

Directrices para la vigilancia de la farmacorresistencia en la tuberculosis

5^a edición



Organización
Mundial de la Salud

Directrices para la vigilancia de la farmacorresistencia en la tuberculosis

5^a edición



Organización
Mundial de la Salud

Catalogación por la Biblioteca de la OMS:

Directrices para la vigilancia de la farmacorresistencia en la tuberculosis – 5ª ed.

1. Antituberculosos – farmacología. 2. Tuberculosis Resistente a Múltiples Medicamentos – epidemiología. 3. Resistencia a Medicamentos. 4. Vigilancia Epidemiológica – métodos. 5. Guía. I. Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978 92 4 354913 2

(Clasificación NLM: WF 360)

© **Organización Mundial de la Salud, 2015**

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están disponibles en el sitio web de la OMS (www.who.int) o pueden comprarse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS - ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales - deben dirigirse a Ediciones de la OMS a través del sitio web de la OMS (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, 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 Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, 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 Organización Mundial de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Designed by Fiona Byrne

WHO/HTM/TB/2015.13

Índice

Agradecimientos	v
Abreviaturas	vi
Introducción	vii

Parte I Principios de la vigilancia de la resistencia a los medicamentos anti-TB 1

1 Mecanismos de vigilancia que producen datos representativos de una población geográficamente definida 3	3
1.1 Sistemas de vigilancia continua basados en la práctica sistemática de las pruebas de sensibilidad a drogas 4	4
1.2 Encuestas periódicas destinadas a estimar la carga de la farmacoresistencia 5	5
1.3 Sistemas de vigilancia centinela destinados al seguimiento de las tendencias con el transcurso del tiempo 6	6
2 Estratificación estandarizada de los resultados según las características de los pacientes 7	7
2.1 Clasificación de los antecedentes de tratamiento de los pacientes 7	7
2.2 Grupos por edad, sexo, situación frente a la infección por el VIH y otros factores biográficos y clínicos de los pacientes 8	8
3 Métodos de laboratorio con calidad confirmada para determinar la resistencia a los medicamentos de primera y segunda línea 10	10
3.1 Métodos de estudio de la sensibilidad a los medicamentos recomendados por la OMS 10	10
3.2 Selección de los medicamentos sobre los cuales se examinará la sensibilidad 12	12
3.3 Garantía de la calidad de las pruebas de sensibilidad a drogas 13	13
4 Aspectos éticos 16	16

Parte II Realización de encuestas con el fin de evaluar la proporción de resistencia a los medicamentos anti-TB 19

5 Planificación de la encuesta 21	21
5.1 Conformación de un equipo de coordinación nacional 21	21
5.2 Fijación de los objetivos 22	22
5.3 Definición del algoritmo de las pruebas diagnósticas 22	22
5.4 Elaboración del protocolo y cronograma 23	23

5.5	Número mínimo de establecimientos necesarios en la zona de la encuesta	24
5.6	Muestreo de los casos	25
5.7	Preparación del presupuesto	33
5.8	Capacitación	34
5.9	Preparativos de laboratorio	34
5.10	Estudio piloto	35
6	Aspectos logísticos de la encuesta	36
6.1	Criterios de inclusión y exclusión	36
6.2	Inscripción de los pacientes	37
6.3	Recogida, procesamiento y transporte de las muestras de esputo	40
6.4	Métodos de laboratorio	41
6.5	Seguimiento y evaluación	43
7	Gestión y análisis de los datos de la encuesta	45
7.1	Gestión de los datos	45
7.2	Análisis de los datos	47
7.3	Interpretación de los resultados	50
<hr/> Parte III Vigilancia centinela para el seguimiento de las tendencias con el transcurso del tiempo		53
8	Diseño de un sistema centinela	55
8.1	Fijación de los objetivos	55
8.2	Definición del algoritmo de las pruebas de diagnóstico	55
8.3	Muestreo de los casos	55
	Referencias	58
	Anexo 1 – Estrategias dirigidas a los países sin capacidad de realizar una vigilancia continua	60
	Anexo 2 – Lista de verificación del protocolo de la encuesta de farmacoresistencia	62
	Anexo 3 – Diagrama de flujo de los pacientes inscritos	66
	Anexo 4 – Cuadros recapitulativos de los resultados	67
	Anexo 5 – Modelo de presupuesto de la encuesta	69
	Anexo 6 – Ejemplo de formulario de información clínica	71
	Anexo 7 – Envío seguro del material infeccioso	73

Agradecimientos

La presente edición actualizada fue elaborada por Anna Dean y Matteo Zignol.

El siguiente grupo de expertos y personal externo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) orientaron la preparación del documento:

Expertos externos: Daniela Cirillo (San Raffaele Scientific Institute, Milán, Italia), Frank Cobelens (Fundación KNCV contra la TB de La Haya, Países Bajos), Ted Cohen (Yale School of Public Health, New Haven, EE.UU.), Charlotte Colvin (Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), Washington, D.C., EE.UU.), Julia Ershova (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, EE.UU.), Aleksandr Golubkov (USAID, Washington, D.C., EE.UU.), Arax Hovhannesian (World Vision Armenia, Yerevan, Armenia), Maeve Lalor (Public Health England, Londres, Reino Unido), Fulvia Mecatti (Universidad de Milán-Bicocca, Milán, Italia), Patrick Moonan (CDC, Atlanta, EE.UU.), Amy Pietak (USAID, Washington, D.C., EE.UU.), Michael Selgelid (Australian National University, Canberra, Australia), Susan van den Hof (Fundación KNCV contra la TB, La Haya, Países Bajos), Marieke van der Werf (Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, Estocolmo, Suecia), Armand Van Deun (Instituto de Medicina Tropical, Amberes, Bélgica) y Norio Yamada (Instituto de Investigación de TB, Tokio, Japón)

Personal de la OMS: Annabel Baddeley, Samiha Baghdadi, Andrei Dadu, Dennis Falzon, Katherine Floyd, Christopher Gilpin, Philippe Glaziou, Tauhidul Islam, Knut Lönnroth, Alberto Matteelli, Wilfred Nkhoma, Andreas Reis, Charalambos Sismanidis y Karin Weyer, con la dirección de Mario Raviglione

Algunas partes de esta edición actualizada se basan en materiales preparados por Abigail Wright y Wayne van Gemert (OMS).

La producción del presente documento fue subvencionada mediante una contribución de la USAID.

Abreviaturas

OMS	Organización Mundial de la Salud
TB-MDR	Tuberculosis multidrogorresistente
TB-XDR	Tuberculosis extensamente resistente
USAID	Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional
PSD	Prueba de sensibilidad a drogas
Proyecto Mundial	Proyección mundial de la vigilancia de la resistencia a drogas anti-tuberculosis
LNR	Laboratorio Nacional de Referencia
LSNR	Laboratorio Supranacional de Referencia
TB	Tuberculosis
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

Introducción

La quinta edición de las *Directrices para la vigilancia de la farmacorresistencia en la tuberculosis* es una versión actualizada de las ediciones anteriores publicadas en 1994 (1), 1997 (2), 2003 (3) y 2009 (4). Este documento tienen en cuenta los adelantos recientes en diagnósticos de laboratorio y las subsecuentes recomendaciones de la OMS, incluyendo los documentos *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis* (5), *Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children* (6) and *Xpert MTB/RIF implementation manual* (7).

Además, la presente actualización de las directrices incorpora la experiencia adquirida durante los 20 años de existencia del Proyecto Mundial de Vigilancia de la Farmacorresistencia a los Medicamentos Anti-Tuberculosis (TB), en adelante denominado el Proyecto Mundial, un proyecto iniciado por la OMS y la Unión Internacional contra la TB y las Enfermedades Respiratorias (La Unión). Este es el proyecto más antiguo y de mayor envergadura de vigilancia de la farmacorresistencia antimicrobiana en el mundo. Desde sus comienzos en 1994, el Proyecto Mundial ha recogido y analizado la información sobre la farmacorresistencia a partir de los datos de los sistemas nacionales de vigilancia y de las encuestas realizadas con muestras de pacientes provenientes de 144 países. Los datos de vigilancia de la farmacorresistencia se han difundido de manera periódica en diversos informes (8–12). Desde el 2012, los datos se publican anualmente como parte del Informe mundial sobre la TB. El informe mundial correspondiente al 2014 (13) incluyó los datos informados por 144 Estados Miembros de la OMS que representan el 95% de la población mundial y de los casos estimados de TB.

El Proyecto Mundial ha servido de punto de partida común a las evaluaciones nacionales, regionales y mundiales sobre la magnitud y las tendencias de la resistencia a los medicamentos anti-TB y permitió la cuantificación de la carga mundial de morbilidad por TB multidrogorresistente (TB-MDR)¹ y TB extensamente resistente (TB-XDR)². Aún más importante, el proyecto ha ayudado a los países a planificar la ampliación de escala del tratamiento de la TB-MDR, al suministrar los datos básicos sobre la carga de la farmacorresistencia y la distribución de los diferentes perfiles de resistencia a escala nacional.

El objetivo del presente documento es prestar asistencia a los programas nacionales de control de la TB (PNT) en la formulación de los mecanismos de vigilancia más sólidos que sea posible, comenzando con las encuestas periódicas a partir de muestras de pacientes en cada país. La meta final consistirá en establecer sistemas continuos de vigilancia, basados en las pruebas sistemáticas

1 Tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR): *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la rifampicina y la isoniacida.

2 Tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR): *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la rifampicina y la isoniacida con una resistencia adicional a alguna de las fluoroquinolonas y por lo menos a uno de los medicamentos inyectables de segunda línea.

de sensibilidad a drogas (PSD). Aunque los mecanismos de vigilancia varían de un país a otro, las presentes directrices fomentan la aplicación de ciertos criterios estandarizados de vigilancia como parte del Proyecto Mundial, con el objeto de lograr que los resultados sean comparables entre los diversos países participantes y también dentro de un mismo país con el transcurso del tiempo.

Estas directrices están dirigidas al programa nacional de control de la TB y, en especial, el equipo de coordinación de la vigilancia, integrado en condiciones ideales por el gerente del programa nacional de control de la TB, un especialista de laboratorio, un especialista en logística, un epidemiólogo y un estadístico.

El presente documento se divide en tres partes. En la primera parte se describen los principios del Proyecto Mundial que deben constituir el fundamento de los sistemas de vigilancia continua y las encuestas. En la segunda parte se indican las etapas necesarias en la planificación y la realización de una encuesta encaminada a determinar la carga de la TB-MDR en una zona determinada, además de la gestión y la interpretación de los datos recogidos. En la tercera parte se describe un método de seguimiento de las tendencias de la farmacorresistencia con el transcurso del tiempo, que se adapta a los países que cuentan con datos de referencia sobre la carga de la TB-MDR obtenidos a partir de las encuestas.

La Asamblea Mundial de la Salud del año 2009 reiteró la necesidad de fortalecer la vigilancia de la TB farmacorresistente mediante la resolución WHA62.15, *Prevención y control de la TB multidrogorresistente y la TB extensamente resistente*. En esta resolución se insta a todos los Estados Miembros a que «implanten el acceso universal al diagnóstico y el tratamiento de la TB multidrogorresistente y la TB extensamente resistente», entre otras iniciativas mediante «el refuerzo de los sistemas de información y vigilancia para asegurar la detección y el seguimiento epidemiológico de la TB multidrogorresistente y la TB extensamente resistente y la verificación de los progresos en su prevención y control».

Modificaciones con respecto a las ediciones anteriores de las directrices

Los lectores que conocen bien la edición del 2009 de estas directrices notarán que en la presente edición se han incorporado las siguientes actualizaciones sobre el método de la vigilancia:

- Se recomienda la incorporación de las técnicas moleculares en las encuestas, ya sea como método único o como un medio de tamizaje antes de los métodos basados en el cultivo. Toda prueba diagnóstica respaldada por la OMS se puede utilizar en los sistemas de vigilancia y las encuestas. Se presenta un espectro de diferentes algoritmos de pruebas diagnósticas; la elección del algoritmo dependerá de los objetivos de la encuesta y los recursos existentes.
- En los países donde existen datos recientes de gran calidad provenientes de encuestas sobre la carga de enfermedad por TB-MDR y que no cuentan con los medios para realizar una vigilancia continua mediante la práctica sistemática de las PSD a todos los pacientes, se recomienda la vigilancia de las tendencias de la farmacorresistencia con el transcurso del tiempo por medio de técnicas moleculares rápidas en centros centinela.

Parte I

**Principios de la vigilancia
de la resistencia a los
medicamentos anti-TB**

1

Mecanismos de vigilancia que producen datos representativos de una población geográficamente definida

“Vigilancia” significa la compilación, comparación y análisis de datos de forma sistemática y continua para fines relacionados con la salud pública, y la difusión oportuna, para su evaluación y para dar la respuesta de salud pública que sea procedente.

Reglamento Sanitario Internacional de la OMS (2005)

El Proyecto Mundial de Vigilancia de la Farmacorresistencia a los Medicamentos Anti-TB se inició en 1994 con la intención de recoger y evaluar los datos sobre la resistencia a los medicamentos Anti-TB de una manera sistemática y continua en todo el mundo. En el marco metodológico normalizado que se formuló para el proyecto, dos enfoques principales de vigilancia permiten recoger datos sobre la farmacorresistencia que sean representativos de una población geográficamente definida y facilitan su comparación en los diferentes entornos y en un mismo entorno con el transcurso del tiempo. Estos dos enfoques consisten en la vigilancia continua mediante la práctica sistemática de las PSD a todos los pacientes con diagnóstico de TB y las encuestas periódicas realizadas a muestras de pacientes que padecen TB.

El sistema de vigilancia continuo basado en la realización rutinaria de PSD es la mejor manera de alcanzar el criterio de *sistemáticos y continuos*. El documento de la OMS sobre las normas y referencias para la vigilancia de la TB (14) define que los resultados de las PSD a la rifampicina se deben documentar como mínimo en 75% de los casos nuevos de TB pulmonar. Este umbral se estableció con base en los sistemas de vigilancia de Europa y América del Norte.

Sin embargo, la capacidad de realizar una vigilancia continua basada en las PSD rutinaria es aún insuficiente y es evidente que, en muchas partes del mundo donde todavía no se cumple con este criterio, se precisan otros mecanismos que tengan en cuenta las características y los medios propios del país y la región. Por consiguiente, en muchos países las encuestas periódicas realizadas en muestras de pacientes con diagnóstico de TB, seleccionados de manera aleatoria, siguen siendo el fundamento de la vigilancia de la farmacorresistencia.

Cada país debe adoptar una perspectiva a largo plazo de la vigilancia y poner en marcha el sistema que responda mejor a sus necesidades. El sistema se debe basar en medios de acción que sean sostenibles y, en condiciones ideales, que permitan la evaluación de las tendencias con el transcurso del tiempo, pues esta medida constituye un objetivo fundamental de la vigilancia. Los países pueden asociar

componentes de ambos mecanismos principales de vigilancia con el objeto de responder a sus necesidades específicas y aprovechar sus propias capacidades.

El Proyecto Mundial mide la farmacorresistencia solo en los episodios de TB recién registrados (entre casos nuevos o previamente tratados, véase el apartado 6.1 *Criterios de inclusión y exclusión*) y sus resultados permiten estimar el número de casos de TB-MDR previstos en los pacientes con TB pulmonar notificados en un país. Esta información es valiosa para la planificación de la respuesta a la TB-MDR. El Proyecto Mundial no mide la resistencia en los casos prevalentes de TB.

1.1 Sistemas de vigilancia continua basados en las pruebas rutinarias de sensibilidad a drogas

Un sistema de vigilancia basado en las pruebas rutinarias de sensibilidad a los medicamentos a todos los casos de TB puede suministrar información continua sobre las características de la farmacorresistencia en los diferentes grupos de pacientes y por consiguiente reconocería con exactitud las tendencias con el transcurso del tiempo y también los brotes localizados. Cerca de la mitad de los países que notifican en la actualidad datos al Proyecto Mundial están dotados de sistemas continuos de vigilancia, laboratorios de calidad confirmada que pueden suministrar datos de las pruebas rutinarias de sensibilidad de la mayoría de los casos de TB. Dados los recursos que precisa el mantenimiento de este sistema, los mecanismos de vigilancia continua están generalmente en marcha en los países de altos ingresos. En estos países, los resultados de las PSD suelen constituir el fundamento del manejo clínico de la TB con regímenes de tratamiento adaptados o individualizados.

En los entornos que no cuentan aún con medios necesarios para practicar las pruebas a todos los pacientes con diagnóstico TB, se debe organizar un sistema que dé prioridad a las pruebas rutinarias de sensibilidad en los casos con alto riesgo de albergar una TB farmacorresistente. Como mínimo, se debe practicar la prueba sistemática de sensibilidad los medicamentos a todos los casos de TB previamente tratados y se debe llevar a cabo regularmente una encuesta periódica de los casos nuevos cada cinco años (véase el apartado 1.2 *Encuestas periódicas destinadas a estimar la carga de la farmacorresistencia*).

En varios países que ofrecen a los pacientes las PSD de manera sistemática, la vigilancia continua sigue siendo ineficiente debido a la mala calidad de los procedimientos de laboratorio, las deficiencias en el registro y la notificación de los datos, la falta de normalización de las clasificaciones de pacientes y la cobertura incompleta de los pacientes. Los datos de estos sistemas de vigilancia no están incluidos en el Proyecto Mundial. Sin embargo, en muchos entornos se han puesto en marcha importantes iniciativas encaminadas a mejorar la calidad, que permitirán a un número creciente de países recurrir a sus datos de la vigilancia continua para supervisar la farmacorresistencia.

1.2 Encuestas periódicas destinadas a estimar la carga de la farmacorresistencia

En los entornos con recursos limitados que carecen actualmente de los medios para practicar las PSD rutinaria a todos los casos de TB, se pueden llevar a cabo encuestas que midan la farmacorresistencia en una muestra aleatoria de pacientes que sea representativa de la población de estudio definida geográficamente. Estas encuestas, cuando su diseño es adecuado y se realizan periódicamente, aportan una estimación sólida del perfil de resistencia de todos los casos de TB en la población estudiada y pueden detectar las tendencias generales con el transcurso del tiempo. Alrededor de la mitad de los países que notifican ahora datos al Proyecto Mundial, suministra datos provenientes de las encuestas.

Las encuestas periódicas producen gran parte de la información fundamental aportada por un sistema continuo de vigilancia, pero no pueden detectar los brotes localizados, pueden producir resultados con márgenes de error que impiden un análisis válido o la determinación de las tendencias y están sujetos a los sesgos propios del muestreo. Sin embargo, cuando se analizan sus ventajas secundarias, la realización de las encuestas puede fortalecer la capacidad en materia de laboratorio, reforzar los sistemas de transporte y remisión de pacientes y también evaluar la exactitud de la clasificación de los pacientes en función de los antecedentes de tratamiento. Asimismo, las encuestas ofrecen un punto de partida al estudio de los factores de riesgo de aparición de farmacorresistencia (véase el apartado 2.2.3 *Otros factores biográficos y clínicos de los pacientes*).

Las encuestas de ámbito nacional son aconsejables por razones programáticas, pero también se podría considerar la realización de encuestas a otras escalas administrativas en países grandes, cuando la capacidad nacional es insuficiente o por razones específicas como el indicio de una creciente carga de la TB-MDR en determinadas regiones. El tamaño y el ámbito de la encuesta dependen de sus objetivos específicos y están determinados por la capacidad del programa nacional de control de la TB de velar por la calidad. El hecho de comenzar por niveles administrativos inferiores como las ciudades o las provincias, antes de ampliar las encuestas a la escala nacional, es una manera de fortalecer los medios de acción y al mismo tiempo garantizar la calidad. Sin embargo, los resultados de las encuestas de ámbito subnacional no se pueden extrapolar con el propósito de estimar la carga a escala nacional.

En los entornos que no cuentan con la capacidad de realizar una vigilancia continua mediante la práctica sistemática de las PSD a todos los casos nuevos de TB, se deben llevar a cabo encuestas en los nuevos casos de TB como mínimo cada cinco años. Una encuesta puede aportar información fundamental al programa nacional de control de la TB sobre la carga de la farmacorresistencia y los perfiles frecuentes de resistencia de los pacientes en un momento determinado.

1.3 Sistemas de vigilancia centinela destinados al seguimiento de las tendencias con el transcurso del tiempo

En los países donde la limitación de los recursos, la estructura del sistema de atención de salud o las características geográficas excluyen la posibilidad de practicar las pruebas rutinarias de sensibilidad a todos los pacientes en los sistemas de vigilancia, existe la opción de organizar un sistema de vigilancia centinela con el fin de vigilar las tendencias de la farmacorresistencia con el transcurso del tiempo.

Un sistema centinela podría constituir un enfoque provisional útil en los países que buscan ampliar la escala de la práctica sistemática de las PSD a todos los casos. La puesta en marcha de un sistema centinela exige una planificación cuidadosa con el fin de garantizar datos que sean útiles en la vigilancia de las tendencias con el transcurso del tiempo. Este método adolece no obstante de varias limitaciones importantes. A diferencia de las encuestas nacionales, los datos no son de ámbito nacional y por consiguiente no autorizan la estimación de la proporción de farmacorresistencia en el país. Además, no se pueden hacer inferencias con estos datos sobre las tendencias en el resto del país. **Por consiguiente, un sistema centinela solo se recomienda en los países que cuentan con datos de gran calidad de una encuesta reciente (en los 5 años anteriores) y están en vías de establecer un sistema nacional de vigilancia sistemática.**

En el *anexo 1* se presenta la comparación de tres métodos posibles de vigilancia de la farmacorresistencia, que difieren en su diseño (la encuesta nacional comparada con un sistema centinela subnacional) y los métodos de laboratorio empleados (basados en el cultivo, las técnicas moleculares o una asociación de ambos). Se presentan solo como ejemplos y es preciso adaptarlos a fin de armonizar los objetivos de la vigilancia y la capacidad de realizar pruebas de laboratorio en el país

2

Estratificación normalizada de los resultados según las características de los pacientes

2.1 Clasificación de los antecedentes de tratamiento de los pacientes

La clasificación cuidadosa de los antecedentes de tratamiento es fundamental para permitir la interpretación adecuada y exacta de los datos de vigilancia. En la revisión del 2013 del documento de la OMS *Definiciones y marco de trabajo para la notificación de la TB* (15) se definen los grupos de registro de los pacientes en función de los antecedentes de tratamiento.

Definición: “Caso nuevo”

A los fines de la vigilancia, un “caso nuevo” se define como un episodio de TB registrado por primera vez en un paciente que, en respuesta a una pregunta directa, afirma que nunca ha recibido tratamiento antituberculoso; que recibió medicamentos Anti-TB durante menos de un mes; o, en los países donde existe documentación adecuada, un paciente sobre el cual no existe ninguna prueba fidedigna de que haya recibido medicamentos anti-TB durante un mes o más.

Definición: “Caso previamente tratado”

Con fines de la vigilancia, un “caso previamente tratado” se define como un nuevo episodio de TB registrado en un paciente que, en respuesta a una pregunta directa, afirma haber recibido medicamentos anti-TB durante un mes o más en el pasado; o, en los países donde existe documentación adecuada, un paciente sobre el cual existen pruebas fidedignas de que recibió medicamentos anti-TB durante un mes o más.

Los casos previamente tratados (también denominados “casos en retratamiento”) constituyen un grupo heterogéneo compuesto por varias subcategorías.

Subcategorías de los casos previamente tratados

Los **pacientes con recaída** recibieron tratamiento por TB en el pasado, se declararon *curados* o con *tratamiento completo* al final de su ciclo de tratamiento más reciente y ahora recibieron el diagnóstico de un episodio recurrente de TB (ya sea una recaída verdadera o un nuevo episodio de TB causado por reinfección).

Los **pacientes en tratamiento después de fracaso** son pacientes previamente tratados por TB cuyo *tratamiento fracasó* al final del ciclo terapéutico más reciente.

Los **pacientes en tratamiento después de pérdida durante el seguimiento** son pacientes previamente tratados por TB, que fueron declarados *pérdida durante el seguimiento* de su tratamiento más reciente (denominados antes pacientes *tratados después de abandono*.)

Otros pacientes previamente tratados son pacientes que recibieron previamente algún tratamiento por TB, pero cuyo desenlace después del tratamiento más reciente se desconoce o no está documentado.

La evaluación de la resistencia en las subcategorías de los casos previamente tratados es fundamental para la interpretación de los datos y suministra una información que es crucial en la gestión de los programas. Los pacientes previamente tratados están expuestos a un mayor riesgo de infección por cepas de TB resistente a uno o más medicamentos y suelen constituir el grupo del cual se seleccionan los pacientes que participan en los programas de tratamiento de la TB-MDR. La información acerca del tamaño y la composición de esta población y los perfiles de resistencia en las subcategorías de los casos previamente tratados es extremadamente importante por razones programáticas. Estos datos se pueden recoger al establecer un sistema de vigilancia mediante el cultivo y las PSD practicadas sistemáticamente a todos estos casos.

2.2 Grupos por edad, sexo, situación frente a la infección por el VIH y otros factores biográficos y clínicos de los pacientes

Dado el gran desequilibrio numérico entre los pacientes con TB sensible a los medicamentos y TB-MDR en la mayoría de las encuestas, no siempre se pueden detectar diferencias significativas entre los grupos de pacientes. Aunque el diseño de un estudio de casos y testigos es el más apropiado cuando se exploran los factores de riesgo, no se debe desatender la oportunidad que brindan las encuestas de farmacorresistencia. Además, los datos demográficos básicos de los pacientes se pueden utilizar con el fin de informar para modelos de imputación que se aplican en la gestión de los datos faltantes (véase el apartado 7.2.1 *Imputación de los valores faltantes*).

2.2.1 Grupos por edad y sexo

Los datos sobre la farmacorresistencia estratificados en grupos por edad y por sexo pueden dar una indicación sobre los grupos en mayor riesgo e información acerca de la eficacia de las actividades específicas de control de la TB. Además, la magnitud de la farmacorresistencia en los grupos más jóvenes puede ser un mejor indicador de la transmisión reciente que su proporción en los grupos de mayor edad, los cuales suelen presentar infecciones más antiguas.

2.2.2 Situación con respecto a la infección por el VIH

Incorporar las pruebas de detección del VIH en la vigilancia de la resistencia a los medicamentos anti-TB puede aportar información importante al programa de control de la TB sobre la relación entre el VIH y la TB-MDR. Se recomienda

la práctica de las pruebas de detección del VIH por iniciativa del profesional a todos los pacientes con diagnóstico de TB en los pacientes que acuden con signos y síntomas indicativos de esta enfermedad.

Cuando se organiza un sistema de vigilancia se deben abordar los objetivos específicos de la inclusión de las pruebas de detección del VIH o indicarlos en el protocolo de la encuesta. Se deben cumplir las políticas nacionales existentes en materia de pruebas de detección del VIH y vigilancia de esta infección, en especial con respecto a la prestación de servicios de orientación, que garanticen el respeto de los procedimientos de obtención del consentimiento y la confidencialidad. El programa nacional contra la infección por el VIH/sida debe participar en la planificación y la ejecución de la vigilancia desde un principio. Las pruebas rápidas de diagnóstico del VIH, de acuerdo con las políticas nacionales sobre las pruebas de detección y vigilancia del VIH, representan métodos más convenientes de detección que las pruebas clásicas realizadas en el laboratorio (16,17).

2.2.3 Otros factores biográficos y clínicos de los pacientes

La inclusión de otros datos biográficos y clínicos de los pacientes es optativa y depende de los objetivos de la encuesta y la disponibilidad de los recursos. Las encuestas pueden servir de punto de partida valioso al estudio de las causas de farmacoresistencia específicas del entorno y la definición de los principales destinatarios de una intervención. Es posible incluir en las encuestas una serie de preguntas acerca de los posibles factores de riesgo, que pueden responder los pacientes o que se investigan en las historias clínicas en el momento de la inclusión.

Entre los posibles factores de riesgo que se pueden evaluar están los siguientes: el recurso al tratamiento antirretroviral en los pacientes seropositivos frente al VIH; el genotipo de *M. tuberculosis*; el tipo de establecimiento de salud y la residencia del paciente (por ejemplo, urbana o rural); los determinantes sociales como la situación socioeconómica, el grado de escolaridad o el empleo; o los factores de riesgo directos como la desnutrición, el hacinamiento, la diabetes, el consumo nocivo de alcohol, el consumo de drogas inyectables o el tabaquismo. En el caso de los pacientes previamente tratados, se podría incluir además información sobre el tipo y la calidad del tratamiento anterior y la supervisión del tratamiento, las prácticas de control de las infecciones, la composición de los regímenes de tratamiento o la fuente de los medicamentos utilizados. Cabe señalar que en un entorno dado pueden coexistir múltiples factores de riesgo de adquisición, amplificación y transmisión de la farmacoresistencia.

Con el propósito de consultar ejemplos sobre la manera de elaborar las preguntas que permitan medir los determinantes sociales, véase Lönnroth et al (18) o el anexo 5 del manual publicado por la OMS en el 2011 sobre las encuestas de prevalencia de la TB (19). Puede ser necesario modificar los ejemplos presentados en función de las condiciones locales y la población estudiada.

3

Métodos de laboratorio con calidad confirmada para determinar la resistencia a los medicamentos de primera y segunda línea

Con el fin de lograr una vigilancia fiable de la farmacorresistencia es primordial poner en marcha pruebas bacteriológicas cuya calidad se haya confirmado mediante los métodos recomendados por la OMS. La introducción de los métodos rápidos de detección de *M. tuberculosis* y las PSD en el algoritmo diagnóstico se debe considerar como una prioridad en todos los entornos.

3.1 Métodos de estudio de la sensibilidad a los medicamentos recomendados por la OMS

Los adelantos tecnológicos recientes en materia de medios diagnósticos de laboratorio han ampliado la lista de métodos al alcance de PSD recomendados por la OMS, los cuales pueden acortar de manera considerable el retraso entre la detección de la TB y el diagnóstico de la farmacorresistencia. Los métodos rápidos de detección de la sensibilidad facilitan la elección oportuna de pautas de tratamiento apropiadas, con base en las características de la farmacorresistencia de los pacientes, con medios diagnósticos que se pueden poner en marcha en muchos entornos en todo el mundo. Esta mayor capacidad de realizar las pruebas se manifiesta también en un incremento de la capacidad de realizar la vigilancia

Después de una evaluación exhaustiva, la OMS respaldó algunas pruebas nuevas de amplificación de ácidos nucleicos que permitirán una mayor cobertura 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. Dado el carácter dinámico de la investigación y el desarrollo, es posible que la OMS haya respaldado nuevas tecnologías diferentes de las que se describen a continuación, después de la publicación del presente documento y que por consiguiente se podrían incorporar en las actividades de vigilancia.

Se puede consultar información más detallada sobre los métodos descritos a continuación en el manual de laboratorio de micobacteriología publicado en el 2014 por la Iniciativa Mundial de Laboratorios (20).

3.1.1 Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

Xpert® MTB/RIF

El método Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EE.UU.) consiste en una prueba totalmente automatizada que integra el procesamiento del esputo, la extracción y la amplificación del ADN y la detección de *M. tuberculosis* y de la

resistencia a la rifampicina (6). Este sistema que está contenido en un cartucho detecta las mutaciones frecuentes del gen *rpoB* en las muestras de esputo con baciloscopia positiva o negativa. Los resultados de la prueba se obtienen en cerca de 90 minutos. Si bien la prueba Xpert MTB/RIF ha disminuido de manera extraordinaria el lapso en el cual los pacientes reciben un diagnóstico certero de TB y resistencia a la rifampicina, es posible que sean necesarias otras PSD a fin de investigar la resistencia a otros medicamentos de primera y segunda línea. La Iniciativa Mundial de Laboratorios ofrece un módulo de capacitación en línea sobre este tema (21).

Pruebas moleculares con sondas en línea

Las pruebas moleculares con sondas en línea consisten en un método genotípico de evaluación de la sensibilidad a los medicamentos, que se emplea con el fin de detectar la presencia *M. tuberculosis* y las mutaciones más frecuentes que confieren resistencia a los medicamentos anti-TB. Estas pruebas han recibido el respaldo de la OMS para su utilización con las muestras de esputo de baciloscopia positiva o los cultivos de *M. tuberculosis*, con el propósito de detectar la resistencia exclusiva a la rifampicina o asociada con resistencia a la isoniacida, a condición de que se cuente localmente con los conocimientos técnicos especializados y las instalaciones adecuadas (5). Estas pruebas se pueden utilizar con fines de vigilancia cuando se estudian muestras de esputo con baciloscopia positiva. Sin embargo, las pruebas moleculares con sondas en línea son menos sensibles en la detección de la resistencia a isoniacida y, por consiguiente, pueden subestimar el grado de esta resistencia.

3.1.2 Pruebas fenotípicas de sensibilidad a los medicamentos

Las recomendaciones sobre las concentraciones discriminatorias de los medicamentos que han de examinarse figuran en el documento de la OMS *Updated interim critical concentrations for first-line and second-line DST* (2012) (22).

Cultivos en medio líquido

Comparados con los métodos de cultivo en medio sólido, los métodos que utilizan medios líquidos reducen significativamente el lapso hasta la obtención del resultado y son cerca de 10% más sensibles. Con el cultivo en medio líquido la confirmación de la TB pulmonar se suele lograr en dos semanas y el resultado de las PSD se obtiene una o dos semanas después. Es posible utilizar los métodos de cultivo en medio líquido para las PSD de primera y de segunda línea. La OMS respaldó la práctica del cultivo y las PSD en medio líquido, a condición de que se cuente localmente con la infraestructura y las medidas de bioseguridad necesarias. Los procedimientos deben realizarse en conformidad estricta con las instrucciones del fabricante. Entre los inconvenientes que presenta el método de cultivo en medio líquido están un costo relativamente alto del equipo y los bienes fungibles, la necesidad de una rápida determinación de la especie (ya que la tasa de recuperación de las micobacterias atípicas pueden ser alta en algunos entornos)

y la exigencia de muestras frescas con métodos optimizados de procesamiento, con el fin de disminuir al mínimo la contaminación de los cultivos. La lectura de los sistemas comerciales de cultivo en medio líquido es ahora parcialmente o totalmente automatizada, lo cual evita hasta un cierto punto el error humano y la contaminación.

Cultivos en medio sólido

Los métodos fenotípicos clásicos de cultivo en medio sólido siguen siendo los más utilizados. En el mundo se siguen utilizando tres métodos de cultivo sólido con medios a base de huevo o agar, a saber: el método de las proporciones, el método de la razón de resistencia y el método de la concentración absoluta. Estos métodos tienen un costo relativamente bajo y están totalmente estandarizados para el estudio de la sensibilidad a muchos medicamentos, pero tienen el inconveniente de que requieren hasta ocho semanas para lograr la confirmación definitiva de la TB pulmonar y seis semanas más para obtener los resultados de sensibilidad a los medicamentos.

De los tres métodos, el de las proporciones es el más utilizado en el mundo. Las concentraciones discriminatorias de las PSD de segunda línea aún no se han validado adecuadamente con los métodos de la razón de resistencia y la concentración absoluta. La metodología se describe ampliamente en otras publicaciones, al igual que las instrucciones de preparación de los medios a base de huevo más utilizados (Löwenstein-Jensen y Ogawa).

3.2 Selección de los medicamentos sobre los cuales se examinará la sensibilidad

La selección de los medicamentos que se examinarán dependerá de los objetivos de la encuesta y los aspectos logísticos.

3.2.1 Determinación de la carga de la TB multidrogorresistente

Cuando el objetivo de la encuesta es determinar la carga de la TB-MDR, las PSD a la rifampicina y la isoniacida constituyen un requisito mínimo. Sin embargo, en los países cuya capacidad en materia de laboratorio es limitada, se puede utilizar la sensibilidad a la rifampicina en el tamizaje inicial. En las cepas que se definen como resistentes a la rifampicina se debe examinar luego la resistencia a la isoniacida. Debido a la gran dificultad de las opciones terapéuticas de la TB-XDR y la TB-MDR es importante examinar la sensibilidad a las fluoroquinolonas y los medicamentos inyectables de segunda línea que se encuentran al alcance en un entorno dado.

3.2.2 Seguimiento de las tendencias con el transcurso del tiempo

Cuando el objetivo de la encuesta es vigilar las tendencias de farmacorresistencia recientes y a lo largo del transcurso del tiempo, y ya existen datos de buena calidad sobre la carga de la TB-MDR, es suficiente realizar la prueba de la resistencia a la rifampicina. Este aspecto se trata con más detenimiento en la parte III y el anexo 1.

3.2.3 Planificación de los nuevos regímenes de tratamiento

Cuando se está considerando la posibilidad de introducir en el país nuevos regímenes de tratamiento, dirigidos a los casos nuevos y a los casos previamente tratados, es necesario realizar las PSD de interés, por ejemplo, las fluoroquinolonas o la pirazinamida.

3.3 Garantía de la calidad de las pruebas de sensibilidad a drogas

Con el objeto de obtener resultados fiables de las pruebas de sensibilidad, es fundamental contar con un sistema completo de garantía de la calidad del laboratorio. El diseño de este sistema debe permitir el seguimiento continuo de las prácticas internas de trabajo, los procedimientos técnicos, el equipo y los materiales (control interno de la calidad) y la evaluación sistemática de las competencias del laboratorio, mediante el recurso a un laboratorio externo (evaluación externa de la calidad).

3.3.1 Control interno de la calidad

PSD mediante técnicas moleculares

Es necesario realizar una prueba de verificación única por módulo en el momento de instalar cada dispositivo de la prueba GeneXpert y después de la calibración de los módulos del dispositivo. Se debe evaluar la utilización adecuada del sistema mediante el seguimiento del siguiente conjunto mínimo de indicadores (7).

- El número de pruebas realizadas por módulo cada mes.
- El número y la proporción de resultados positivos para *M. tuberculosis*.
- El número y la proporción de resultados positivos para *M. tuberculosis* con resistencia a la rifampicina.
- El número y la proporción de errores (desglosados por tipo de error).
- El número y la proporción de resultados indeterminados. Y
- El número y la proporción de resultados inválidos.

En el caso de las pruebas moleculares con sondas en línea, se deben incluir en cada serie los controles negativos y positivos. Se debe verificar la eficacia de la reacción de amplificación en las zonas de bandas testigo de las tiras de la prueba.

Pruebas de sensibilidad a los medicamentos a partir del cultivo

Como parte del control interno de la calidad, se debe verificar la calidad del medio de cultivo con cada lote de cepas examinadas. Los medicamentos agregados al medio deben ser sustancias puras obtenidas de una compañía acreditada y almacenadas adecuadamente. El método de dilución de los medicamentos y su adición al medio debe ser conforme con las normas aceptadas.

Con los métodos clásicos de cultivo en medio sólido, las PSD se deben realizar con la cepa de referencia *M. tuberculosis* H₃₇Rv y una combinación de cepas con resistencia conocida a dos o tres medicamentos, pero se debe evitar el uso de cepas

de TB-XDR. Dado que los lotes de medio se consumirán rápidamente, puede ser necesario incluir estas cepas de referencia en cada lote de cepas de la encuesta que se somete a las pruebas de sensibilidad. Se deben llevar a cabo los procedimientos corrientes de control interno de la calidad de los nuevos lotes de medio con o sin medicamentos y sus resultados siempre deben ser validados por un supervisor, quien verificará que todas las cepas con resultados dudosos se examinen de nuevo.

3.3.2 Evaluación externa de la calidad y función de la Red Supranacional de Laboratorios de Referencia

La evaluación externa de la calidad abarca varios elementos: la evaluación de la proficiencia, la reevaluación de las cepas y las evaluaciones en terreno de los laboratorios; todos los procedimientos se deben llevar a cabo en cooperación con un laboratorio externo asociado.

La Red Supranacional de Laboratorios de Referencia cumple una función primordial en el fortalecimiento de la capacidad de los laboratorios en todo el mundo y es esencial en las actividades de evaluación externa de la calidad que garantizan la exactitud de la vigilancia nacional de la farmacorresistencia. En el momento de la publicación del presente documento, existían 33 Laboratorios Supranacionales de Referencia (LSNR) en la red (la lista completa se puede consultar en: <http://www.stoptb.org/wg/gli/srln.asp>).

Los LSNR velan por el mantenimiento de un nivel alto de calidad al ofrecer la participación en rondas anuales de competencia de las PSD de la red. Estos laboratorios determinan de común acuerdo un consenso sobre las sensibilidades de una colección de cepas escogidas a los medicamentos de primera línea (rifampicina, isoniacida, etambutol, pirazinamida) y de segunda línea (kanamicina, amikacina, capreomicina, ofloxacino, levofloxacino). Estas colecciones se usan posteriormente para evaluar la competencia de los Laboratorios Nacionales de Referencia (LNR) y de todo laboratorio subnacional de referencia que suministre resultados de las PSD destinados a los sistemas de vigilancia y las encuestas de farmacorresistencia. Los LSNR también pueden suministrar evaluaciones en el terreno a los Laboratorios Nacionales de Referencia y capacitación y supervisión según sea necesario.

La evaluación externa de la calidad por parte de un LNR sobre la exactitud de las PSD basadas en el cultivo exige el intercambio bidireccional de cepas de *M. tuberculosis* entre el LSNR y el LNR.

Del LSNR al LNR (pruebas de proficiencia):

Un LNR debe recibir cada año una colección de cepas precodificadas de parte de un Laboratorio Supranacional de Referencia asociado, con el objeto de examinar su sensibilidad a los medicamentos de primera línea y, según corresponda, a los medicamentos de segunda línea. Los resultados de las pruebas del laboratorio nacional se deben comparar con los resultados precodificados definidos por el consenso de los laboratorios supranacionales, que se considera como el “criterio de referencia”. El procedimiento se debe realizar a doble ciego. Se exige un grado mínimo de concordancia de 90% con cada medicamento excepto con la rifampicina y la isoniacida para los cuales se exige 95%.

Del LNR al LSNR (evaluación de la calidad de los resultados, denominado también “re testeó”):

Con el propósito de asegurar la calidad de las PSD una muestra de las cepas aisladas durante la vigilancia se debe enviar al Laboratorio Supranacional asociado, a fin de que este realice el re testeó (véase el apartado 6.4.1 *Encuestas basadas en los cultivos*). Se debe comparar la concordancia de los resultados con respecto a cada medicamento. Con fines de planificación, es necesario tener en cuenta las normas y los reglamentos nacionales e internacionales y los tiempos de respuesta para los envíos al LSNR (véase el anexo 7).

4

Aspectos éticos

La información obtenida a partir de las encuestas o la vigilancia sobre la resistencia a los medicamentos anti-TB es fundamental en la planificación de un programa sólido de control de la TB-MDR. El objetivo último de las actividades de salud pública es mejorar la salud de una población, pero es preciso respetar, en la medida de lo posible, los derechos, la libertad, la privacidad y la confidencialidad de cada paciente cuando se planifica y se pone en marcha un sistema de vigilancia o una encuesta (23).

Algunas actividades de salud pública se pueden calificar de manera inequívoca como actividades de investigación y otras como actividades que forman parte de la vigilancia corriente, pero existe una zona gris en la cual la clasificación de las actividades es menos clara. Los aspectos éticos de la investigación y la salud pública se fundamentan en principios análogos, pero la aplicación de estos principios puede diferir (24). Con el objeto de velar por la observancia de los principios éticos, los protocolos de las encuestas y los nuevos sistemas de vigilancia se deben someter al examen de los comités de ética o las Juntas de Revisión Institucional durante la fase de planificación. En estos exámenes se debe prestar la debida atención a los siguientes conceptos fundamentales, con el fin de garantizar una ejecución ética de la vigilancia (23, 25, 26):

- **Confidencialidad.** La información delicada relacionada con el paciente debe permanecer confidencial, a menos que la persona interesada haya autorizado su divulgación. Sin embargo, puede ser permisible revelar determinada información médica sin el consentimiento de los pacientes, con finalidades legítimas de salud pública (por ejemplo, la notificación obligatoria de ciertas enfermedades infecciosas). En la práctica, los datos personales solo se deben compartir y revelar a otros cuando es estrictamente necesario para el funcionamiento del sistema de vigilancia o para favorecer metas básicas de salud pública. La revelación injustificada de los datos personales no solo infringiría la privacidad del paciente, sino que reforzaría además la estigmatización y la discriminación.
- **Consentimiento informado.** En el curso de una encuesta se debe obtener el consentimiento informado de las personas participantes con capacidad de tomar sus propias decisiones y en el caso de las personas incapacitadas, se debe obtener el consentimiento de un sustituto responsable de tomar decisiones. En contraposición a la práctica corriente en la investigación médica, la obtención del consentimiento informado individual no siempre es factible o apropiada

en la vigilancia sistemática, sobre todo cuando es importante obtener la información de toda una población, con el fin de alcanzar objetivos decisivos de salud pública. No obstante, siempre que sea factible, los profesionales de salud pública se deben esforzar por obtener el consentimiento de las personas que participan en la vigilancia. Aun cuando la obtención del consentimiento individual no se considere factible o sea inapropiada, es necesario informar a las personas o las comunidades acerca de las características y las finalidades de la vigilancia, en la medida de lo posible. En la situación particular cuando se ofrece a los pacientes las PSD, pero el tratamiento contra la TB-MDR no está al alcance, es importante informar a las personas sobre los riesgos y las ventajas de la prueba y se debe preguntar de manera explícita a los pacientes si aceptan participar aunque el tratamiento no esté a su alcance (27, 28).

- **Acceso al tratamiento.** La vigilancia de la farmacoresistencia en la TB plantea un dilema ético particular, cuando las actividades de vigilancia se conducen en entornos donde existe una capacidad limitada para tratar adecuadamente a los pacientes en quienes se detectan cepas -MDR. Los resultados de las pruebas se deben comunicar a los participantes y se debe procurar a quienes lo necesitan, cuando es factible, el tratamiento apropiado con medicamentos anti-TB de segunda línea. Dado que se ha demostrado la costoefectividad del tratamiento de la TB-MDR, la OMS recomienda el tratamiento con medicamentos de segunda línea como la norma de atención a los pacientes con TB-MDR. Por esta razón, todos los países ya deben contar con programas de tratamiento de la TB-MDR o al menos con planes destinados a ponerlos en marcha. En un país donde no exista un programa de tratamiento de la TB-MDR (ni un plan de puesta en marcha), se debe iniciar un programa en función de los resultados de la vigilancia. Es fundamental utilizar los resultados de la vigilancia con el fin de informar el desarrollo del sistema de salud, incluida la fijación de prioridades y la introducción de servicios de diagnóstico y tratamiento.

Parte II

**Realización de encuestas
con el fin de evaluar
la proporción de resistencia
a los medicamentos anti-TB**

5

Planificación de la encuesta

La realización de una encuesta de farmacorresistencia que ofrezca resultados exactos, precisos y fiables requiere una planificación considerable. Con el fin de obtener datos que sean representativos de la población de estudio definida geográficamente, se debe determinar de manera cuidadosa el mecanismo de selección de los pacientes. Es preciso introducir medidas que garanticen que los datos recogidos se clasifiquen, verifiquen y validen apropiadamente, y que se haya confirmado la calidad de las PSD a los medicamentos. Estas condiciones exigen una planificación exhaustiva y precisa de los aspectos logísticos, en especial la preparación del presupuesto de todos los gastos previstos, antes de comenzar la encuesta.

5.1 Conformación de un equipo de coordinación nacional

Una encuesta comporta tres esferas operativas principales:

- la gestión del programa (la logística, la capacitación, la recopilación de la información clínica y la supervisión de la encuesta);
- las técnicas de laboratorio normalizadas; y
- los aspectos epidemiológicos y estadísticos (el muestreo, la gestión y el análisis de los datos).

Se debe conformar un equipo de coordinación nacional con expertos en cada una de las esferas anteriores. En general, este equipo está integrado por el gerente del programa nacional de control de la TB (o las personas designadas), el director del Laboratorio Central de Referencia (o las personas designadas), un epidemiólogo y un estadístico. El equipo tiene a su cargo la preparación de la encuesta, la coordinación estrecha con el LSNR, la supervisión y la garantía de la calidad durante la encuesta y al final, la recogida, el análisis y la presentación de los resultados. Es preciso que el equipo de coordinación cuente con un sólido respaldo oficial de la autoridad responsable de los servicios de salud. Se debe elaborar un esquema claro con los miembros del equipo y sus funciones y responsabilidades específicas. La persona que supervisa y coordina las actividades diarias de la encuesta se debe contratar específicamente para esta función, sin responsabilidades simultáneas en otras actividades diferentes de la encuesta.

5.2 Fijación de los objetivos

Un componente fundamental del proceso inicial de planificación es la definición de los objetivos específicos de la encuesta, pues estos han de orientar la realización de una encuesta que permita recoger información fidedigna. Los objetivos se deben fijar en función de los recursos, el financiamiento y los medios de laboratorio existentes en la zona estudiada. Es importante definir con cuidado la población de interés, pues es posible que se precisen enfoques especiales con el fin de captar datos válidos en relación con ciertos subgrupos, como los niños, los reclusos o los pacientes que buscan atención en el sector privado de la salud.

Un objetivo secundario de la encuesta de farmacorresistencia debe ser la creación o el fortalecimiento de una red de laboratorios con calidad confirmada. Una encuesta debe mejorar la capacidad de diagnóstico existente en el país y sentar las bases para la puesta en marcha de sistemas de vigilancia continua en el futuro.

Los objetivos específicos de la encuesta pueden incluir:

- determinar la proporción de casos nuevos de TB pulmonar con baciloscopia positiva de esputo que tienen resistencia a la rifampicina y la isoniacida (TB-MDR) o a otros medicamentos anti-TB;
- determinar las proporciones y los perfiles de farmacorresistencia a las fluoroquinolonas y los medicamentos inyectables de segunda línea en los pacientes que albergan cepas con resistencia confirmada a la rifampicina y la isoniacida;
- evaluar las asociaciones entre la farmacorresistencia y las características como la edad, el sexo y la situación con respecto a la infección por el VIH;
- evaluar las asociaciones entre la farmacorresistencia y los posibles factores de riesgo como los antecedentes de encarcelación, el tabaquismo, el abuso de alcohol, el consumo de drogas inyectables y la diabetes (véase el apartado 2.2 *Grupos por edad, sexo, situación frente a la infección por el VIH y otros factores biográficos y clínicos de los pacientes* con respecto a las limitaciones asociadas con el diseño de las encuestas); y
- vigilar las tendencias de la farmacorresistencia con el transcurso del tiempo (véase la parte III).

5.3 Definición del algoritmo de las pruebas diagnósticas

Con el desarrollo de las nuevas técnicas moleculares, existe una variedad de opciones de pruebas de laboratorio. Habida cuenta de los recursos disponibles, el financiamiento y los recursos en materia de laboratorio, se debe definir un algoritmo de pruebas diagnósticas en colaboración con el LSNR asociado que permita alcanzar los objetivos de la encuesta. El algoritmo puede incluir la baciloscopia del esputo, los métodos basados en el cultivo y los métodos moleculares ya sea de manera exclusiva o en asociación. Suele ser útil preparar un diagrama de flujo con el fin de definir el orden en el cual se realizarán las diferentes pruebas, en qué muestras y en cuál nivel del sistema

(centro de diagnóstico, Laboratorio Central de Referencia o LSNR).

Los métodos moleculares se utilizan cada vez más en las encuestas; pueden formar parte de las herramientas iniciales de tamizaje o utilizarse de manera exclusiva sin otros métodos clásicos. Por ejemplo, la prueba Xpert MTB/RIF se puede practicar con fines de tamizaje de la resistencia a la rifampicina. El cultivo se podría realizar luego con las muestras resistentes, a fin de determinar el perfil completo de sensibilidad a los medicamentos. Aunque una encuesta con este diseño no aportaría información acerca de la resistencia no asociada con la rifampicina, sí aminoraría de manera considerable el volumen de trabajo de laboratorio (véanse en el *anexo 1* ejemplos de algoritmos de diagnóstico).

5.4 Elaboración del protocolo y cronograma

Es necesario elaborar un protocolo que describa todos los aspectos de la encuesta, entre ellos los siguientes:

- las funciones y las responsabilidades del equipo de coordinación y los miembros individuales;
- los objetivos;
- el tamaño de la muestra y el tipo de muestreo;
- los criterios de inclusión de los pacientes;
- los aspectos logísticos;
- la capacitación;
- los aspectos éticos;
- el algoritmo de las pruebas de laboratorio;
- los medios de laboratorio;
- la evaluación de la calidad de los resultados de sensibilidad a los medicamentos;
- la gestión de los datos; y
- el presupuesto.

Una vez que se han escogido los centros de salud que participarán en la encuesta mediante el método de muestreo elegido (véase el apartado 5.6 *Muestreo de los casos*), se puede fijar un calendario, teniendo en cuenta los aspectos logísticos, las condiciones climáticas y el volumen de trabajo de laboratorio. Se deben analizar todos los métodos de laboratorio y el sistema de garantía de la calidad y llegar a un acuerdo con el LSNR asociado. Además, el protocolo debe precisar los aspectos éticos y el cronograma establecido debe tener en cuenta el tiempo requerido para que el protocolo reciba la aprobación necesaria de los equipos de evaluación ética. Un epidemiólogo y un estadístico experimentados deben contribuir a la elaboración del protocolo.

En el *anexo 2* se presenta una lista de verificación destinada al protocolo de la encuesta. La OMS y otros asociados técnicos pueden contribuir a la preparación del protocolo de encuesta y se les debe solicitar que lo examinen antes de ponerla en marcha. Con esta medida se verificará que se han examinado todas

las condiciones y se han descrito integralmente; que las medidas de control de la calidad están vigentes; y que los datos recogidos serán representativos de la población de estudio definida geográficamente. Una vez ultimado, este protocolo se debe distribuir a todos los miembros del equipo de coordinación y al personal de salud que participará en la encuesta.

5.5 Número mínimo de establecimientos necesarios en la zona de la encuesta

El país, el estado, la provincia o la ciudad escogidos como zona geográfica de estudio en una encuesta deben contar como mínimo con un laboratorio central de calidad confirmada donde se realizan las pruebas definidas (es decir, un Laboratorio Central de Referencia, que suele ser el LNR), vinculado con todos los laboratorios intermedios de TB y la mayoría de los centros de diagnóstico de la enfermedad. Cuando todavía no hay un laboratorio central de calidad confirmada, se puede considerar la posibilidad de expedir las muestras de esputo a un laboratorio externo.

Centros de diagnóstico y tratamiento

El muestreo de los pacientes debe tener lugar en los centros donde se registran los pacientes con presunción clínica de TB. La mayoría de estos establecimientos serán centros de salud no especializados o servicios de consulta externa de los hospitales públicos o dirigidos por organizaciones no gubernamentales.

Es necesario considerar de manera cuidadosa las funciones de todos los profesionales de salud pertinentes (públicos, voluntarios, privados e institucionales) que no están vinculados formalmente con el programa nacional de control de la TB, en materia de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. La inclusión de los profesionales de salud que ejercen por fuera del programa nacional exigirá una atención especial a fin de garantizar las normas de calidad de los medios diagnósticos, el muestreo y la recogida de los datos y su notificación. Los países donde el sector privado representa una proporción importante deben procurar incluir a los centros de salud privados en la encuesta, a fin de obtener resultados representativos de toda la población de pacientes que padecen TB. Las fórmulas de colaboración público-privadas pueden servir como punto de partida a la inclusión gradual de los laboratorios del sector privado en las actividades de vigilancia de la farmacorresistencia. La existencia de un servicio de microscopia de calidad confirmada junto con sistemas adecuados de referencia para el análisis molecular o el cultivo y las PSD son requisitos indispensables en la ejecución de una encuesta de farmacorresistencia.

Laboratorio Central de Referencia

El Laboratorio Central de Referencia realiza la identificación de *M. tuberculosis* además de las PSD mediante métodos moleculares o basados en el cultivo. También pueden existir otros laboratorios intermedios en la red con capacidad de realizar las PSD mediante estos métodos. Una de las tareas principales del

Laboratorio Central de Referencia es velar por la calidad de la baciloscopia, las pruebas moleculares, el cultivo y las PSD realizados por las unidades regionales o periféricas, al organizar un programa de supervisión “local” periódica de estas unidades, impartir capacitación sobre los procedimientos de laboratorio y proveer sistemas de garantía de la calidad de los mismos. Un programa de evaluación externa de la calidad, organizado en colaboración con un Laboratorio Supranacional de Referencia asociado validará los resultados de las PSD realizadas por el Laboratorio Central de Referencia y otros laboratorios participantes.

El Laboratorio Central de Referencia debe contar con los materiales básicos y el equipo de laboratorio en buen estado de funcionamiento antes de poner en marcha la encuesta. Las encuestas de farmacorresistencia solo se deben emprender cuando se considera que los laboratorios tienen un nivel apropiado de bioseguridad (29), están dotados con personal capacitado que trabaja con procedimientos estandarizados de trabajo claros y producen datos de calidad confirmada. Es importante señalar que las encuestas de farmacorresistencia aumentarán de manera considerable el volumen de trabajo del laboratorio de referencia y por consiguiente, solo deben emprenderse donde existan los medios necesarios.

5.6 Muestreo de los casos

Los métodos estadísticos constituyen un aspecto fundamental en el diseño de las encuestas. En consecuencia, es preciso vincular a un epidemiólogo o un estadístico experimentado desde las etapas iniciales de planificación.

5.6.1 Definición del marco de muestreo

El marco de muestreo de una encuesta depende de los objetivos de la misma y de los métodos de las pruebas que han de utilizarse. Por ejemplo, con el fin de medir la proporción de casos nuevos con resistencia a los medicamentos anti-TB empleando los métodos a partir del cultivo, el marco de muestreo debe incluir a todos los pacientes nuevos con diagnóstico TB pulmonar con baciloscopia positiva de esputo en la zona del estudio.

Muestreo de los casos previamente tratados

La vigilancia continua de la farmacorresistencia en los pacientes previamente tratados debe constituir una prioridad en todos los países. Una evaluación precisa de la resistencia en los pacientes previamente tratados suministra información fundamental a la gestión del programa. En los medios donde aún no se practican sistemáticamente las PSD a los casos previamente tratados, sería ideal formular un cálculo separado del tamaño de la muestra para una encuesta de pacientes que han recibido tratamiento. Sin embargo, en la mayoría de los entornos puede no ser factible alcanzar el tamaño de la muestra necesario debido al escaso número de pacientes previamente tratados que se notifican cada año. En cambio, durante el período de inclusión en la encuesta de pacientes nuevos, se recomienda incluir a todos los pacientes previamente tratados que se presenten a los centros del estudio. Debido al número reducido de casos, es probable que las estimaciones de los casos previamente tratados sean menos precisas que las estimaciones de los casos nuevos y no sea posible realizar un análisis de subcategorías.

Las encuestas basadas en el cultivo suelen incluir los casos de TB con baciloscopia positiva del esputo por las siguientes dos razones:

1. No existen pruebas fehacientes de que la proporción de casos con farmacorresistencia varíe de manera considerable dependiendo de si el caso de TB presenta baciloscopia positiva o negativa del esputo.
2. El rendimiento del cultivo de los pacientes con baciloscopia del esputo negativa es relativamente bajo en comparación con los casos con baciloscopia positiva (30) y se afecta aún más negativamente por los retrasos en el transporte de las muestras. La inclusión de los casos con un bajo rendimiento en el cultivo exige un tamaño de la muestra considerablemente más grande y puede aumentar hasta diez veces el volumen de trabajo del laboratorio. Por consiguiente, los países interesados en incluir los casos con baciloscopia negativa deben considerar seriamente sus implicaciones logísticas y en materia de medios de laboratorio.

Cuando se utilizan técnicas moleculares como la prueba Xpert MTB/RIF, se podría ampliar el marco de muestreo con el fin de incluir a los pacientes con presunción clínica de TB, independientemente del resultado de la baciloscopia. En este caso, se deben practicar las pruebas a todos los pacientes con presunción de TB y no solo a los pacientes prioritarios para las pruebas diagnósticas que indican las directrices nacionales. El cálculo del tamaño de la muestra apropiado puede ser difícil, pues la información acerca del número de pacientes con presunción de TB no suele existir al nivel central. Dado que habrá menos casos de TB en los pacientes con presunción de TB y baciloscopia negativa que en los pacientes con baciloscopia positiva, es necesario realizar la prueba a un mayor número de pacientes, lo cual exige muchos más recursos. Cuando una encuesta tiene por objeto determinar el riesgo relativo de albergar una TB-MDR en los pacientes seropositivos al VIH que padecen TB, en comparación con los pacientes seronegativos con diagnóstico

de TB, se requiere un diseño más complejo del estudio, que a menudo exige una muestra mucho más grande. Pocos países han realizado estos estudios; por consiguiente, cuando se elabora un protocolo de este tipo es importante buscar un apoyo técnico apropiado de asesoramiento sobre el diseño de la encuesta y las necesidades de laboratorio.

5.6.2 Tamaño de la muestra

En las encuestas que miden la proporción de casos nuevos con TB-MDR, el cálculo del tamaño apropiado de la muestra se debe basar en los siguientes datos (31):

- el número total de casos nuevos de TB pulmonar con baciloscopia positiva registrados el año anterior en el país o en la zona geográfica que ha de estudiarse;
- la proporción prevista de casos nuevos de TB pulmonar con baciloscopia positiva y TB-MDR, con base en los datos disponibles (a falta de datos disponibles, se debe establecer una estimación informada);
- la precisión deseada de la estimación, que se expresa como un intervalo de confianza de al menos 95%; la incertidumbre del muestreo debe ser lo más baja posible y se debe procurar que el tamaño correspondiente de la muestra sea logísticamente factible; por ejemplo, cuando se prevé que la proporción de casos nuevos con TB-MDR es 4%, una precisión absoluta de 0,5% (es decir, 0,005) significa que el error de la estimación puede oscilar con un margen de 0,5% de la proporción real, lo cual corresponde a un intervalo de confianza de 95% de 3,5 a 4,5%.

Cuando se decide realizar un muestreo aleatorio simple se puede aplicar la siguiente fórmula en el cálculo del tamaño de muestra, con una corrección para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N * z^2 * p * (1 - p)}{d^2 * (N - 1) + z^2 * p * (1 - p)}$$

donde:

N = número total de casos nuevos de TB pulmonar con baciloscopia de esputo positiva registrados durante un año en el país;

z = valor de z (a partir de la distribución normal clásica) que corresponde al nivel de confianza deseado (cuando el intervalo de confianza es 95%, $z = 1,96$);

d = precisión absoluta (en escritura decimal, por ejemplo, 0,5% se debe expresar como 0,005);

p = la proporción prevista de TB-MDR en la población destinataria (en escritura decimal, por ejemplo, 4% se debe expresar como 0,04).

La precisión relativa se puede calcular con la fórmula $\frac{d}{p} * 100$ e idealmente no debe ser mayor de 25% de p . Por ejemplo, cuando la precisión absoluta es 0,005 y la proporción prevista de casos nuevos de TB-MDR es 0,04, la precisión relativa es $0,005 / 0,04 * 100 = 12,5\%$.

Cuando se adopta el método de muestreo por conglomerados, se debe tener en cuenta la correlación de las personas dentro de un conglomerado. En general, el efecto del diseño debido a la formación de conglomerados en las encuestas de farmacorresistencia oscila entre 1,5 y 3. A menos que el efecto del diseño se pueda calcular a partir de encuestas anteriores, se debe suponer un efecto del diseño igual a 2. Por consiguiente, el cálculo del tamaño de la muestra obtenido a partir de la ecuación anterior se debe multiplicar por 2.

Se recomienda aplicar la imputación múltiple con el fin de disminuir el sesgo debido a los datos faltantes (véase la sección 7.2.1 *Imputación de los valores faltantes*), pero esto disminuirá la precisión de la estimación de la proporción de pacientes con TB-MDR. Por esta razón se prefiere aumentar el tamaño de la muestra calculado, a fin de compensar las posibles pérdidas. Las pérdidas incluyen los pacientes diagnosticados con baciloscopia positiva del esputo que no dan el consentimiento para participar o no producen una muestra adecuada, los pacientes con una muestra contaminada o negativa en el análisis molecular o por cultivo y los pacientes cuyos resultados de las PSD no son interpretables. En las encuestas basadas en el cultivo se debe incorporar una pérdida de 10% a 15% de pacientes en el cálculo del tamaño de la muestra; en las encuestas basadas en técnicas moleculares es suficiente un incremento de 5% a 10%.

Los países que repiten una encuesta deben procurar documentar las diferencias de la proporción de pacientes con farmacorresistencia en comparación con las encuestas anteriores. Por consiguiente, el tamaño de la muestra se debe calcular de manera que permita detectar una diferencia significativa entre la proporción de TB-MDR encontrada en la encuesta anterior y la proporción prevista en la encuesta actual. El tamaño de la muestra depende entonces de la diferencia prevista y de la potencia de la prueba comparativa. Entre más pequeña sea la diferencia que se debe detectar entre las proporciones, más grande debe ser el tamaño de la muestra. Se precisa el asesoramiento de un epidemiólogo o un estadístico con el fin de determinar el tamaño apropiado de la muestra en una encuesta posterior.

Como se mencionó en la sección 5.6.1 *Diseño del marco de muestreo*, es poco probable que pueda alcanzarse el tamaño de la muestra calculado en los casos previamente tratados, debido al escaso número de casos previamente tratados notificados. En cambio, los casos previamente tratados se deben incluir de manera consecutiva hasta alcanzar el tamaño de la muestra previsto de pacientes nuevos.

Del sitio web del Programa Mundial contra la TB de la OMS se puede descargar una hoja de cálculo de Excel con el fin de facilitar al cálculo del tamaño de la muestra en: http://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/en/. Este recurso en inglés ofrece una herramienta práctica para explorar la repercusión de diferentes parámetros sobre el tamaño de muestra necesario.

5.6.3 Estrategias de muestreo

Es posible adoptar diferentes estrategias de muestreo con el fin de escoger una muestra de pacientes que tienen TB y que sea representativa de todos los pacientes con diagnóstico de TB en una zona geográfica. La selección de un grupo representativo de pacientes recién registrados exige un mecanismo de aleatorización. Sin embargo, el muestreo aleatorio simple de los pacientes individuales en los centros de salud rara vez es factible, debido en gran parte a que se perturbarían las actividades corrientes de diagnóstico y tratamiento, dando lugar a una baja observancia de las reglas por parte del personal y los pacientes y la obtención de datos de calidad deficiente.

La aleatorización puede tener lugar al nivel del centro de salud o quizá del distrito. De esta manera, las actividades corrientes se modificarán poco solo en algunos centros de salud seleccionados durante un período dado, pero permanecerán estables para todos los pacientes con baciloscopia positiva recién registrados en cada uno de estos centros. Cuando cada paciente dentro del marco de muestreo tiene una probabilidad igual de ser incluido en la muestra, la proporción de farmacoresistencia encontrada en la muestra de la encuesta aportará una estimación sin sesgo de la proporción real. En este caso, la muestra será “autoponderada”, es decir, que no se precisarán ponderadores de la muestra en el análisis estadístico. A continuación se describen las estrategias de muestreo más útiles.

Muestreo de 100% de los centros de salud

Este método de muestreo se adapta muy bien a los países pequeños con un número relativamente bajo de centros de salud que registran a los pacientes con diagnóstico de TB y que cuentan con buena infraestructura y facilidades de transporte de las muestras al Laboratorio Central de Referencia. Se incluyen en la encuesta todos los pacientes que cumplen con los criterios en cada centro de salud de la zona del estudio durante un período definido.

El carácter autoponderado de este diseño está dado por la inclusión de todos los centros y la definición del mismo período de inclusión en cada uno de ellos. Los centros grandes y pequeños están representados equitativamente, sin necesidad de un método complicado de muestreo. El período de incorporación se calcula al dividir el tamaño de la muestra por el número total de pacientes con baciloscopia de esputo positiva por año en la zona del estudio. Por ejemplo, cuando se diagnostican cerca de 7000 pacientes aptos por año y se precisa una muestra de 600 pacientes, el período de inclusión será de $600/7000 = 1/11,6$ años, es decir, alrededor de un mes. En este caso, se deben incluir todos los pacientes que cumplen con los criterios y se presentan de manera consecutiva a todos los centros durante un mes, lo cual aporta una muestra de cerca de 10% de los pacientes con baciloscopia positiva recién registrados.

La inscripción se podría realizar durante el mismo mes o por turnos, por ejemplo, los centros en la zona 1 durante el primer mes, los centros en la zona 2 durante el mes siguiente y así sucesivamente. De esta manera, el número de muestras de esputo enviadas al Laboratorio Central de Referencia para realizar las pruebas sería aproximadamente el mismo cada mes durante todo el año. La técnica de rotación puede evitar el recargo en el Laboratorio Central de Referencia y brinda la oportunidad de capacitar al personal de los centros de salud por turnos y corregir los procedimientos cuando sea necesario. La duración de la inclusión no debe exceder un año. Sin embargo, es necesario tener en cuenta cuidadosamente la repercusión de toda diferencia estacional, antes de adoptar esta estrategia.

Muestreo por conglomerados

Los métodos de muestreo por conglomerados son más adecuados en aquellas situaciones en las cuales es logísticamente difícil cubrir todo el país y donde existe un alto el número de centros de salud que registran pacientes con diagnóstico de TB. Con este diseño, los centros de salud se seleccionan de manera aleatoria. Con el propósito de evitar el riesgo de obtener una muestra que desfavorezca a los centros más grandes, se debe aplicar una técnica de muestreo por conglomerados ponderada, con probabilidad proporcional al tamaño.

El número óptimo de conglomerados depende de la variabilidad de la prevalencia de farmacoresistencia entre los conglomerados y en cada uno, y de la relación del costo de incluir un conglomerado nuevo, en comparación con el costo de aumentar el tamaño de un conglomerado existente. Se recomienda un mínimo de 30 conglomerados. Con base en encuestas anteriores, se recomiendan conglomerados de 10 a 40 pacientes, cuyo tamaño no es demasiado pequeño ni demasiado grande.

A partir de una lista del número de pacientes recién registrados en todos los centros de salud en el curso del año anterior, se obtiene un número acumulado de casos. Cuando los criterios de inclusión en la encuesta se basan en la positividad de la baciloscopia, esta lista debe incluir solo los pacientes nuevos con baciloscopia positiva y se excluyen los pacientes con baciloscopia negativa. Los centros muy pequeños con un número pequeño de casos notificados no logrará acercarse al tamaño de muestra previsto y puede ser necesario un enfoque diferente (véase el recuadro abajo).

Al suponer que se recomienda un número mínimo de 30 conglomerados, el número total de pacientes registrados por año en todos los centros se divide por 30 con el fin de obtener el intervalo de muestreo. Se define una cifra aleatoria, x , entre 1 y el intervalo de muestreo. Luego, usando el número de casos acumulados, se escoge el primer conglomerado en el centro de diagnóstico al cual corresponde el paciente en posición x . En adelante, se agrega secuencialmente el intervalo de muestreo al número aleatorio a fin de determinar los conglomerados restantes a partir de la lista. Cuando los centros son grandes y cuentan con dos a tres veces más pacientes por año que el promedio, es posible que el intervalo de muestreo

sea más pequeño que el tamaño total de la muestra de pacientes inscritos en estos centros; en este caso, se escogerán varios conglomerados de estos establecimientos. Por ejemplo, cuando un centro se escoge dos veces, este contribuye con dos conglomerados y la muestra que aporta tendrá el doble del tamaño de la muestra de un centro que contribuye con un solo conglomerado.

Con el objeto de determinar el número de pacientes por conglomerado, se divide el tamaño total de la muestra necesaria por el número de conglomerados. En todos los centros de salud seleccionados, se incluyen en la encuesta los pacientes consecutivamente hasta alcanzar el número necesario de casos nuevos.

En cada nueva encuesta se deben seleccionar de nuevo los conglomerados a partir de los datos más recientes de notificación de la TB. No se puede suponer que los conglomerados de una encuesta anterior sean representativos de la situación actual.

Ejemplo. Se ha calculado un tamaño de la muestra de 360 pacientes nuevos con diagnóstico TB, después de tener en cuenta el efecto del muestreo por conglomerados: 30 conglomerados de $360/30 = 12$ pacientes nuevos se deben escoger. Es necesario seguir las siguientes etapas:

- a. Establecer una lista de los centros de salud con su número anual de pacientes (véase el cuadro siguiente).
- b. Calcular el número acumulado de pacientes nuevos y anotarlo en otra columna. El número acumulado del segundo centro será (el número de pacientes en el primer centro) + (el número de pacientes en el segundo centro). El número acumulado del tercer centro será (el número acumulado del segundo centro) + (el número del tercer centro) y así sucesivamente. El número total de pacientes diagnosticados en el país es 6322.
- c. Determinar el intervalo de muestreo: $6322/30 = 211$.
- d. Escoger aleatoriamente una cifra entre 0 y 211 (usando la tabla de números aleatorios o los últimos dígitos de un billete, por ejemplo). En este caso, se escogió la cifra **120**.
- e. Determinar el primer conglomerado usando **120**: el primer conglomerado pertenecerá al primer centro pues 120 se encuentra entre 0 y 246 (el número de pacientes del primer centro).
- f. La selección de los siguientes conglomerados se logra al agregar el intervalo de muestreo que es 211, a este primer número de 120. El próximo número ($120 + 211 = 331$) cae entre 246 y 1823 (el número acumulado de pacientes del segundo centro); por consiguiente el segundo conglomerado se escoge en el segundo centro. El tercer número ($331 + 211 = 542$) también cae entre 246 y 1823; el tercer conglomerado también se escoge en el segundo centro.

Nombre del Centro de diagnóstico	Número de pacientes nuevos Diagnosticados por año	Número acumulado de pacientes nuevos	Número de conglomerados
A	246	246	1
B	1577	1823	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
C	468	2291	10, 11
D	340	2631	12
E	220	2851	13
F	246	3097	14, 15
G	190	3287	16
H	1124	4411	17, 18, 19, 20, 21
I	61	4472	
J	154	4626	22
K	139	4765	23
L	60	4825	
M	14	4839	
N	38	4877	
O	19	4896	
P	41	4937	
Q	120	5057	24
R	455	5512	25, 26
S	51	5563	
T	26	5589	
U	199	5788	27
V	21	5809	
W	32	5841	28
X	69	5910	
Y	6	5916	
Z	145	6061	29
AA	129	6190	
BB	87	6277	30
CC	10	6287	
DD	35	6322	

Nota: Reproducido de: Ten Dam HG. Surveillance of TB by means of tuberculin surveys. Ginebra, Organización Mundial la Salud, 1985, (documento WHO/TB/85.145).

Muestreo por conglomerados: Centros de salud pequeños

Cuando se escogen como conglomerados centros pequeños con un número bajo de casos nuevos notificados (por ejemplo, menos de diez pacientes nuevos notificados por año), no se alcanzará el tamaño necesario de la muestra. Cuando los centros pequeños son muy escasos, se pueden excluir del marco de muestreo antes de la selección de los conglomerados. Sin embargo, cuando los centros pequeños son frecuentes su exclusión puede introducir un sesgo de selección. En este caso, se deben agrupar los centros pequeños vecinos y considerarlos como una unidad en el marco de muestreo, antes de la selección de los conglomerados. Cuando se designa un grupo de centros como un conglomerado, todos los centros de salud del grupo deben contribuir al tamaño de muestra del conglomerado previsto incluyendo de manera consecutiva a los pacientes. Esto requerirá una buena comunicación y coordinación entre los centros que pertenecen al mismo conglomerado.

5.7 Preparación del presupuesto

El cálculo del presupuesto debe hacerse con mucho cuidado a fin de evitar toda interrupción durante la ejecución de la encuesta. Todos los fondos necesarios para el período completo del estudio (la planificación, la ejecución, el análisis y la difusión) deben estar disponibles antes de comenzar la encuesta.

Los programas nacionales de control de la TB deben considerar las encuestas no solo como un medio de calcular la magnitud del problema de la farmacorresistencia, sino como una herramienta importante de vigilancia de la eficacia del programa y como un medio de fortalecer la capacidad del Laboratorio Central de Referencia para realizar las PSD a los medicamentos. Por consiguiente, la asignación de fondos a las encuestas debe constituir una parte integral del presupuesto de un programa.

El costo promedio actual de las encuestas de ámbito nacional oscila entre \$US 250 000 y \$US 300 000, con base en un tamaño muestral promedio de 1000 a 1500 pacientes. Sin embargo, esta cifra variará según los métodos utilizados en el laboratorio y los aspectos logísticos propios del país, como las distancias del transporte.

En todos los presupuestos que recurren a los servicios de Laboratorios Supranacionales de Referencia, se deben incluir los costos de la asistencia técnica que prestan estos laboratorios, los costos del re testeo de los aislados, todo trabajo adicional de laboratorio y los costos de expedición y de retorno de las muestras y las cepas hacia el Laboratorio Supranacional de Referencia y desde el mismo, con fines de la evaluación de la calidad. También pueden existir costos importantes asociados con la dotación de personal que se precisa con el fin de procesar las muestras y los gastos corrientes de funcionamiento del laboratorio. Se debe solicitar al Laboratorio Supranacional de Referencia que suministre los costos específicos de estas actividades. El promedio de los costos se actualizan periódicamente en la herramienta de la OMS de planificación y costeo (que se puede descargar del sitio web del Programa Mundial contra la TB de la OMS en <http://www.who.int/topics/TB/en/>).

Asimismo, es preciso incluir los costos de la coordinación general de la encuesta, que comprenden los sueldos del personal, las reuniones de seguimiento, las visitas de supervisión a los centros de salud y la comunicación entre los centros periféricos y el laboratorio central y la unidad de gestión de los datos. También se deben tener en cuenta los costos de la asistencia técnica externa, según corresponda.

En el anexo 5 se puede ver un modelo de presupuesto de la encuesta.

5.8 Capacitación

La capacitación se debe centrar en los siguientes aspectos fundamentales de la encuesta:

- la inclusión en la encuesta de los pacientes que cumplen los criterios y la obtención de datos fiables y comparables sobre los antecedentes de tratamiento de los pacientes;
- la recogida y el transporte de las muestras;
- la utilización de los formularios de recogida de datos;
- las técnicas de laboratorio;
- la comunicación de los resultados al centro de diagnóstico (y a su vez al paciente);
- la introducción, la validación y el análisis de los datos.

Es preciso planificar cuidadosamente las actividades de capacitación y, de ser posible, proponerlas a todos los profesionales de salud que participarán directamente en la encuesta. Se debe establecer la lista del personal médico y de enfermería encargado de la inclusión y las entrevistas de los pacientes e impartirles la formación adecuada en cada centro de diagnóstico que participa en la encuesta. Una manera eficaz de lograrlo es convocar una reunión con el fin de informar, capacitar y motivar a los funcionarios que participan.

Se debe considerar la posibilidad de ofrecer cursos de capacitación o actualización en los laboratorios periféricos sobre el registro de las muestras, la preparación y la lectura de los frotis, los métodos de análisis molecular, la descontaminación de las muestras de esputo para el cultivo, la conservación y el transporte de las muestras y la anotación de los resultados.

5.9 Preparativos de laboratorio

El personal del Laboratorio Central de Referencia debe realizar una visita de supervisión a los laboratorios periféricos antes del comienzo de la encuesta, con el fin de verificar que los procedimientos internos de control de la calidad estén en marcha. Se debe supervisar cuidadosamente la recogida de las muestras de esputo (incluida la cantidad y la calidad del esputo), la práctica de la baciloscopia, el transporte del esputo y los formularios.

El hecho de emprender una encuesta puede crear una presión considerable

sobre los laboratorios periféricos y el Laboratorio Central de Referencia. Se deben tener en cuenta con antelación los aspectos logísticos, las instalaciones y los recursos de laboratorio necesarios durante una encuesta, a fin de no sobrecargar la red de laboratorios con el volumen de trabajo suplementario y que no se afecten las actividades corrientes.

En el Laboratorio Central de Referencia se pondrá en marcha un sistema de control interno y una evaluación externa de la calidad en cooperación con un Laboratorio Supranacional de Referencia asociado antes de iniciar la encuesta, con el fin de garantizar la calidad de las pruebas. Todas las medidas de bioseguridad apropiadas deben estar vigentes antes de la ejecución de una encuesta.

El LSNR asociado puede orientar y asesorar al coordinador nacional durante la planificación, la ejecución y la evaluación de la encuesta. Antes de comenzar la encuesta, el personal experimentado de este laboratorio debe hacer una evaluación inicial del Laboratorio Central de Referencia en materia de procedimientos estandarizados de trabajo, desempeño y funcionamiento, garantía de la calidad y bioseguridad. El LSNR también puede capacitar al personal, en caso de ser necesario.

Las pruebas de competencia, realizadas en cooperación con un LSNR, se deben completar con buenos resultados (es decir, como mínimo una concordancia de 95% para rifampicina e isoniacida), antes de la ejecución de una encuesta basada en las pruebas fenotípicas de sensibilidad a los medicamentos. Los laboratorios con un desempeño deficiente en las pruebas de competencia deben introducir medidas de mejoramiento de la calidad y el LSNR asociado realizará la re testeo de todos sus resultados de PSD durante el curso de la encuesta. La relación entre el Laboratorio Central de Referencia y LSNR asociado debe ser permanente y permitir una reacción frente a todo desempeño deficiente que se detecte durante la realización de la encuesta. En un LSNR se practicará el re testeo de más o menos muestras, según la calidad de la actividad del Laboratorio Central de Referencia.

5.10 Estudio piloto

Según las condiciones locales, puede ser útil organizar un estudio piloto de duración limitada (por ejemplo, un mes) en varios de los centros elegidos, con el fin de poner a prueba todo el proceso de identificación y clasificación de los pacientes, la recogida, el procesamiento y la expedición de las muestras de esputo, las pruebas de laboratorio, la documentación y la coordinación y la calidad de la capacitación. El estudio piloto puede contribuir a detectar y resolver problemas inesperados, antes de iniciar la encuesta en todos los centros. Cuando durante el período experimental no se observan problemas mayores, los datos recogidos se pueden incluir como parte de la encuesta y contribuir al tamaño previsto de la muestra.

6

Aspectos logísticos de la encuesta

Los aspectos logísticos de la encuesta dependen de los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes y del algoritmo de pruebas diagnósticas que se aplique.

6.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes se definen en función de la población de interés descrita en los objetivos de la encuesta. En la mayoría de los casos, un paciente cumple con los criterios de inclusión de la encuesta cuando se lo diagnosticó y se lo registró como un caso nuevo de TB con baciloscopia de esputo positiva (véase el apartado 2.1 *Clasificaciones de los antecedentes de tratamiento de los pacientes*) en un centro de salud escogido para participar en la encuesta, sin tener en cuenta si recibirá tratamiento en el mismo establecimiento. Al incorporar la prueba Xpert MTB/RIF en los algoritmos de diagnóstico, se puede considerar la posibilidad de incluir los casos con baciloscopia negativa, aunque esta opción aumentará de manera considerable el tamaño de la muestra necesario (véase el apartado 5.1 *Fijación de los objetivos*). Los pacientes nuevos que comenzaron el tratamiento antituberculoso más de una semana antes se deben excluir de la encuesta. Esto se debe a que los pacientes que recogen muestras de esputo después de haber comenzado el tratamiento y obtienen un resultado positivo de la baciloscopia tienen mayores probabilidades de albergar cepas MDR y con ello se introduce un sesgo. Además, una proporción importante de cultivos de los pacientes en tratamiento no logrará ningún crecimiento.

A menudo, se incluyen también los casos recién registrados con baciloscopia de esputo positiva tratados previamente. Estos pacientes solo cumplen los criterios de inclusión cuando están empezando un nuevo ciclo de tratamiento. Esta condición incluye las categorías de pacientes en recaída y en tratamiento después de pérdida durante el seguimiento. Sin embargo, los pacientes en tratamiento después de un fracaso solo se deben incluir cuando fracasó su primer ciclo terapéutico. Se excluyen los pacientes en quienes fracasaron los ciclos posteriores de tratamiento.

La TB-MDR en los niños es un indicador de la transmisión reciente de las cepas MDR a partir de los contactos presentes en su entorno (32). Por consiguiente, los menores de 15 años de edad que cumplen los criterios de admisión se deben incluir en las encuestas, en conformidad con las leyes locales que estipulan el consentimiento parental. La utilización de la prueba Xpert MTB/RIF puede aminorar las dificultades del diagnóstico en los niños (6).

Los casos de TB extrapulmonar y los casos con baciloscopia de esputo negativa se suelen excluir de las encuestas, dadas las dificultades en el diagnóstico y las limitaciones de recursos. Sin embargo, la inclusión de estos pacientes puede ser más factible cuando se utiliza la prueba Xpert MTB/RIF.

6.2 Inscripción de los pacientes

A cada paciente que cumple los criterios de inclusión se le debe asignar un número de identificación único en la encuesta que se utilizará en todos los formularios del paciente, incluido el formulario de información clínica, los formularios de laboratorio (por ejemplo, de expedición de las muestras esputo y los formularios de resultados) y el rótulo del recipiente que contiene las muestras. Por ejemplo, este número podría consistir en un código que represente el centro de diagnóstico donde el paciente se incluyó en la encuesta, seguido de la numeración consecutiva de cada paciente inscrito en ese centro. Cada número de identificación de la encuesta se vincula únicamente con una persona y cada participante se identifica con solo un número. Con fines de identificación, puede ser importante procurar que la información básica del paciente como la edad y el sexo se registre en cada formulario, sobre todo en el caso de que ocurra una atribución errónea del mismo número de identificación a dos pacientes diferentes.

El número de identificación de la encuesta permite que el gestor de los datos vincule los datos recogidos en diferentes formularios. También facilita la identificación del paciente en el centro de diagnóstico, en el caso de detectar una cepa -MDR o cuando se precisa información complementaria. Cuando las zonas administrativas o los centros de salud utilizan ya códigos específicos de identificación, estos códigos se pueden conservar como un componente del número único de identificación de la encuesta.

Todos los pacientes que cumplen los criterios se deben incluir en la encuesta y se deben recoger las correspondientes muestras de esputo destinadas a la encuesta antes del comienzo del tratamiento. El número de muestras de esputo requerido puede variar según los métodos de diagnóstico que se utilizan. Como una medida de control de la calidad, el número de pacientes aptos (derivado de los registros de TB) y el número de pacientes realmente inscritos en cada encuesta se deben comparar regularmente durante el período de inclusión. Esta medida ayuda a determinar las razones por las cuales no se incluyeron algunos pacientes y disminuye la probabilidad de pasar por alto a los pacientes aptos.

6.2.1 Formulario de información clínica

El objetivo principal del formulario de información clínica es reconocer correctamente todo tratamiento antituberculoso anterior que hubiese recibido el paciente.

El formulario de información clínica (véase el *anexo 6*) consta de cuatro categorías:

- la identificación del paciente;
- los antecedentes del paciente como la edad, el sexo y eventualmente su situación con respecto a la infección por el VIH u otra información;
- los datos documentados sobre los tratamientos anti-TB anteriores;
- una decisión final con respecto a los antecedentes de tratamiento antituberculoso anterior (véase el recuadro abajo).

Este formulario recoge un conjunto mínimo de información necesaria en la supervisión del programa y en el posible análisis de los factores de riesgo de aparición de farmacoresistencia. Esta información se debe recoger durante cada encuesta.

Los países pueden decidir recoger información complementaria como el país o la región de origen o la situación socioeconómica (véase el apartado 2.2 *Grupos por edad, sexo, situación con respecto a la infección por el VIH y otros factores biográficos y clínicos de los pacientes*). En principio, solo se deben agregar los datos que contribuyen al análisis, se pueden obtener y son fidedignos y útiles desde una perspectiva programática. Es preciso conocer el denominador de cada variable recogida. Por ejemplo, cuando los pacientes que padecen TB se estratifican según el país de origen, se debe solicitar esta información a todos los pacientes. Cuando se decide recoger información sobre la situación frente a la infección por el VIH de todos los pacientes, se debe preparar un protocolo detallado en conformidad con las directrices nacionales existentes, con el fin de garantizar la confidencialidad y ofrecer la orientación a todas las personas que participan.

Una copia del formulario de información clínica llenado se debe enviar al equipo de coordinación y el original se debe conservar en el centro de diagnóstico.

Control de la calidad de la clasificación de los antecedentes de tratamiento antituberculoso

La clasificación de los pacientes como casos nuevos o previamente tratados es fundamental y tiene repercusiones importantes sobre el análisis y la interpretación de los datos. Por consiguiente, es necesario dedicar un esfuerzo especial a garantizar la fiabilidad de los datos clínicos de la encuesta.

Varias preguntas deben figurar en los formularios de información clínica que permitan obtener datos precisos sobre el tratamiento que han recibido los pacientes. Es necesario verificar cuidadosamente los formularios recogidos en busca de deficiencias y se debe evaluar periódicamente la fiabilidad de la información registrada. Un método importante de verificación de los antecedentes de tratamiento consiste en que una persona designada por el equipo de coordinación entreviste de nuevo a una muestra representativa de pacientes (suele ser suficiente un 10%), con el objeto de evaluar la exactitud de los antecedentes de tratamiento anotados. Además, se debe repetir la entrevista a todos los pacientes con resistencia a la rifampicina, sobre todo los pacientes nuevos. La verificación de los antecedentes de tratamiento adquiere una importancia especial en los lugares donde es práctica corriente ofrecer incentivos al personal solo cuando se detectan pacientes nuevos o donde existe alguna circunstancia subyacente que incitaría a los pacientes a falsificar los antecedentes de tratamiento. Se deben tomar las medidas necesarias para lograr un ambiente cómodo durante la entrevista y eliminar cualquier obstáculo que impida a un paciente revelar algún antecedente real de tratamiento. Es posible que cuando los pacientes empiezan a sentirse mejor después de haber comenzado el tratamiento, estén más dispuestos a comunicar detalles sobre sus tratamientos anteriores.

Es importante señalar que la proporción de casos clasificados como previamente tratados suele ser mayor en las encuestas que en el registro programático ordinario. Esto se debe a la exhaustividad en la recogida de los antecedentes de tratamiento durante las encuestas, que disminuye el riesgo de clasificación errónea de los pacientes.

6.3 Recogida, procesamiento y transporte de las muestras de esputo

La recogida adecuada, el procesamiento correcto y el transporte rápido de las muestras a los laboratorios participantes son indispensables a fin obtener resultados exactos y fiables. El número de muestras que se deben enviar depende de los métodos de prueba utilizados.

Los profesionales de salud deben contar con una capacitación adecuada, de manera que suministren a los pacientes instrucciones claras sobre la recogida de una muestra de esputo de buena calidad. Cuando los pacientes tosen con el propósito producir una muestra de esputo, se pueden generar aerosoles que contienen bacilos tuberculosos. Por consiguiente, los pacientes deben recoger la muestra de esputo (no de saliva) ya sea en el exterior al aire libre o en habitaciones especiales de recogida de esputo con una ventilación apropiada u otros métodos de eliminación de los bacilos como la irradiación ultravioleta, siempre lejos de otras personas. La recogida del esputo no debe tener lugar en espacios confinados como una sala en el laboratorio o los baños.

Las muestras de esputo siempre deben manipularse con cuidado. Un recipiente apropiado debe ser rígido a fin de evitar que se aplaste durante el transporte, y debe tener boca ancha y cierre de rosca hermético con el fin de evitar las fugas y la contaminación. Los recipientes se deben empacar en un material que absorba toda fuga accidental.

Antes del transporte, las muestras de esputo se deben conservar en un lugar fresco, de preferencia refrigeradas a +4 °C. Es preciso utilizar neveras portátiles para transportar las muestras del centro de salud al laboratorio. Cuando se prevé una cadena de frío poco fiable y retrasos significativos en el transporte (superior a 3 o 4 días), se debe agregar una cantidad de cloruro de cetilpiridinio al 1% en cantidad más o menos igual al volumen del esputo. Las muestras tratadas con cetilpiridinio nunca se deben refrigerar debido a la probabilidad de cristalización e inactivación a bajas temperaturas. El esputo mezclado con cetilpiridinio solo se puede cultivar en los medios a base de huevo y no en los medios líquidos o de agar. Estas muestras ofrecen resultados fiables con la prueba Xpert MTB/RIF y las pruebas con sondas en línea y, cuando se transportan y almacenan a temperatura ambiente, estas muestras se pueden examinar por lo menos hasta un mes después haberse recogido.

El número de identificación único del paciente en la encuesta se debe escribir en cada recipiente de recogida de esputo (no en la tapa) y en los formularios de recogida de la muestra y de solicitud de laboratorio. Los formularios de laboratorio corrientes que acompañan las muestras de esputo durante la expedición y las solicitudes de análisis de laboratorio se deben utilizar durante la encuesta y modificarlos según corresponda. Con el propósito de velar por la trazabilidad, el centro de salud debe mantener un registro con la siguiente información: el número de identificación de la encuesta, la fecha de obtención de la muestra, la fecha de expedición de la muestra, la fecha de recibo de los resultados de laboratorio y la fecha de transmisión de los resultados al paciente.

6.4 Métodos de laboratorio

El algoritmo de pruebas diagnósticas definido durante la fase de planificación de la encuesta se debe cumplir durante toda la ejecución de la misma.

6.4.1 Encuestas basadas en el cultivo

Descontaminación

La descontaminación de las muestras de esputo busca dos objetivos:

- la destrucción de las bacterias diferentes de las micobacterias, y
- la homogeneización.

La finalidad de la descontaminación es eliminar hasta donde sea posible la flora contaminante y afectar en la menor medida posible las micobacterias presentes. Existen diferentes técnicas que pueden tener repercusión sobre los resultados.

La técnica preferida en todo el mundo para lograr la descontaminación con una concentración final de hidróxido de sodio máxima de 2% (agregando una cantidad de solución madre de NaOH al 4% igual al volumen de la muestra) es el método de Petroff. Sin embargo, cuando se agrega cetilpiridinio al esputo para el transporte, la descontaminación con NaOH solo debe usarse cuando ha transcurrido un lapso superior a una semana desde la obtención de la muestra hasta el procesamiento y se debe disminuir el tiempo de contacto a 5 minutos o 10 minutos. Cuando se prevé un cultivo en medio líquido, el método preferido es la descontaminación con una solución de N-acetil-L-cisteína en NaOH.

Cultivo y detección

Las muestras de esputo se deben conservar en un refrigerador a +4 °C hasta su procesamiento en el laboratorio de referencia y el examen bacteriológico se debe realizar lo antes posible. Sin embargo, las muestras que contienen cetilpiridinio no se deben almacenar en el refrigerador y, antes de sembrar los medios, se deben centrifugar sin enfriarlas y decantar al máximo el líquido. El cultivo en medio líquido y sólido y la detección se deben llevar a cabo según las recomendaciones de la OMS (20,29).

Todos los cultivos positivos se deben conservar hasta que se haya completado el re testeo en el Laboratorio Supranacional de Referencia o se haya excluido la cepa de toda prueba adicional. Los cultivos se deben almacenar en un congelador a una temperatura máxima de -20 °C. Además, todos los sedimentos de esputo y los portaobjetos se deben conservar hasta recibir los resultados finales del cultivo y de las PSD.

Medidas de bioseguridad

Todos los procedimientos que comportan la manipulación de muestras para el cultivo y las PSD se deben llevar a cabo en un laboratorio de TB de alto riesgo, tal como se define en el *Manual de bioseguridad en el laboratorio de TB* de la OMS (29). Se debe tener un cuidado especial al abrir, cerrar o agitar los frascos y cuando se centrifugan los materiales, pues todas estas etapas pueden generar aerosoles infecciosos. El transporte de los cultivos de bacilos tuberculosos plantea riesgos especiales en caso de accidente o ruptura de los recipientes. Por consiguiente, es extremadamente importante que el intercambio de cepas entre el Laboratorio Central de Referencia y el LSNR se lleve a cabo en conformidad con el reglamento descrito en el *anexo 7*.

Pruebas de sensibilidad, incluida el re testeo

Las PSD se deben realizar con un solo aislado de cada paciente. Los laboratorios participantes deben utilizar el método recomendado por la OMS que mejor conozcan. Se elimina así la variabilidad que puede surgir al cambiar los procedimientos de las pruebas.

Antes de una encuesta, los laboratorios deben haber demostrado su competencia participando como mínimo en una ronda de pruebas de competencia sobre las PSD con un LSNR. En general, cuando la proporción de TB-MDR es baja, se practica el re testeo de todas las cepas de TB-MDR y una o dos cepas sensibles registradas inmediatamente después de cada paciente con TB-MDR. Cuando existen muchos casos de TB-MDR, puede ser más factible retestear 10% a 30% de las cepas MDR y una a dos cepas sensibles consecutivas.

Cuando el país no cuenta con las PSD de segunda línea o cuando se desconocen las normas de desempeño del laboratorio, estas pruebas se pueden llevar a cabo fuera del país, en un LSNR. Sin embargo, es preciso obtener los recursos suficientes para cubrir costos del LSNR y se debe convenir el presupuesto de este trabajo antes del comienzo de la encuesta.

El Laboratorio Central de Referencia debe usar sus formularios corrientes de resultados de laboratorio con el fin de anotar los resultados del cultivo y las pruebas de sensibilidad, introduciendo las modificaciones que exija la encuesta. Los resultados de deben enviar al equipo de coordinación de la encuesta y al centro de diagnóstico.

6.4.2 Encuestas basadas en métodos moleculares

Toda prueba de laboratorio respaldada por la OMS se puede incorporar en una encuesta. A diferencia de los métodos a partir de los cultivos, algunas pruebas moleculares se pueden realizar sin dificultad a escala distrital o subdistrital, como la prueba Xpert MTB/RIF. La ubicación del dispositivo de la prueba Xpert al nivel periférico disminuye de manera considerable las dificultades logísticas del transporte y el procesamiento de las muestras. Las pruebas moleculares se pueden

utilizar de manera exclusiva o en asociación con los métodos basados en el cultivo como medios iniciales de tamizaje, según se describe en el apartado 5.3 *Definición del algoritmo de las pruebas de diagnóstico*.

6.5 Seguimiento y evaluación

Es necesario preparar un calendario de las visitas de seguimiento a todos los establecimientos de salud que participan. Puede ser útil elaborar una lista de verificación con el fin de evaluar la observancia del protocolo de la encuesta por parte del personal; la lista podría incluir las siguientes preguntas:

- ¿Se están cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes?
- Al comparar el registro de TB del centro de salud con la lista de pacientes inscritos en la encuesta, ¿se han incluido todos los pacientes que cumplan los criterios?
- ¿Se llevan a cabo de manera segura y en conformidad con el protocolo de la encuesta los procedimientos de recogida, envasado y transporte de las muestras de esputo?
- ¿Cuál es lapso entre la obtención de las muestras y su llegada al laboratorio para realizar las pruebas (promedio e intervalo en días)?
- ¿Existe un registro que facilite la trazabilidad de las muestras enviadas y los resultados de laboratorio recibidos, incluida la retroalimentación al paciente?
- ¿Se han rellenado los formularios de información clínica de todos los pacientes inscritos en la encuesta?

Con intervalos regulares (por ejemplo, cada mes) durante el período de inscripción, se deben tabular y examinar todos los datos producidos por los centros de salud y los laboratorios. El epidemiólogo del equipo de coordinación debe rendir informes periódicos a partir de estos cuadros al equipo de coordinación de la encuesta. Estos informes deben incluir la siguiente información:

- La inscripción de los pacientes expresada como una proporción del tamaño total de la muestra previsto (y, en las encuestas por conglomerados, las inscripciones en cada conglomerado con relación al tamaño previsto de la muestra del conglomerado).
- La inscripción de los pacientes expresada como una proporción de la población total de pacientes que cumplen los criterios de inclusión (requiere una comparación de los pacientes inscritos en el registro de TB corriente de cada conglomerado, con una lista de los pacientes inscritos en la encuesta).
- La calidad de la información biográfica y clínica de los pacientes que se ha recogido, incluidos los datos faltantes, sobre todo en relación con los antecedentes de tratamiento.
- La proporción de muestras examinadas que son negativas para *M. tuberculosis* o se han contaminado;

- La proporción de muestras recogidas cuyos resultados no están disponibles. Y
- Los problemas de transporte o logísticos notificados por los centros de salud o los laboratorios.

Cuando se detectan problemas importantes, el coordinador nacional y los gerentes del programa nacional de control de la TB y del Laboratorio Central de Referencia deben elaborar un plan detallado para corregirlos. Se debe solicitar la información faltante a los centros respectivos cuanto antes, después del recibo de las muestras. Un equipo de supervisión debe visitar los centros de salud que presentan una baja inscripción de pacientes, formularios de recopilación de datos incompletos o retrasos en la expedición de las muestras.

Hacia la mitad del período de la encuesta, el coordinador nacional y los gerentes del programa nacional de control de la TB y del Laboratorio Central de Referencia deben celebrar una reunión de evaluación de mitad de período con el fin de examinar la calidad de la recogida de los datos, los procedimientos de laboratorio, los resultados del control de la calidad y los resultados preliminares de la encuesta, incluida la interpretación. Asimismo, se debe llevar a cabo una evaluación externa de seguimiento por parte de expertos que no sean miembros del equipo de coordinación de la encuesta.

7

Gestión y análisis de los datos de la encuesta

7.1 Gestión de los datos

La gestión de los datos tiene como finalidad producir datos de gran calidad sobre las características individuales y los indicadores agregados, como la proporción de casos que padecen TB-MDR. Al gestionar apropiadamente los datos de la encuesta se logra que estos sean completos, fiables, se procesen correctamente y se conserva su integridad. La gestión de los datos comprende todos los métodos y procedimientos de recogida, tratamiento, limpieza, validación, análisis y almacenamiento o archivo de los datos desde el comienzo de la encuesta hasta el final de la misma.

Los sistemas de gestión de datos de la encuesta deben abordar las siguientes tareas:

- la adquisición de los datos;
- la confidencialidad de los datos;
- la capacitación en materia de gestión de datos dirigida a los investigadores y el personal;
- la cumplimentación de los formularios de información clínica y otros documentos relacionados con la encuesta y los métodos de corrección de los errores presentes en estos documentos;
- la codificación y la terminología de las características y la historia clínica de los pacientes (diccionarios de datos);
- el diseño y la puesta a prueba de la base de datos;
- la introducción y la verificación de los datos (por ejemplo, los controles aleatorios de los errores);
- la validación de la base de datos;
- el cierre de la base de datos;
- el almacenamiento seguro, eficaz y accesible de los datos; y
- la evaluación de la calidad de los datos (es decir, su fiabilidad) y la garantía de la calidad.

Se debe designar un gestor de la base de datos que se haga cargo del procedimiento, incluida la creación de una base de datos administrada en forma central. Cuando no se cuenta con la competencia necesaria en el diseño de bases de datos en el programa nacional de control de la TB, se debe buscar asesoramiento en los

asociados externos, como las universidades, las instituciones de investigación, las organizaciones no gubernamentales o la OMS. Es necesario elaborar un plan de documentación de los sistemas apropiados de gestión de los datos. El equipo de coordinación de la encuesta debe tener a su cargo la ejecución de estos sistemas con el fin de proteger la integridad de los datos de la encuesta. En el plan de gestión de los datos se describen los procedimientos y los métodos que permiten generar datos exactos, completos, verificables con los documentos originales (datos primarios), datos que correspondan a los protocolos de la encuesta y las medidas encaminadas a poner estos datos a la disposición para el análisis. El plan debe incluir los siguientes elementos: 1) el seguimiento de la encuesta; 2) la transferencia, la clasificación, la introducción, la validación y la limpieza de los datos; y por último, 3) la puesta de los datos a disposición para el análisis.

Todos los pacientes inscritos en la encuesta se deben introducir en la base de datos, ya sea que se cuente o no con sus resultados de laboratorio. Esto incluye a los pacientes cuyas muestras se perdieron o se contaminaron. Los datos conservados en la base de datos deben ser suficientemente exhaustivos para permitir los análisis que se especifican en el protocolo de la encuesta, como la notificación de la proporción de pacientes sin resultados de las PSD y facilitar la realización de la imputación múltiple de los datos faltantes (véase el apartado 7.2.1 *Imputación de los valores faltantes*). Todos los datos registrados en los formularios y en la base de datos deben utilizar el mismo número de identificación de la encuesta con el fin de reconocer individualmente a cada paciente y permitir la vinculación de los diferentes formularios. Se recomienda recurrir a la rotulación con códigos de barras y los escáneres manuales, que reducen los errores de transcripción. Las etiquetas se deben preparar con antelación y adosarlas a los formularios y a los tubos necesarios para cada paciente. Donde existen sistemas de captación electrónica automática de los resultados de las pruebas, por ejemplo, en los dispositivos de la prueba GeneXpert, los resultados se pueden tomar directamente de estas bases de datos, mediante el número de identificación único de la encuesta.

Una base de datos de tipo relacional garantiza la integridad referencial. En este sistema de datos, los datos de los diferentes formularios de recogida (por ejemplo, el formulario de información clínica del paciente, el formulario de resultados de laboratorio) se almacenan en cuadros separados pero se conserva una interrelación sistemática entre los cuadros gracias al número de identificación del paciente. Se deben incorporar controles automáticos de validación a la base de datos con el fin de detectar de inmediato los errores durante la introducción, por ejemplo, imponer una restricción a los valores que se pueden introducir en un campo dado. También se pueden incluir otros controles sistemáticos que se activan periódicamente, como la detección de valores extremos que precisan mayor investigación y verificación. El programa Microsoft Excel no es apropiado para la introducción, el almacenamiento ni la gestión de los datos de la encuesta. Se puede obtener información complementaria acerca de la gestión de los datos, en el manual de la OMS sobre las encuestas de prevalencia de TB publicado en el 2011 (19).

7.2 Análisis de los datos

El primer paso en el análisis de los datos consiste en la elaboración de un diagrama de flujo donde figuran los resultados de todos los pacientes aptos inscritos en el estudio (véase un ejemplo en el *anexo 3*). Este recurso permite detectar las etapas donde los pacientes aptos se perdieron de la encuesta, lo cual puede introducir sesgos. El diagrama de flujo se debe desglosar en función de los antecedentes de tratamiento de los pacientes y debe contener casillas para las informaciones siguientes: el número de pacientes inscritos; el número de pacientes cuyas muestras no estaban disponibles para las pruebas siguientes (por ejemplo, las muestras perdidas); el número de pacientes en quienes se practicaron las pruebas siguientes, pero su resultado no está disponible (por ejemplo, las muestras contaminadas); y los números de pacientes con resultados finales de las PSD.

Es preciso llevar a cabo los siguientes análisis de los datos de farmacorresistencia:

- *El análisis de la inscripción de los pacientes.* Es importante crear un cuadro que compare el número de pacientes inscritos de cada centro, con el número previsto según el método de muestreo, desglosado en función de los antecedentes de tratamiento. Las tabulaciones de los datos por centros permiten evaluar la magnitud de los valores faltantes.
- *El análisis de las características de los valores faltantes.* Los resultados de las PSD pueden faltar por diversas razones, entre ellas la pérdida de muestras, las muestras contaminadas, los resultados negativos para *M. tuberculosis* por los métodos moleculares o un crecimiento insuficiente del cultivo para las pruebas de sensibilidad. El porcentaje de pacientes aptos con baciloscopia positiva en quienes faltan los datos de farmacorresistencia a la rifampicina o la isoniacida se deben resumir por grupos de edad, sexo, antecedentes de tratamiento y centros de diagnóstico. En general, cuando en una encuesta basada en cultivos falta el resultado de una prueba de sensibilidad a un medicamento de primera línea, también faltan los resultados de todos los demás medicamentos de primera línea, porque no hubo crecimiento en los cultivos.
- *El análisis de las características de la farmacorresistencia.* Es indispensable contar con un cuadro que describa las proporciones de pacientes nuevos o pacientes previamente tratados que presentan resistencia a un medicamento determinado y a diferentes asociaciones de medicamentos (la asociación más importante es la resistencia a la rifampicina y la isoniacida). En el *anexo 4* se presentan los cuadros con los números acumulados en los pacientes nuevos y los pacientes previamente tratados. Sin embargo, una estimación de la proporción de casos con farmacorresistencia basada solo en estos pacientes con un resultado de las pruebas (por ejemplo, sensible a la rifampicina o resistente a la rifampicina; sin TB-MDR o con TB-MDR) puede estar sesgado, pues supone que los pacientes con resultados constituyen un subconjunto aleatorio de todos los pacientes inscritos en la encuesta, lo cual puede no corresponder a la realidad. Por esta razón, puede ser necesario introducir métodos estadísticos

como la imputación múltiple a fin de aminorar el riesgo de sesgo (véase el apartado 7.1 *Imputación de los valores faltantes*).

- *Análisis de los determinantes de la resistencia.* Según los datos biográficos y clínicos recogidos, se deben realizar comparaciones en función del sexo, los grupos de edad, la situación con respecto a la infección por el VIH, el país de origen, etc. (véanse los cuadros en el *anexo 4*).

Es necesario utilizar un programa estadístico especializado con el objeto de analizar los datos sobre farmacorresistencia de las encuestas nacionales con muestreo por conglomerados. La razón de este requisito es la necesidad de tener en cuenta los datos faltantes y los efectos del diseño del muestreo sobre las estimaciones y sus errores estándares.

En el sitio web del Programa Mundial contra la TB de la OMS se presentan las etapas prácticas en el análisis del conjunto de datos de una encuesta por conglomerados y se pueden descargar en: http://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/en/.

7.2.1 Imputación de los valores faltantes

Como se menciona en el apartado 7.2 *Análisis de los datos*, la imputación múltiple de los datos faltantes puede aminorar el sesgo, en comparación con un análisis basado solo en los pacientes que cuentan con un resultado de las PSD. Sin embargo, la imputación múltiple nunca se puede considerar como un sustituto de la recogida inicial de datos de gran calidad.

En las encuestas pueden existir “datos faltantes al azar”. Esto significa que la probabilidad de que falten datos de una persona sobre el criterio de valoración se relaciona con características individuales como la edad o el sexo; sin embargo, dentro de los grupos de personas con la misma edad, sexo u otras características, la probabilidad de datos faltantes del criterio de valoración no se correlaciona con su valor (es decir, con TB-MDR o sin TB-MDR). A fin de tratar los datos faltantes al azar, se debe realizar la imputación múltiple y comparar los resultados con un análisis sin imputación.

Cuando se trata de “datos faltantes no debidos al azar”, la probabilidad de que falten datos de una persona sobre el criterio de valoración es diferente para los casos con TB sensible, comparados con las personas con TB-MDR. En este caso, no se debe realizar la imputación múltiple y se requiere un análisis de sensibilidad, pues los resultados de la encuesta pueden estar sesgados.

En la imputación múltiple se utilizan los perfiles de los datos disponibles con el fin de asignar resultados del criterio de valoración a los pacientes en quienes faltan datos. Luego, los analistas pueden aplicar el método estadístico que habrían utilizado si no hubiese habido valores faltantes (por ejemplo, la regresión logística). En general, se puede confiar en que se obtiene un cálculo sin sesgo de la proporción de casos de TB con farmacorresistencia, cuando *a*) el porcentaje de pacientes con datos faltantes es bajo; *b*) se trata de datos faltantes al azar; *c*) se aplican los modelos apropiados de imputación; y *d*) los datos de los conjuntos

de datos imputados se combinan de una manera apropiada. Se deben calcular los intervalos de confianza de 95% a fin de tener en cuenta la incertidumbre introducida por la imputación.

7.2.2 Efectos del diseño del muestreo sobre los errores estándares

Además de abordar los posibles sesgos creados con el análisis de los datos faltantes, la segunda característica importante que se debe considerar en una encuesta con muestreo por conglomerados es la falta de independencia estadística de las observaciones en un mismo conglomerado. Esto ocurre porque existe una mayor probabilidad de que las personas en un conglomerado sean más comparables entre sí, que con las personas de otros conglomerados. Esta correlación intraconglomerado (equivalente a la variabilidad entre los conglomerados) se debe tener en cuenta cuando se calculan los errores estándares (y los intervalos de confianza) de la proporción estimada de TB-MDR. Las comparaciones de subgrupos (por ejemplo, entre pacientes infectados por el VIH y no infectados por el virus) que no permiten la correlación intraconglomerados pueden dar lugar a interpretaciones y conclusiones incorrectas cuando se realizan las pruebas estadísticas o se calculan los intervalos de confianza.

Con el propósito de tener en cuenta la correlación intraconglomerados, se deben calcular errores estándares robustos. Esto se puede lograr con un análisis a nivel individual de los datos de la encuesta mediante una regresión logística. Con la imputación múltiple, los intervalos de confianza corresponden a la incertidumbre introducida por la imputación y también a la falta de independencia estadística de las personas dentro de los conglomerados.

7.2.3 Ponderación del muestreo

En los entornos donde se escogió una estrategia de muestreo con probabilidad proporcional al tamaño, pero algunas unidades de diagnóstico no alcanzaron a incluir el número necesario de casos durante el período de inscripción, los datos existentes de estas unidades se deben comparar con las unidades que sí lo completaron. Cuando el número de pacientes inscrito en cada conglomerado varía ampliamente (lo cual no debe suceder si se ha cumplido con el protocolo del estudio), ya no se puede considerar que el método real de muestreo corresponda a una probabilidad proporcional al tamaño. Cuando existe la duda de que el número de pacientes inscritos en un conglomerado esté asociado con la proporción de resistencia a la rifampicina o de TB-MDR, será importante introducir una corrección en el análisis con respecto a este posible sesgo.

Esta dificultad se puede abordar al asignar un peso a cada conglomerado, que sea proporcional al número de personas inscritas en el mismo. Por ejemplo, cuando el tamaño previsto del conglomerado era de 27 pacientes nuevos y existe una gran variación en el tamaño real de los conglomerados debido a las dificultades con la inscripción de los pacientes en algunos conglomerados, el peso asignado a cada paciente nuevo dentro de un conglomerado dado será igual a 27 dividido por el número real de pacientes nuevos inscritos. Estos cálculos se deben hacer

con todos los casos nuevos, independientemente de si la prueba de sensibilidad a los medicamentos fue eficaz y se cuenta con sus resultados. El análisis de los resultados se debe llevar a cabo con ponderación y sin ella y las diferencias en los coeficientes del modelo se deben examinar detenidamente. A menos que se haya calculado un tamaño independiente de la muestra y que este se haya alcanzado con los pacientes previamente tratados, no se debe aplicar la ponderación de las muestras a los casos previamente tratados. La ponderación no se debe aplicar cuando se evalúan los posibles factores de riesgo de farmacorresistencia como la infección por el VIH o el grupo de edad mediante los modelos de regresión logística con variables múltiples.

7.2.4 Otros aspectos importantes con respecto al análisis de los datos

La razón de los pacientes previamente tratados y los pacientes nuevos en una muestra de la encuesta puede no corresponder con la razón de los pacientes previamente tratados y los pacientes nuevos notificados al programa contra la TB a nivel nacional. Esta diferencia se puede explicar por las siguientes razones: 1) una clasificación errónea de los antecedentes de tratamiento en la práctica corriente, en comparación con la práctica de la encuesta; 2) diferentes períodos de inscripción de los casos nuevos y los casos previamente tratados; o 3) un error aleatorio debido al muestreo.

7.3 Interpretación de los resultados

Un programa nacional de control de la TB reconocido que adopta una farmacoterapia normalizada observará una reducción progresiva de la TB-MDR en los casos nuevos. Sin embargo, esta evolución puede tomar mucho tiempo, pues los pacientes infectados por las cepas resistentes pueden presentar la enfermedad activa solo después de muchos años. Las proporciones altas de resistencia en los casos nuevos pueden indicar que algunos pacientes previamente tratados se clasificaron erróneamente como casos nuevos. Sería posible detectar y corregir este error al repetir la entrevista a todos los pacientes nuevos que presentan una farmacorresistencia. También se debe investigar como una causa posible la contaminación cruzada en los procedimientos de laboratorio.

La probabilidad de una infección reciente es mayor en los jóvenes que en las personas mayores. Por lo tanto, las proporciones de farmacorresistencia de los casos nuevos en los grupos de menor edad suministran una información más fidedigna sobre los perfiles recientes de transmisión de la TB-MDR y sobre la calidad de un programa nacional de control de la TB. Sin embargo, los números de pacientes con TB-MDR en las diferentes categorías de edad pueden ser demasiado pequeños para permitir la detección de diferencias significativas.

Los casos previamente tratados constituyen un grupo heterogéneo. Diversos factores favorecen la resistencia adquirida en los casos previamente tratados. Entre estos factores se cuentan el tratamiento sin supervisión; los regímenes farmacológicos inadecuados; la accesibilidad a los medicamentos anti-TB sin receta ni supervisión médicas; la calidad deficiente de los medicamentos

suministrados; y las fallas en los métodos de declaración de los pacientes curados. Un análisis de subgrupos puede aportar conclusiones y recomendaciones más dirigidas, pero esto no siempre es posible en las encuestas, debido al número reducido de pacientes.

Los resultados y las tendencias de las encuestas periódicas siempre se deben interpretar en el contexto del programa general y deben tener en cuenta otros indicadores como los resultados del tratamiento, la evolución en la incidencia general de TB, la prevalencia de la infección por el VIH, las modificaciones introducidas a los regímenes farmacológicos estandarizados o empíricos, la importancia del sector privado, los grandes acontecimientos socioeconómicos, los desabastecimientos de medicamentos y así sucesivamente. Este análisis aporta consistencia a la interpretación de los datos de vigilancia de la farmacoresistencia en un entorno dado. Los datos de vigilancia sobre la resistencia a las fluoroquinolonas y la pirazinamida en los pacientes nuevos y previamente tratados pueden servir para orientar el diseño de nuevos regímenes de tratamiento.

Parte III

**Vigilancia centinela para el
seguimiento de las tendencias
con el transcurso del tiempo**

8

Diseño de un sistema centinela

8.1 Fijación de los objetivos

Un sistema centinela puede aportar información valiosa acerca de la evolución de la farmacorresistencia con el transcurso del tiempo sin exigir más tiempo ni recursos que una encuesta nacional de farmacorresistencia. **Este enfoque se recomienda en los países que cuentan ya con datos de gran calidad de una encuesta reciente, representativa del nivel nacional (datos de menos de cinco años), pero que todavía no tienen un sistema de vigilancia continua que pueda detectar todos los casos TB-MDR.** Sin embargo, los datos generados por un sistema de vigilancia centinela tienen una limitación importante. Los resultados no se pueden generalizar al resto del país, a diferencia de las encuestas nacionales de farmacorresistencia.

Un objetivo apropiado de un sistema de vigilancia centinela podría consistir en seguir la proporción de pacientes nuevos y pacientes previamente tratados en los casos de TB pulmonar y baciloscopia positiva con resistencia a la rifampicina en centros escogidos con el transcurso del tiempo.

8.2 Definición del algoritmo de las pruebas de diagnóstico

Las pruebas moleculares rápidas como la prueba Xpert MTB/RIF son muy adecuadas en un sistema de vigilancia centinela. Según los recursos en materia de laboratorio con que cuenta el país, se podrían usar otros métodos de pruebas a continuación, con el fin de alcanzar objetivos complementarios. Por ejemplo, se pueden practicar el cultivo y la prueba de sensibilidad a la isoniazida en las muestras que presentan resistencia a la rifampicina con la prueba Xpert MTB/RIF, con el propósito de determinar la proporción de casos con TB-MDR.

8.3 Muestreo de los casos

8.3.1 Definición del marco de muestreo

La selección de los centros centinela depende de los objetivos del sistema. Algunos países pueden contar inicialmente solo con la capacidad para vigilar las tendencias en las zonas que se sabe que tienen carga alta de la TB-MDR. Sin embargo, con el objeto de vigilar la evolución en los entornos con carga baja y alta, los centros centinela se deben escoger a partir de una diversidad de zonas geográficas y socioeconómicas. Dado que la selección de los centros centinela es intencional y no aleatoria, los resultados no se pueden extrapolar al resto del país.

Los centros escogidos como centros centinela deben contar con los medios de realizar las pruebas a los pacientes nuevos por los métodos moleculares rápidos. Estos centros deben atender un número de moderado a alto de casos de TB.

En condiciones ideales el sistema centinela debe funcionar continuamente sin período limitado de inscripción. Sin embargo, cuando los países no cuentan con los recursos para establecer un sistema continuo, en los centros centinela se podrían practicar las pruebas a todos los pacientes con TB que cumplen los criterios, según el algoritmo predefinido y durante un corto período (por ejemplo, tres a cuatro meses) hasta alcanzar el tamaño necesario de la muestra.

8.3.2 Tamaño de la muestra

Cuando el país carece de recursos para establecer un sistema de vigilancia centinela continua, se debe calcular el tamaño de una muestra de pacientes con TB pulmonar y baciloscopia positiva del esputo. El tamaño depende del número de centros centinela, la proporción esperada de pacientes con resistencia a la rifampicina en el momento de la encuesta anterior, el porcentaje de cambio previsto con respecto a esta proporción y el nivel aceptable de precisión. Es necesario aplicar la siguiente fórmula, que incluye una corrección para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N * z^2 * (1 - g)}{(N - 1) * d^2g + z^2 * (1 - g)}$$

donde:

N = es el número total de pacientes nuevos con TB pulmonar y baciloscopia positiva registrados en los centros centinela seleccionados durante un año;

z = valor de z (a partir de la distribución normal clásica) corresponde al nivel de confianza deseado (disminuir el intervalo de confianza de 95% a 90% dará lugar a alguna reducción del tamaño de la muestra; cuando el intervalo de confianza es 90%, z= 1,65);

d = precisión absoluta (por ejemplo, en escritura decimal 0,01 o 0,02 significa que el error de la estimación puede oscilar entre 1% o 2% de la proporción real);

g = estimación anterior de la proporción de casos nuevos con resistencia a la rifampicina * (1 + el cambio previsto con respecto a la estimación anterior). El cambio previsto se puede considerar como el cambio que el sistema centinela debe poder detectar. Este cambio se expresa en forma decimal, con un signo negativo cuando se prevé una disminución o con un signo positivo cuando se prevé un aumento. Por ejemplo, una disminución de 40% de la estimación anterior se expresaría como un cambio previsto de -0,4; por lo tanto $g = \text{cálculo anterior} * (1 - 0,4) = \text{estimación anterior} * 0,6$.

Algunos países pueden tener la capacidad de practicar cultivos y PSD en un nivel periférico. Esta estrategia de pruebas se podría utilizar en un sistema centinela, a condición de que se practique la prueba a todos los pacientes nuevos que padecen TB y no solo a un grupo prioritario. Sin embargo, en la mayoría de los países se llevará a cabo la prueba en el lugar de atención con el método Xpert MTB/RIF.

En este tipo de encuesta, serán menos probables las muestras contaminadas o extraviadas que en una encuesta de farmacorresistencia basada en el cultivo. Se pueden presentar aun pérdidas debidas a los pacientes con baciloscopia positiva en quienes fracasa la prueba Xpert MTB/RIF. Por este motivo, el tamaño de muestra calculado anteriormente se debe aumentar en 5% a 10%.

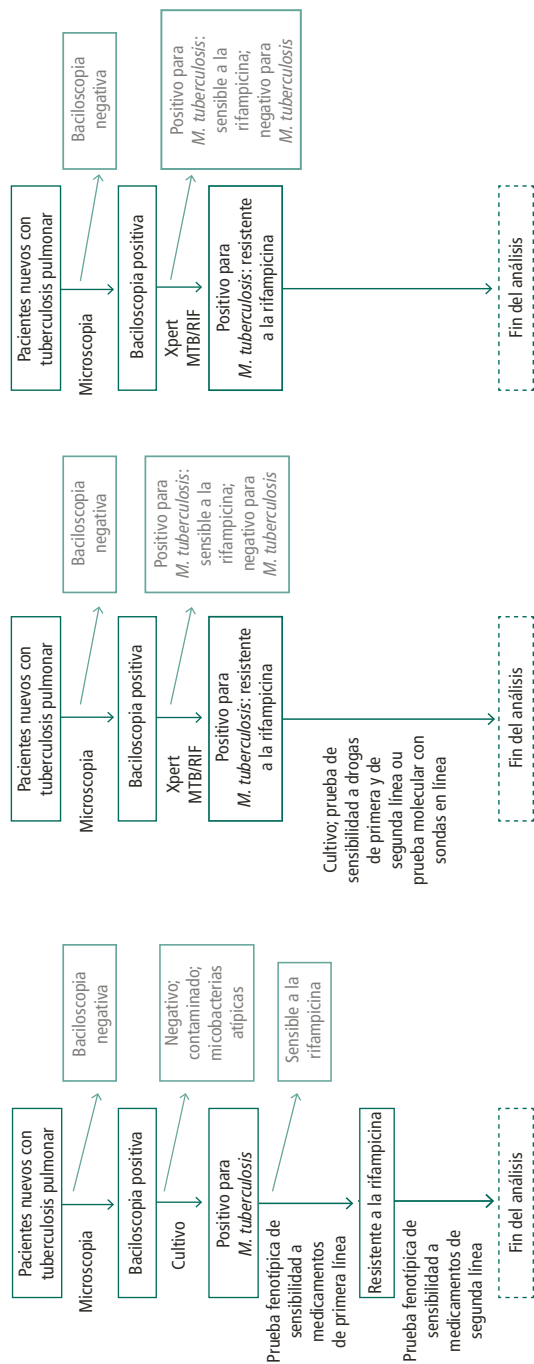
En el sitio web del Programa Mundial contra la TB de la OMS en: http://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/en/ se puede descargar una hoja de cálculo de Excel de ayuda al cálculo del tamaño de la muestra. Este recurso ofrece una herramienta práctica para explorar la repercusión de diferentes parámetros sobre el tamaño de la muestra necesario. También se puede utilizar durante todo el período de inscripción con el fin de confirmar si el número de pacientes inscritos es suficiente.

Referencias

1. Guidelines for surveillance of drug resistance in TB. Ginebra: World Health Organization; 1994.
2. Directrices para la vigilancia de la farmacorresistencia en la TB. Ginebra: World Health Organization; 1997.
3. Guidelines for surveillance of drug resistance in TB. Ginebra: World Health Organization; 2003.
4. Guidelines for surveillance of drug resistance in TB. Cuarta edición. World Health Organization; 2009.
5. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant TB (MDR-TB): Policy Statement. Ginebra: World Health Organization; 2008.
6. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of TB and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Ginebra: World Health Organization; 2013.
7. Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational “how-to”: practical considerations. Ginebra: World Health Organization; 2014.
8. Anti-TB drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-TB Drug Resistance Surveillance. Ginebra: World Health Organization; 1997.
9. Anti-TB drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-TB Drug Resistance Surveillance. Report 2: Prevalence and trends. Ginebra: World Health Organization; 2000.
10. Anti-TB drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-TB Drug Resistance Surveillance. Third global report. Ginebra: World Health Organization; 2004.
11. Anti-TB drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-TB Drug Resistance Surveillance. Fourth global report. Ginebra, World Health Organization. Ginebra: World Health Organization; 2008.
12. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M-/XDR-TB). 2010 Global Report on Surveillance and Response. Ginebra: World Health Organization; 2010.
13. Informe mundial sobre la TB. 2014. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014.
14. Standards and benchmarks for TB surveillance and vital registration systems: checklist and user guide. Ginebra: World Health Organization; 2014.
15. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de la TB: Revisión 2013. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013.
16. Guidelines for second generation HIV surveillance: an update: Know your epidemic. Ginebra: World Health Organization and UNAIDS; 2013.

17. Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH: Guías para programas nacionales y otros interesados directos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012.
18. Lönnroth K, Holtz TH, Cobelens F, Chua J, van Leth F, Tupasi T, et al. Inclusion of information on risk factors, socio-economic status and health seeking in a TB prevalence survey. *Int J Tuberc Lung Dis.* 13(2):171–6; 2009.
19. TB prevalence surveys: a handbook. Ginebra: World Health Organization; 2011.
20. Mycobacteriology Laboratory Manual. Global Laboratory Initiative; 2014.
21. Training Package on XPERT MTB/RIF. Global Laboratory Initiative; 2014.
22. Updated interim critical concentrations for first-line and second-line DST (en mayo del 2012). Ginebra: World Health Organization; 2012.
23. Ethical issues to be considered in second generation surveillance. Ginebra: World Health Organization; 2004.
24. New ethics for the public's health, 1.a edición. Oxford: Oxford University Press; 1999.
25. Consideraciones éticas en el desarrollo de una respuesta de salud pública a la gripe pandémica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007.
26. International ethical guidelines for epidemiological studies. Ginebra: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2009.
27. Recomendaciones sobre la ética de la prevención y atención y control de la TB. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010.
28. Coleman CH, Selgelid MJ, Reis A, Reichman LB, Jaramillo E. The role of informed consent in TB testing and screening. *Eur Respir J.* 39(5):1057–9; 2012.
29. Manual de bioseguridad en el laboratorio de TB. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013.
30. Toman's TB, case detection, treatment, and monitoring –questions and answers. Ginebra: World Health Organization; 2004.
31. Lwanga S, Lemeshow S. Determinación del tamaño de las muestras en estudios sanitarios: un manual práctico. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1991.
32. Zignol M, Sismanidis C, Falzon D, Glaziou P, Dara M, Floyd K. Multidrug-resistant TB in children: evidence from global surveillance. *Eur Respir J.* 42(3):701-7; 2013.

Anexo 1 – Estrategias dirigidas a los países sin capacidad de realizar una vigilancia continua



	Encuesta: enfoque clásico	Encuesta: tamizaje molecular	Sistema centinela
Nivel	Representativa de la escala nacional	Representativa de la escala nacional	Representativa de la escala subnacional, no de la escala nacional
Diseño	Muestreo por conglomerados y selección de los centros de salud con un método probabilístico proporcional al tamaño	Muestreo por conglomerados y selección de los centros de salud con un método probabilístico proporcional al tamaño	Selección de los centros de salud por conveniencia
Métodos de laboratorio	Solo cultivo	Método molecular asociado con el cultivo	Método molecular exclusivo
Exigencias logísticas	Altas	Medianas	Bajas
Frecuencia	Cada 5 años	Cada 5 años	Continuo o cada año
Requisitos	Medios de laboratorio con capacidad de procesar un gran número de muestras mediante el cultivo y las pruebas fenotípicas de sensibilidad a los medicamentos de primera línea y, cuando esté indicado, las PSD de segunda línea	Medios de laboratorio con capacidad de procesar un gran número de muestras mediante el cultivo y las pruebas fenotípicas de sensibilidad a los medicamentos de primera línea y, cuando esté indicado, las PSD de segunda línea; el dispositivo de la prueba GeneXpert	El dispositivo de la prueba GeneXpert
Perfiles de resistencia	Todos los perfiles de resistencia de primera línea incluida la TB-MDR y también la TB-pre XDR y la TB-XDR	Resistencia a la rifampicina, TB-MDR, TB-pre XDR y TB-XDR	La resistencia exclusiva a la rifampicina

Anexo 2 – Lista de verificación del protocolo de la encuesta de farmacorresistencia

Introducción y antecedentes

- Características del país, incluidos los aspectos geográficos y demográficos, la población, la situación epidemiológica de la TB y la infección por el VIH;
- información acerca del programa nacional de control de la TB, incluida la estrategia, el diseño operativo, los regímenes farmacológicos utilizados;
- Laboratorio Central de Referencia y red de laboratorios, con descripción detallada de los sistemas de control interno de la calidad y evaluación externa de la calidad e indicación de la relación con un Laboratorio Supranacional de Referencia;
- todos los profesionales de salud asociados que no tienen un vínculo formal con el programa nacional de control de la TB (público, voluntario, privado e institucional) y los laboratorios externos al programa con calidad confirmada dispuestos participar en las actividades de vigilancia;
- datos de las encuestas de farmacorresistencia anteriores;
- datos del análisis de cohortes anterior (incluida la búsqueda de casos y los datos sobre los resultados terapéuticos);
- tratamiento de los pacientes diagnosticados con TB-MDR o los planes de elaboración de un programa de tratamiento;
- utilización de los medicamentos de segunda línea.

Objetivos

- Objetivos realistas y que responden a las necesidades y tienen en cuenta el diseño escogido de la encuesta y el entorno del país.

Diseño del estudio

- Marco y estrategia de muestreo (por ejemplo, muestreo de 100% de los centros de salud, muestreo por conglomerados);
- cálculo del tamaño de la muestra;
- duración prevista de la encuesta.

Inscripción de los pacientes y aspectos logísticos

- Período de la encuesta piloto;
- período de inscripción de los pacientes;
- criterios de inclusión y exclusión;
- procedimiento de entrevista a los pacientes;
- procedimiento de recogida de las muestras de esputo y la forma de manipularlas, transportarlas y almacenarlas;

- formularios de registro:
 - el formulario de información clínica, incluidas las medidas que procuran una clasificación correcta de los pacientes según los antecedentes de tratamiento, por ejemplo, el examen de la historias clínicas, la repetición de la entrevista a algunos pacientes;
 - el formulario de expedición de las muestras de esputo, y
 - el formulario de resultados de laboratorio;
- registro de los establecimientos de salud que facilita la trazabilidad del envío de las muestras de la encuesta y los resultados de laboratorio recibidos;
- orientación y las pruebas de detección del VIH.

Métodos de laboratorio

- Algoritmo de diagnóstico escogido (se recomienda un diagrama de flujo);
- utilización de la microscopia, la preparación de los medios, el cultivo y la detección y las pruebas moleculares, según corresponda;
- sistema vigente de garantía de la calidad;
- precauciones de bioseguridad;
- conservación y almacenamiento de las muestras;
- retroalimentación de los resultados a los centros de salud.

Capacitación

- Calendario y el lugar de la capacitación;
- temas que han de tratarse;
- participantes, incluidas sus funciones y responsabilidades.

Seguimiento de las encuestas

- Miembros del equipo de coordinación, sus funciones y responsabilidades;
- frecuencia de visitas de supervisión destinadas a evaluar los centros;
- seguimiento de la calidad de los datos;
- repetición de la entrevista a un subconjunto de pacientes con el fin de confirmar los antecedentes de tratamiento.

Gestión y análisis de los datos

- Formularios de recopilación de datos que se utilizarán;
- flujo de formularios rellenos de los centros de salud y los laboratorios hasta el equipo de gestión de los datos;
- diseño de la base de datos e introducción de los datos;
- validación y garantía de la calidad de los datos;
- análisis estadísticos que han de realizarse;
- difusión de los resultados a los principales interesados directos y la comunidad científica.

Recursos humanos

- Investigador principal, miembros del equipo de coordinación, gestor de los datos y el epidemiólogo o el estadístico;
- personal en los centros de salud;
- técnicos de laboratorio.

Presupuesto (véase el *anexo 5*)

- Bienes fungibles y material de laboratorio;
- recursos humanos necesarios durante todo el período de planificación y ejecución de la encuesta y del análisis y difusión de los resultados;
- transporte de las muestras;
- re testeo en el LSNR;
- asistencia técnica.

Cronograma

- Calendario mes por mes (se recomienda un gráfico Gantt, véase abajo) de la planificación y la ejecución de la encuesta y del análisis y la difusión de los resultados.

Aspectos éticos

- Consentimiento informado;
- medidas destinadas a que los pacientes diagnosticados con cepas multirresistentes durante el curso de una encuesta reciban el nivel de atención más alto posible;
- examen del protocolo por los comités de ética pertinentes.

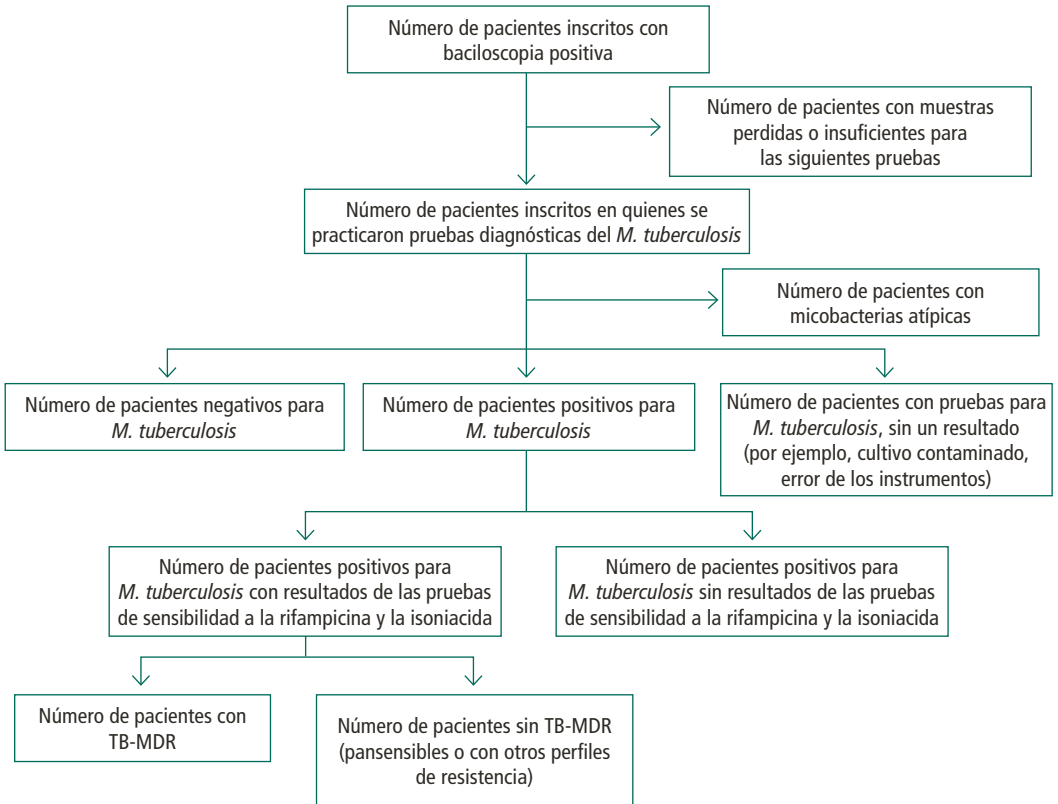
Con el objeto de obtener ayuda técnica en la elaboración del protocolo de una encuesta, contactar con la secretaría del Proyecto Mundial en: TB_DRS@who.int.

Ejemplo de cronograma:

	MES *																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Conformación del equipo de coordinación nacional	■																								
Elaboración del protocolo		■																							
Aprobación por el comité de ética					■																				
Adquisición y distribución de suministros						■																			
Creación y puesta a prueba de la base de datos						■																			
Capacitación del personal sobre el terreno							■																		
Encuesta piloto en varios centros								■																	
Puesta en marcha de la encuesta en todos los centros									■																
Inscripción de los pacientes en curso en todos los centros										■															
Actividades de laboratorio											■														
Gestión de los datos												■													
Misión de supervisión externa de mitad de período													■												
Re testeo de cepas por el Laboratorio Supranacional de Referencia como evaluación externa de la calidad																					■				
Análisis y difusión de los resultados																									■

* Los números se deben reemplazar con el nombre del mes y el año, por ejemplo, abril 2015.

Anexo 3 – Diagrama de flujo de los pacientes inscritos



El diagrama de flujo se debe modificar, de manera que corresponda con los criterios de inclusión y los métodos de las pruebas de laboratorio utilizados. El número de pacientes en cada casilla se debe desglosar según los antecedentes de tratamiento (nuevo, previamente tratado, antecedentes de tratamiento desconocidos).

TB-MDR: Tuberculosis multidrogorresistente

Anexo 4 – Cuadros resumen de los resultados

PROPORCIONES DE CASOS CON FARMACORRESISTENCIA

	Pacientes nuevos		Pacientes previamente tratados	
	Proporción (%)	Intervalo de confianza de 95% *	Proporción (%)	Intervalo de confianza de 95% *
Resistencia a la rifampicina				
Resistencia a la isoniacida				
TB-MDR ⁺				

* Según se describe en el apartado 7.2 *Análisis de los datos*, los intervalos de confianza de 95% calculados deben tener en cuenta el diseño de la encuesta por conglomerados, cuando corresponda.

⁺ La estimación de la proporción de casos de TB-MDR se debe calcular con base en todos los pacientes inscritos, en lugar de restringirla a los pacientes con resultados de la prueba de sensibilidad a los medicamentos. Se deben aplicar métodos estadísticos como la imputación múltiple de los valores faltantes, según corresponda.

NÚMEROS DE PACIENTES CON FARMACORRESISTENCIA SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DE LOS PACIENTES

Antecedentes de tratamiento

	Nuevo	Previamente tratado	Antecedentes de tratamiento desconocidos	Total
TB-MDR				
TB NO MDR				
Total				

Estado de VIH

	VIH Positivo	VIH Negativo	VIH desconocida	Total
TB-MDR				
TB NO MDR				
Total				

Sexo

	Hombre	Mujer	Desconocido	Total
TB-MDR				
TB NO MDR				
Total				

Edad (años)

	0-15	15-24	25-44	45-54	55-64	≥ 65	Total
TB-MDR							
TB NO MDR							
Total							

Prueba de sensibilidad a los medicamentos de segunda línea en los pacientes con TB-MDR, según antecedentes de tratamiento

	Nuevo	Previamente tratado	Antecedentes de tratamiento desconocidos	Total
i) Número total de pacientes con TB-MDR con resultados de PSD a alguna fluoroquinolona y a algún medicamento inyectable de segunda línea				
ii) En los pacientes con TB-MDR reportados en i), el número de pacientes sensibles a las fluoroquinolonas y también a los medicamentos inyectables de segunda línea				
iii) En los pacientes con TB-MDR documentados en i), el número de pacientes con resistencia a alguna de las fluoroquinolonas				
iv) En los pacientes con TB-MDR documentados en i), el número de pacientes con resistencia a alguno de los medicamentos inyectables de segunda línea				
v) En los pacientes con TB-MDR documentados en i), el número de pacientes con cualquier resistencia a las fluoroquinolonas y también a los medicamentos inyectables de segunda línea (TB-XDR)				

Anexo 5 – Modelo de presupuesto de la encuesta

Elemento	Tipo de unidad	Costo por unidad	Número de unidades	Total
Recursos humanos				
Investigador o investigadores principales				
Supervisor de las actividades de laboratorio				
Coordinador de las operaciones				
Diseñador de la base de datos				
Gestor o gestores de los datos				
Técnico o técnicos de laboratorio				
Personal logístico (por ejemplo, conductores, secretario)				
Entrevistadores				
Subtotal				
Reuniones de coordinación (niveles central y periféricos)				
Viáticos				
Transporte de los participantes				
Contratación de la sala de reuniones y el servicio de comidas				
Subtotal				
Cursos de capacitación				
Viáticos				
Transporte de los participantes				
Contratación de la sala de reuniones y el servicio de comidas				
Subtotal				
Seguimiento y supervisión				
Viáticos				
Transporte de los supervisores a la inspección de los centros				
Subtotal				
Comunicación				
General (por ejemplo, papelería, impresión)				
Computadora o computadoras				
Crédito del teléfono móvil				
Subtotal				

Elemento	Tipo de unidad	Costo por unidad	Número de unidades	Total
Laboratorio				
Recipientes para muestras de esputo				
Cámara de seguridad biológica				
Centrifugadora				
Reactivos, cartuchos de la prueba Xpert, etc.				
Otros (por ejemplo, refrigeradores)				
Subtotal				
Recogida y transporte interior de las muestras				
Recipientes de transporte, envasado				
Costos de transporte				
Subtotal				
Recogida y transporte internacional de las muestras al Laboratorio Supranacional de Referencia				
Recipientes de transporte, envasado				
Costos de transporte				
Subtotal				
Asistencia técnica del Laboratorio Supranacional de Referencia				
Visitas de planificación y seguimiento de la encuesta				
Costos de laboratorio por las pruebas de competencia				
Re testeo para la evaluación externa de la calidad de los resultados				
Subtotal				
Asistencia técnica epidemiológica				
Visitas de planificación y seguimiento de la encuesta				
Subtotal				
Finalización y difusión de los resultados				
Limpieza y análisis de los datos				
Redacción y publicación de los informes				
Reunión de difusión				
Subtotal				
				TOTAL

Anexo 6 – Ejemplo de formulario de información clínica

Número de identificación del paciente de la encuesta:

Nombre del centro de salud: Código del centro de salud:

Nombre del entrevistador:

Cuando el paciente ya se ha registrado, número del registro de TB:

A. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

1. Nombre:
2. Fecha de la entrevista: / / (Año/ Mes/ Día)
3. Sexo: Hombre Mujer
4. Fecha de nacimiento: / / (Año/ Mes/ Día) 5. Edad: años
6. Fecha de recogida de la muestra de esputo: Muestra 1 / / (Año/ Mes/ Día)
Muestra 2 / / (Año/ Mes/ Día)

Los datos propios del país (decididos por el equipo coordinador), por ejemplo:

7. Situación frente al VIH: Negativo Positivo Desconocido
8. País de origen:

(Otras preguntas en relación con posibles factores de riesgo, por ejemplo, consumo de drogas inyectables, consumo nocivo de alcohol, diabetes, tabaquismo, desnutrición, residencia urbana o rural)

B. ANTECEDENTES SUMINISTRADOS POR EL PACIENTE

9. ¿Ha recibido tratamiento por TB anteriormente? No Sí No sabe

En caso de respuesta negativa a la pregunta 9, vaya a la pregunta 10^a. En caso de respuesta positiva a la pregunta 9, vaya a la pregunta 18.

10. ¿Por cuánto tiempo ha estado enfermo?
11. ¿Tuvo los mismos síntomas antes de este episodio?
No Sí No sabe

^a Algunos pacientes no siempre recuerdan de inmediato un tratamiento pasado por TB o pueden no saber que el tratamiento anterior había sido un tratamiento antituberculoso. El investigador puede recurrir a las preguntas 10 a 16 con el propósito de ayudar al paciente a recordar el tratamiento anterior. Las respuestas positivas deben inducir al investigador a continuar con las preguntas que permitan determinar si el tratamiento anterior pudo haber sido por TB. Se puede obtener más información en el apartado 6.2.1 *Formulario de información clínica*. Solo es necesario introducir la decisión final sobre los antecedentes de tratamiento en la base de datos electrónica de la encuesta (preguntas 20 a 21).

12. ¿Tuvo usted otros síntomas de enfermedad pulmonar antes de este episodio (hemoptisis, dolor en el pecho, tos)? No Sí No sabe
13. ¿Tuvo exámenes de esputo antes de este episodio?
No Sí No sabe
14. ¿Alguna vez tomó medicamentos anti-TB durante más de un mes?
No Sí No sabe
15. En caso afirmativo, ¿cuál era su nombre?
16. ¿Alguna vez le aplicaron inyecciones durante más de un mes?
No Sí No sabe
17. ¿Recordó el paciente un tratamiento anterior por TB después de estas preguntas?
No Sí No sabe

C. HISTORIA CLÍNICA

18. Después de un examen exhaustivo de la historia clínica y otros documentos existentes en el centro de salud, ¿pudo establecer si el paciente ha estado registrado anteriormente en tratamiento de la TB?
No Sí No sabe
19. Número de registro de TB anterior

D. DECISIÓN FINAL

20. El paciente ha recibido previamente tratamiento por TB durante más de un mes:
No
Sí (la respuesta a la pregunta 9, 17, 18 o a todas fue "Sí")
No sabe
21. En caso de respuesta afirmativa a la pregunta 20, ¿cuál fue el desenlace del tratamiento anterior?
- | | |
|--|--------------------------|
| Curado o tratamiento completo | <input type="checkbox"/> |
| Fracaso de un régimen para pacientes nuevos solo con medicamentos de primera línea | <input type="checkbox"/> |
| Fracaso de un régimen de retratamiento solo con medicamentos de primera línea | <input type="checkbox"/> |
| Fracaso de un régimen que incluía medicamentos de segunda línea | <input type="checkbox"/> |
| Perdido durante el seguimiento | <input type="checkbox"/> |
| Otro | <input type="checkbox"/> |
| Desconocido | <input type="checkbox"/> |

Anexo 7 – Envío seguro del material infeccioso

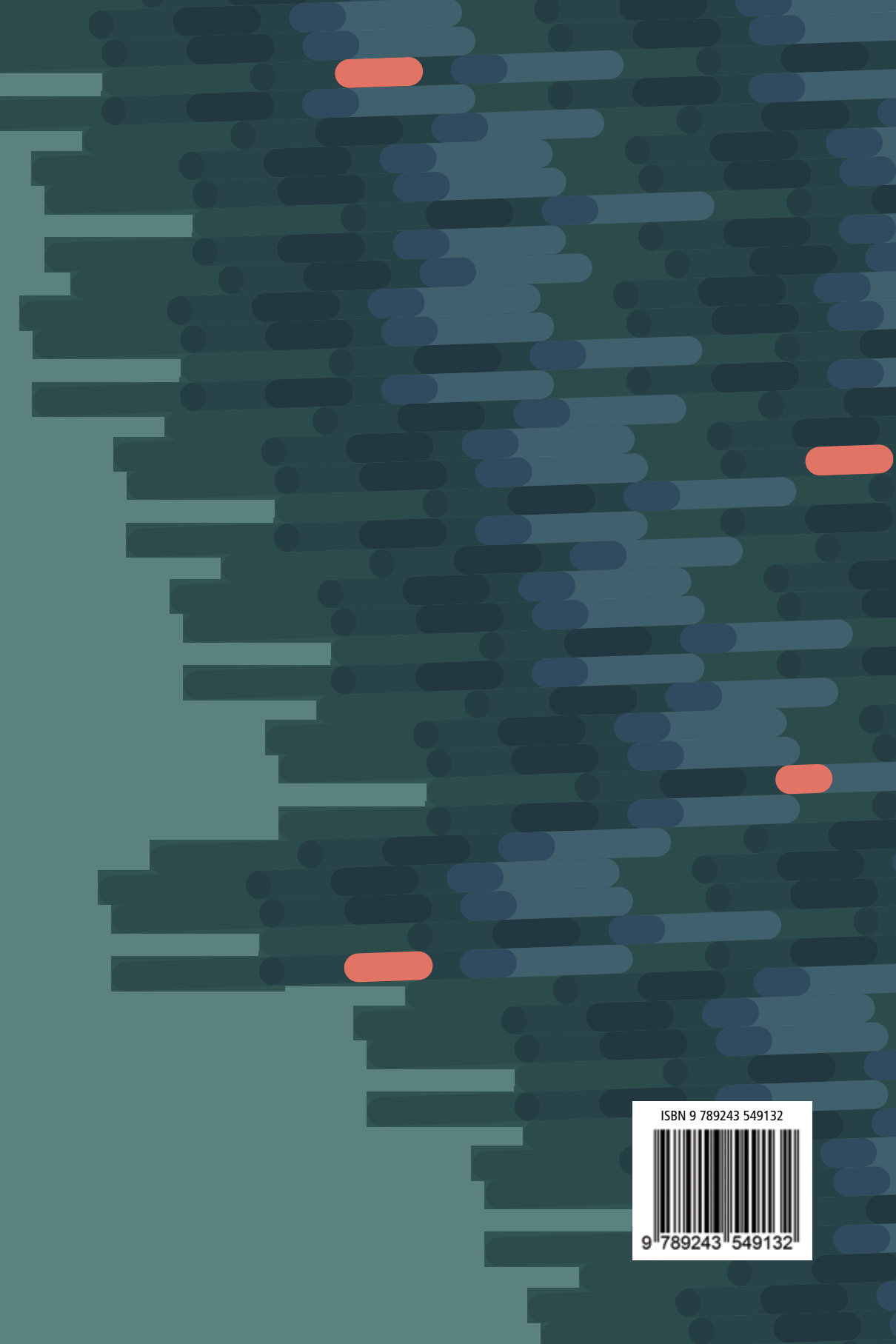
Con el propósito de realizar la evaluación externa de la calidad de las pruebas de sensibilidad, es necesario intercambiar los cultivos entre el Laboratorio Central de Referencia y un LSNR. Los cultivos de *M. tuberculosis* constituyen un material infeccioso enriquecido, que contiene gran cantidad de microorganismos viables que pueden causar enfermedad en los seres humanos. El riesgo se multiplica cuando se transportan los cultivos de cepas resistentes.

El cumplimiento de los reglamentos internacionales del transporte de sustancias infecciosas es indispensable con el fin de procurar un envío seguro y rápido. El transporte de los cultivos de *M. tuberculosis* exige que los expedidores hayan recibido una capacitación obligatoria y apropiada (sustancias infecciosas que afectan a los seres humanos, UN2814, categoría A).

Los cultivos de micobacterias se deben enviar en medio sólido, en tubos con tapón de rosca, que constituyen el acondicionamiento primario estanco. No se deben enviar los cultivos en cajas de Petri ni en medio líquido. Los medios líquidos suelen amplificar durante el transporte cualquier contaminación de poca importancia que no era evidente y ocasionan así grandes dificultades al laboratorio de referencia. Cuando se prevé que el tiempo de transporte será corto (es decir, menos de una semana), no se precisa ningún medio ni líquido para transportar un asa que contiene micobacterias. Puede ser suficiente agregar unas pocas gotas de agua estéril o de cloruro de cetilpiridinio al 0,5%.

El cumplimiento de los requisitos de envío es responsabilidad del expedidor, quien debe conocer los reglamentos. Una falla en el cumplimiento puede dar lugar a multas y otras sanciones. El transporte manual de las sustancias infecciosas está estrictamente prohibido por las compañías aéreas internacionales, al igual que el uso de las valijas diplomáticas.

Se puede obtener más información en el manual de laboratorio de micobacteriología publicado por la Iniciativa Mundial de Laboratorios en el 2014 (20) y el *Manual bioseguridad en el laboratorio de TB* de la OMS publicado en el 2012 (29).



ISBN 9 789243 549132



9 789243 549132