esputo o cultivos	Esputo o cultivos
Núm. máximo de pruebas por día	16 (GX4) a 62 (GX16)	12 o 48	12 o 48	12 o 48
Tamaño del lote	Hasta 4 con GX4 o hasta 16 con GX16	Hasta 12 con TwinCubator o hasta 48 con Multi Blot NS 4800	Hasta 12 con TwinCubator o hasta 48 con GT Blot 48	Hasta 12 con TwinCubator o hasta 48 con GT Blot 48
Tiempo de ejecución	90 minutos	1 a 2 días más el tiempo necesario para el cultivo	1 a 2 días	1 a 2 días
Extracción de ADN	Integrado al ensayo	Manual	Manual o instrumento independiente	Manual o instrumento independiente
Proceso de realización de la prueba	Complejidad baja AAN automatizada	Complejidad alta hibridación inversa	Prueba manual de hibridación inversa	Prueba manual de hibridación inversa
Instrumentación necesaria	GeneXpert (10 colores)	Termociclador Multi Blot NS 4800 o TwinCubator	Termociclador TwinCubator o GT Blot 48	Termociclador TwinCubator o GT Blot 48
Flujo de trabajo molecular necesario	No	Sí	Sí	Sí
Condiciones de funcionamiento	<30 °C	-	De temperatura ambiente a 55 °C	De temperatura ambiente a 55 °C
Almacenamiento de reactivos	2 °C a 28 °C	2 °C a 10 °C	Estuche 1: 2 °C a 8 °C Estuche 2: -20 °C	Estuche 1: 2 °C a 8 °C Estuche 2: -20 °C
Tiempo de conservación de reactivos	-	12 meses	18 meses	18 meses
Conectividad	Sí	-	No	No
Emisión multiplex	Sí	-	No	No

AAN: prueba de amplificación de ácidos nucleicos; AANa CB: AAN automatizada de complejidad baja; AANa CM: AAN automatizada de complejidad moderada; AANhi CA: AAN por hibridación inversa de complejidad alta; Am: amikacina; Eto: etionamida; FQ: fluoroquinolona; H: isoniácida; LBA: lavado broncoalveolar; LPA PL: prueba con sondas lineales para fármacos de primera línea; LPA-SL: prueba con sondas lineales para fármacos de segunda línea; N/P: no procede; OMS: Organización Mundial de la Salud; PDRm: prueba de diagnóstico rápido molecular recomendada por la OMS; R: rifampicina.

Referencias del anexo 2

1. FIND cDST. WHO supplement. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2019/08/FIND_cDST_WHO_Supplement.xlsx, consultado en enero del 2022).

Anexo 3. Optimización de la red de diagnóstico

La optimización de la red de diagnóstico es un proceso que consta de tres pasos (1).

Paso 1: Mapeo geográfico y creación del modelo de escenario de base.

Paso 2: Creación y análisis de otros escenarios.

Paso 3: Optimización de la red (es decir, comparación de los escenarios con el fin de reconocer el diseño óptimo de la red).

El primer paso se basa en información que posiblemente ya esté disponible en el Ministerio de Salud, el Programa Nacional de TB (PNT) o el laboratorio nacional de TB, o en encuestas sencillas, y puede aportar datos importantes. Por su parte, un ejercicio completo de análisis y optimización de la red precisa recursos humanos y de tiempo considerables (de 3 a 6 meses), y los países pueden requerir asistencia técnica experta. Las configuraciones óptimas de la red pueden diferir en los diferentes entornos geográficos y epidemiológicos.

Paso 1: Mapeo geográfico y creación del modelo de escenario de base

El primer paso consiste en mapear (es decir, realizar un análisis espacial utilizando coordenadas del sistema de información geográfica [SIG]) los grupos poblacionales que requieren pruebas; el número y la ubicación de los establecimientos de salud donde las personas buscan atención; el número, ubicación, recursos y capacidades de los centros de pruebas; y los vínculos para derivación.

En los siguientes recursos se puede obtener orientación sobre la recopilación de la información necesaria para un análisis espacial:

- *Laboratory mapping program (LabMaP) – what we do (2);*
- *Master facility list resource package: guidance for countries wanting to strengthen their master facility list (3); y*
- *How to include laboratories in a master facility list: preliminary guidance (4).*



Escenario de base

- ¿Cuál es la posible demanda de realización de pruebas?
- ¿Dónde se lleva a cabo la obtención de muestras para las pruebas?
- ¿Dónde se realizan las pruebas?
- ¿Cómo llegan las muestras de los centros de obtención de muestras a los centros de pruebas?

Además, se dispone de varias bases de datos de establecimientos de salud geocodificados en África subsahariana (5, 6).

El objetivo principal de este paso es generar un modelo de base de la red de diagnóstico para utilizarlo en el proceso de optimización de la red. Ahora bien, el inventario de los establecimientos de salud y los laboratorios de TB mapeados según el SIG (incluido el inventario actual de pruebas e instrumentos de diagnóstico) debería ser útil al PNT en la planificación estratégica, la asignación de recursos y la planificación de la continuación de los servicios de TB en el caso de interrupción de los servicios. Por ejemplo:

- el inventario de laboratorios y los instrumentos de PDRm y los volúmenes de pruebas actuales pueden reconocer una subutilización o sobreutilización de instrumentos y detectar oportunidades de redistribución de instrumentos con el fin de mejorar la eficiencia de las pruebas;
- al superponer los mapas de los centros de obtención de muestras, los centros de pruebas y las rutas de transporte se podrían encontrar posibles vínculos de derivación de muestras y fundamentar el diseño de las rutas de transporte de muestras; y
- la comparación del modelo de referencia de la red de TB con otros modelos de redes (p. ej., para la infección por el VIH) puede permitir detectar oportunidades para colaborar o para compartir los costos de los servicios al tiempo que se proporciona a los usuarios servicios de realización de pruebas en un único lugar.

Paso 2: Creación y análisis de otros escenarios alternativos

El siguiente paso consiste en crear escenarios alternativos del modelo de referencia, en consulta con las partes interesadas. Estos escenarios deben ser indicativos de algunos aspectos decisivos como los siguientes:

- ¿Dónde se pueden establecer nuevos centros de PDRm con el fin de aumentar las tasas de detección de TB o TB farmacorresistente (TB DR) o para abordar los objetivos y prioridades del plan estratégico nacional de mejorar las pruebas de TB en los grupos de la población desatendidos o que son prioritarios?
- ¿Existen oportunidades para vincular un conglomerado de centros de obtención de muestras con el fin de suscitar una demanda de pruebas suficiente que justifique la creación de un centro de pruebas moleculares de alto rendimiento? Los centros que podrían conformar un conglomerado son los que se encuentran a una distancia de 40 a 50 km de un centro de PDRm (que es una distancia de conducción diaria factible para un mensajero) o los que se pueden vincular mediante un sistema de derivación de muestras que permita que el laboratorio que realiza las pruebas notifique los resultados en el lapso de respuesta recomendado (≤ 48 horas desde la obtención de las muestras).
- ¿Cómo se pueden prestar servicios de pruebas moleculares en zonas de difícil acceso o zonas donde, en la actualidad, no son factibles los sistemas de derivación de muestras con tiempos de respuesta cortos?
- ¿Hay oportunidades para utilizar plataformas de pruebas moleculares existentes (p. ej., un instrumento cobas 8800 de Roche o m2000 de Abbott, utilizados para la prueba del VIH) para las pruebas de TB?

- ¿Qué repercusión tiene el hecho de modificar el tiempo de respuesta aceptable sobre el acceso a las pruebas moleculares?

Si bien el próximo paso es formal (evaluación mediante programas informáticos de los escenarios alternativos), los programas podrán generar información útil a partir de un análisis intermedio menos formal. Por ejemplo, con el análisis visual de un mapa que superpone la distribución de la población y los centros de PDRm existentes se pueden reconocer de manera rápida las zonas donde será útil la creación de un nuevo centro de PDRm y así, ayudar a los programas a decidir dónde ubicar los nuevos instrumentos PDRm.

Paso 3: Optimización de la red

En este tercer paso, se recurre a programas informáticos especializados y estrategias de modelización que evalúan la configuración de la red de referencia y las alternativas, utilizando un conjunto de resultados predefinidos (7). El objetivo de la optimización de la red es aumentar el acceso de los pacientes a los servicios de pruebas diagnósticas y perfeccionar la prestación de estos servicios. Los resultados predefinidos evalúan el impacto de diversos escenarios de ubicación, número y uso de los medios diagnósticos sobre la eficacia, eficiencia y adaptabilidad de la red de diagnóstico. Entre los posibles resultados cabe mencionar la mejora de:

- la disponibilidad de servicios de pruebas de diagnóstico molecular para la TB, es decir, la proporción de centros de obtención de muestras que están vinculados con un centro de PDRm;
- la accesibilidad de las pruebas de diagnóstico molecular para la TB, es decir, la proporción de la población que vive a corta distancia¹¹ de un centro de obtención de muestras que cuente con PDRm en el mismo lugar o esté vinculado con un centro de PDRm mediante un sistema de remisión de muestras que permite un tiempo de respuesta de las PDRm en general de 48 horas o menos (es decir, desde la obtención de la muestra hasta la notificación de los resultados);
- la rapidez de las pruebas de diagnóstico molecular de la TB, es decir, la proporción de centros de PDRm que logran el objetivo de un tiempo de respuesta de 48 horas o menos; y
- la calidad de las pruebas de diagnóstico molecular de la TB, es decir, la proporción de centros de PDRm que cuentan con personal capacitado y competente suficiente y que cumple con los indicadores principales de desempeño de la GLI (p. ej., tasas de error, fallas y rechazo de muestras) y las normas de garantía interna y externa de la calidad.

Referencias del anexo 3

1. Nichols K, Girdwood SJ, Inglis A, Ondoa P, Sy KTL, Benade M et al. Bringing data analytics to the design of optimized diagnostic networks in low- and middle-income countries: process, terms and definitions. *Diagnostics* (Basilea). 2020;11(1) (), consultado en enero del 2022).

¹¹ Una corta distancia de 5 km se suele considerar aceptable para acceder a la atención primaria de salud. Existen algoritmos de accesibilidad específicos según el terreno que tienen en cuenta la variabilidad geográfica al determinar las distancias cortas aceptables.

2. Laboratory mapping program (LabMaP) – what we do [sitio web]. Addis Ababa: African Society for Laboratory Medicine; 2022 (<https://aslm.org/what-we-do/labmap/>, consultado en enero del 2022).
3. Master facility list resource package: guidance for countries wanting to strengthen their master facility list. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/326848>, consultado en enero del 2022).
4. How to include laboratories in a master facility list: preliminary guidance. Chapel Hill: MEASURE Evaluation; 2020 (<https://www.measureevaluation.org/resources/publications/ms-20-196.html>, consultado en enero del 2022).
5. Health facilities in sub-Saharan Africa [sitio web]. La Haya: Humanitarian Data Exchange; OCHA: Oficina de Coordinación de Asuntos Humanitarios de las Naciones Unidas; 2022 (https://data.humdata.org/dataset/health-facilities-in-sub-saharan-africa?force_layout=desktop, consultado en enero del 2022).
6. LabMap dashboard [sitio web]. Addis Ababa: African Society for Laboratory Medicine; 2022 (<https://aslm.org/labmap-dashboard/>, consultado en enero del 2022).
7. Disponible en: https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2021/11/Guide-to-Diagnostic-Network-Optimization_15.11.2021.pdf, consultado en enero del 2022.

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD Américas

Para obtener más información, ponerse en
contacto con:

Programa Mundial sobre la TB
Organización Mundial de la Salud
20, Avenue Appia CH-1211 Ginebra 27 Suiza
Sitio web: www.who.int/tb

