Universidad Nacional Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

IMPLEMENTACIÓN DEL ENSAYO XPERT MTB/RIF A 30 ESTABLECIMIENTOS DE SALUD A NIVEL NACIONAL ENTRE LOS AÑOS 2018-2019

Línea de investigación:

Genética, bioquímica y biotecnología

Trabajo de suficiencia profesional para optar el título profesional de Licenciado en Biología

Autor:

Giraldo Chávez, Jorge Amílcar

Asesor:

Salas Asencios, Ramsés

(ORCID: 0000-0002-4075-1736)

Jurado:

Murrugarra Bringas, Victoria Ysabel

Nolasco Cárdenas, Oscar Patricio

Mayanga Herrera, Ana Lucia

Lima - Perú

2021

Referencia:

Giraldo, J. (2021). *Implementación del ensayo Xpert MTB/RIF a 30 establecimientos de salud a nivel nacional entre los años 2018-2019.* [Trabajo de suficiencia profesional, Universidad Nacional Federico Villarreal]. Repositorio Institucional UNFV. http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/5707

Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND)

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede generar obras derivadas ni se puede utilizar comercialmente.

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Universidad Nacional Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

IMPLEMENTACIÓN DEL ENSAYO XPERT MTB/RIF A 30 ESTABLECIMIENTOS DE SALUD A NIVEL NACIONAL ENTRE LOS AÑOS 2018-2019

Línea de investigación:
Genética, bioquímica y biotecnología

Trabajo de suficiencia profesional para optar el título profesional de Licenciado en Biología

Autor:

Giraldo Chávez, Jorge Amílcar

Asesor:

Salas Asencios, Ramsés

Jurado:

Murrugarra Bringas, Victoria Ysabel

Nolasco Cárdenas, Oscar Patricio

Mayanga Herrera, Ana Lucia

Lima – Perú

2021

A la comprensión y apoyo constante de mi familia en la superación de mi persona que son el motivo e inspiración para la culminación de este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN 6

ABSTRACT 7

I. INTRODUCCIÓN 8

1.1. Trayectoria del autor 9

1.1.1. Universidad Peruana Cayetano Heredia – Instituto de medicina tropical "Alexander Von Humboldt", Laboratorio de Nivel Bioseguridad 3 "Humberto Guerra Allison" 9

1.1.2. Laboratorio Clínico Blufstein, Laboratorio de Micobacteriología 9

1.1.3. Socios en Salud sucursal Perú – Instituto Nacional de Salud, Laboratorio de referencia nacional de Micobacterias – INS 10

1.1.4. Laboratorio de Referencia Nacional de Micobacterias (LRNM) - Instituto Nacional de Salud 10

1.2. Descripción de la institución 10

1.3. Organigrama 11

1.3.1. Asesoría Técnica - OGAT 11

1.3.2. Investigación y Transferencia Tecnológica - OGITT 12

1.3.3. Asesoría Jurídica - OGAJ 12

1.3.4. Información y Sistemas - OGIS 12

1.3.5. Administración - OGA 12

1.3.6. Salud Ocupacional y Protección del Ambiente para la Salud – CENSOPAS 13

1.3.7. Control de Calidad - CNCC 13

1.3.8. Alimentación y Nutrición - CENAN 13

1.3.9. Salud Pública - CNSP 13

1.3.10. Productos Biológicos – CNPB 14

1.3.11. Salud Intercultural - CENSI 14

1.4. Áreas y funciones desempeñadas 14

1.4.1. Laboratorio 14

1.4.2. Transferencia tecnológica 15

II. DESCRIPCION DE UNA ACTIVIDAD ESPECIFICA 17

2.1. Justificación 17

2.2. Componentes del Sistema Multiplataforma GeneXpert 19

2.2.1. Equipo Genexpert 21

2.2.2. Ordenador o portátil con el software instalado 22

2.2.3. Kit del ensayo 23

2.2.4. Escaner de códigos de barras 24

2.3. Detección del CMTB y resistencia a la RIF con la multiplataforma GeneXpert ……...25

2.4. Transferencia tecnológica 29

2.4.1. Etapa de planificación 31

2.4.2. Etapa de Ejecución 37

2.5. Situación actual de la metodología. 45

2.6. Monitoreo de la transferencia tecnológica 46

2.6.1. Indicadores 46

2.6.2. Productividad y Eficiencia 48

2.6.3. Verificación de reporte en el sistema NetLab 51

2.6.4. Control externo de la calidad 52

2.6.5. Visitas a los establecimientos 53

III. APORTES MAS DESTACABLES A LA INSTITUCIÓN 54

3.1. Actividades destacables 54

IV. CONCLUSIONES 56

V. RECOMENDACIONES 61

VI. REFERENCIAS 62

VII. ANEXOS 66

Anexo A 66
Anexo B 67
Anexo C 68
Anexo D 69
Anexo E 70
Anexo F 71
Anexo G 72
Anexo H 73
Anexo I 74
Anexo J 75
Anexo K 76
Anexo L 77
Anexo M 78
Anexo N 79
Anexo Ñ 80
Anexo O 81

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa de suma importancia en la salud mundial sobre todo por la aparición de cepas resistentes a fármacos como es el caso de la resistencia a rifampicina e isoniazida, fármacos principales en el tratamiento antituberculoso, que es un gran problema en aumento en el Perú. En la actualidad existen diferentes métodos para el diagnóstico y susceptibilidad, sin embargo, la mayoría tiene un tiempo prolongado de entrega de resultados, poca accesibilidad a los pacientes por ser muy costoso o estar en laboratorios especializados por las exigencias propias de la metodología; en el 2010 un nuevo método molecular fue recomendada por la organización mundial de la salud como una alternativa para el diagnóstico de la tuberculosis y de manera simultánea en la detección de la resistencia a la rifampicina creado por Cepheid, el ensayo Xpert MTB/RIF, es un PCR en tiempo real, de fácil manejo, portabilidad y muy accesible a poblaciones alejadas. En el 2018 el instituto Nacional de Salud conjuntamente con la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis realizan las coordinaciones para la implementación de este ensayo a 30 establecimientos de salud a nivel nacional que acabó a finales del 2019. La implementación del ensayo Xpert MTB/RIF se realizó de manera satisfactoria obteniendo a finales del primer trimestre del 2020 en 20 (44%) establecimientos se obtuvo una producción mayor al 30% y en 10 (37%) establecimientos una eficiencia mayor al 30%, la gran mayoría tiene una producción y eficiencia entre 10% a 29%. Existen muchas brechas por cerrar como es el caso de transporte de muestras, una mejor socialización de la metodología, mejorar el sistema de cómputo y la implementación en el sistema de reporte en el NetLab y finalmente incluir otras poblaciones en los algoritmos usados en la metodología.

Palabras clave: tuberculosis, implementación, TB-RR, TB-MDR, Genexpert.

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease of great importance in world health, especially due to the appearance of drug resistant strains such as resistance to rifampicin and isoniazid, the main drugs in the treatment of tuberculosis, which is a major problem that is increasing in Peru. Currently there are different methods for diagnosis and susceptibility, however, most have a long time to deliver results, little accessibility to patients due to being very expensive or being in specialized laboratories due to the demands of the methodology; In 2010, a new molecular method was recommended by the world health organization as an alternative for the diagnosis of tuberculosis and simultaneously in the detection of resistance to rifampicin created by Cepheid, the Xpert MTB / RIF assay. a real-time PCR, easy to use, portability and very accessible to remote populations. In 2018 the National Institute of Health together with the Directorate of Prevention and Control of Tuberculosis carried out the coordination for the implementation of this trial at 30 health facilities nationwide that ended at the end of 2019. The implementation of the trial Xpert MTB / RIF was carried out satisfactorily, obtaining at the end of the first quarter of 2020 in 20 (44%) establishments a production greater than 30% was obtained and in 10 (37%) establishments an efficiency greater than 30%, the vast majority have a production and efficiency between 10% to 29%. There are many gaps to close, such as the transport of samples, better socialization of the methodology, improving the computer system and the implementation in the reporting system in NetLab, and finally including other populations in the algorithms used in the methodology.

Keywords: tuberculosis, implementation, RR-TB, MDR-TB, Genexpert.

I. INTRODUCCIÓN

El género Mycobacterium son muy diversos como adaptables, se encuentran en la naturaleza y aunque la gran mayoría son saprofitas un pequeño grupo de estas afectan a humanos y animales desde la antigüedad. En 1882, un médico alemán descubre el agente infeccioso causante de la tuberculosis (TB), enfermedad que afecta todo el cuerpo pero principalmente los pulmones; se transmite por el aire a través de gotículas infecciosas y en la actualidad esta enfermedad es un problema de salud pública en muchos países de bajos recursos, y que a pesar de los avances tecnológicos aún no se cuenta con un tratamiento efectivo.

Según estudios, existen factores determinantes para la propagación de la TB, siendo la pobreza un factor principal de la cual derivan otros como hacinamiento, desnutrición y un pobre conocimiento de la salud; también está el tabaquismo, coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), alcoholismo y comorbilidades como la diabetes que en conjunto favorecen la transmisión.

Al ser estas bacterias muy adaptables han sabido burlar los tratamientos, generando mecanismos de resistencia a fármacos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad y dejando con pocas opciones para combatir dicho mal. La aparición de estas cepas resistentes hicieron que el tratamiento sea diversificado y personalizado para evitar la diseminación; sin embargo, el número de contagios va en aumento.

El Perú reúne todos los factores para la transmisión de la TB, además es uno de los países con alto porcentaje de resistencia a fármacos de primera línea, haciendo de esta enfermedad un problema de suma importancia en nuestro país. Este trabajo expone los esfuerzos que se viene realizando para frenar la transmisión de esta agente infeccioso,

siendo el punto clave la rapidez del diagnóstico así como la detección temprana de la resistencia a los medicamentos antituberculosos y poder dar un tratamiento oportuno.

1.1. Trayectoria del autor

1.1.1. Universidad Peruana Cayetano Heredia – Instituto de medicina tropical "Alexander Von Humboldt", Laboratorio de Nivel Bioseguridad 3 "Humberto Guerra Allison".

Responsable de las pruebas microbiológicas: susceptibilidad a drogas de primera línea de *Mycobacterium tuberculosis*, en medio sólido agar 7H11 y Löwenstein–Jensen; primera y segunda línea en medio líquido con el método Bactec MGIT 960; prueba de la pirazinamidaza por el método Wayne y Bactec MGIT 960. Pruebas moleculares: diagnóstico, susceptibilidad e tipificación con los métodos GeneXpert con el ensayo Xpert MTB/RIF, prueba de sondas en línea (LPA) con los ensayos GenoType MTBDRplus, MTBDRsl y Mycobacterium CM/AS; y el ensayo de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP). Lectura de baciloscopias y cultivos para el diagnóstico de tuberculosis y emisión de resultados. Julio del 2010 a setiembre de 2016.

1.1.2. Laboratorio Clínico Blufstein, Laboratorio de Micobacteriología

Responsable de las pruebas microbiológicas: cultivo de Mycobacterium en medio solido Löwenstein–Jensen y susceptibilidad a drogas de primera línea de *Mycobacterium tuberculosis* con el método Bactec MGIT 960. Lectura de láminas y cultivos para el diagnóstico de tuberculosis, examen completo de orina y emisión de resultados. Agosto del 2015 hasta agosto del 2016.

1.1.3. Socios en Salud sucursal Perú – Instituto Nacional de Salud, Laboratorio de referencia nacional de Micobacterias – INS

Encargado de la implementación de las metodologías: **"**Microscopía de fluorescencia usando auramina para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes", "Microscopia usando la coloración Ziehl-Neelsen para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes" y "Amplificación del ácido nucleico en tiempo real automatizado para la detección simultánea de *Mycobacterium tuberculosis* y resistencia a la rifampicina". Elaboración de paneles de baciloscopía para el control de calidad externo a los establecimientos de referencia a nivel nacional. Setiembre de 2016 a mayo de 2019.

1.1.4. Laboratorio de Referencia Nacional de Micobacterias (LRNM) - Instituto Nacional de Salud

Encargado de la implementación de las metodologías: **"**Microscopía de fluorescencia usando auramina para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes", "Microscopia usando la coloración Ziehl-Neelsen para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes" y "Amplificación del ácido nucleico en tiempo real automatizado para la detección simultánea de *Mycobacterium tuberculosis* y resistencia a la rifampicina". Elaboración de paneles para el control de calidad externo de baciloscopía y Xpert MTB/RIF a los establecimientos de referencia a nivel nacional. Junio de 2019 a la actualidad.

1.2. Descripción de la institución

El Instituto Nacional de Salud (INS) es un organismo público ejecutor del ministerio de salud dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico.

El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población.

1.3. Organigrama

El Instituto Nacional de Salud, además de la Alta Dirección, cuenta con la Oficina General de Asesoría Técnica, la Oficina General de Asesoría Jurídica y la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica como órganos de asesoramiento, y como órganos de apoyo se encuentran la Oficina General de Administración y la Oficina General de Información y Sistemas (anexo A).

1.3.1. Asesoría Técnica - OGAT

Órgano de asesoramiento del INS, encargado de planificar, programar, organizar, dirigir, coordinar y evaluar los Procesos de Planeamiento Estratégico, los Sistemas de Presupuesto y Racionalización, los Proyectos de Inversión y la Cooperación Técnica Nacional e Internacional, y el Sistema de Aseguramiento de la Calidad.

1.3.2. Investigación y Transferencia Tecnológica - OGITT

Órgano asesor de la Alta Dirección encargado de la promoción, desarrollo y difusión de la investigación aplicada y el desarrollo y difusión de la investigación aplicada y el desarrollo tecnológico en salud basado en evidencias y en prioridades de investigación a nivel nacional y regional de manera articulada con los principales problemas sanitarios del país.

1.3.3. Asesoría Jurídica - OGAJ

Órgano encargado de brindar asesoramiento jurídico-legal a la Alta Dirección, así como a los diferentes órganos de la institución; dictaminar sobre asuntos legales y absolver las consultas legales que le sean formuladas.

1.3.4. Información y Sistemas - OGIS

Órgano de apoyo de la Alta Dirección encargado de normar, formular, conducir, programar, ejecutar, coordinar y evaluar los procesos técnicos relacionados a la información y documentación científica, así como a los sistemas de estadísticas e informática en las áreas de competencia de la institución.

1.3.5. Administración - OGA

Órgano de apoyo de la Alta Dirección del Instituto Nacional de Salud, encargada de la administración de los recursos humanos, materiales, económicos y financieros de la institución.

1.3.6. Salud Ocupacional y Protección del Ambiente para la Salud - CENSOPAS

Órgano de línea técnico normativo encargado de desarrollar y difundir la investigación y tecnología, además de proponer políticas, normas y prestar servicios altamente especializados en los campos de la salud ocupacional y protección del ambiente centrado en la salud de las personas.

1.3.7. Control de Calidad - CNCC

Órgano de línea técnico normativo encargado de efectuar el control de calidad de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios tanto nacionales como importados.

1.3.8. Alimentación y Nutrición - CENAN

Órgano técnico normativo, encargado a nivel nacional de promover, programar, ejecutar y evaluar las investigaciones y el desarrollo de tecnologías apropiadas en el ámbito de la alimentación, nutricional humana, control sanitario de alimentos, bebidas y otros.

1.3.9. Salud Pública - CNSP

Órgano de línea encargado de normar, desarrollar, evaluar y difundir la investigación en salud pública y las tecnologías apropiadas, para la prevención y el control de las enfermedades transmisibles y no transmisibles, aportando criterios técnicos para la formulación de políticas que orientan la atención de salud en el área de su competencia.

1.3.10. Productos Biológicos – CNPB

Órgano de línea encargado de producir e investigar biológicos de uso humano y animal e insumos para investigación biomédica, y desarrollar nuevas tecnologías para satisfacer la demanda del país en prevención diagnóstico y tratamiento de enfermedades de incidencia en salud pública.

1.3.11. Salud Intercultural - CENSI

Órgano de línea técnico normativo que tiene como objetivo el proponer políticas y normas en salud intercultural; así como promover el desarrollo de la investigación, docencia, programas y servicios, implementación y la integración de la medicina tradicional, alternativa complementaria con la médica académica, para contribuir a mejorar el nivel de salud de la población.

1.4. Áreas y funciones desempeñadas

Las funciones fueron realizadas en el LRNM-INS, en las áreas de Laboratorio y transferencia tecnológica.

1.4.1. Laboratorio

- Responsable de la verificación del método de ensayo "Microscopía de fluorescencia usando auramina para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes".

- Responsable de la verificación del método de ensayo "Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina" con muestras de esputo.
- Responsable de la verificación del método de ensayo "Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina" con muestras de pulmonares no esputo y extrapulmonares.
- Responsable de la estandarización de la elaboración de paneles de baciloscopía para el control de calidad externo de laboratorios referenciales y laboratorios supervisores a nivel nacional.
- Elaboración de paneles para el control de calidad externo del método de ensayo "Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina" para los laboratorios que cuenten con este método transferido.

1.4.2. Transferencia tecnológica

- Responsable del Curso teorico practico "Actualización para baciloscopistas" dirigido al personal de labaratorio de los establecimientos Penitenciarios del Perú.
- Responsable de la implementación del método de ensayo "Microscopía de fluorescencia usando auramina para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes" a cinco laboratorio de Lima y callao.
- Responsable de la implementación del método de ensayo "Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea

de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina" a 30 establecimientos de salud a nivel nacional.

II. DESCRIPCION DE UNA ACTIVIDAD ESPECIFICA

2.1. Justificación

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa de gran importancia para la salud mundial, es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) que afecta en su gran mayoría los pulmones, aunque puede afectar otras partes del cuerpo; se transmite por vía aérea a través de gotículas infecciosas (aerosoles) producidas por una persona enferma al toser, hablar y estornudar.

Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2020, 10 millones de personas desarrollaron TB el 2019, de los cuales el 8.2% de casos tenían coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y medio millón era resistente a rifampicina (TB-RR), de este medio millón el 78% fueron identificados como multidrogo resistentes (MDR), entendiéndose como TB-MDR a la TB resistente a los fármacos rifampicina (RIF) e isoniazida (INH). Dicho reporte también menciona que el Perú tiene una incidencia estimada de 39.000 casos de TB, de los cuales 3,100 son TB-RR/TB-MDR, 2,400 presentan coinfección con el virus del VIH y una mortalidad de 2,890 a causa de esta enfermedad.

Una de las prioridades en nuestro país para la atención y el control de la TB es mejorar la detección de los casos, una detección temprana conlleva a un tratamiento oportuno y una mejor respuesta al tratamiento; además, uno de los mayores problemas a nivel nacional es la TB-MDR ya que el Perú reporta el mayor número de caso en las Américas; por lo tanto, una pronta detección de pacientes con este tipo de TB ayudaría a evitar el avance y la diseminación de esta cepa; también debemos tener en cuenta que existen ciertas poblaciones como el caso de personas infectadas con el virus VIH,

personas privadas de la libertad, personas con diabetes mellitus, personal de salud, niños y contactos TB-MDR, que son más vulnerables de contraer TB y TB-MDR .

Los métodos de diagnóstico para TB más difundidos en nuestro país son; la baciloscopía, que cuenta con un tiempo de respuesta de 24 horas pero con una sensibilidad de alrededor de un 60%, además este porcentaje varía mucho ya que depende de la pericia del personal que realiza la prueba; otro método es el cultivo en medio sólido Ogawa o Löwenstein-Jensen, que cuenta con una alta sensibilidad, alrededor de un 80% – 85%, pero el tiempo de respuesta para una prueba positiva es de 21 a 28 días que se puede extender hasta 56 días en caso de negativos; también existen cultivos semiautomatizados que tienen un tiempo de respuesta de 7 a 15 días para muestras positivas y 42 días en caso de negativos, pero no están muy extendidas en nuestro país por la exigencia de infraestructura, equipamiento y bioseguridad; del mismo modo ocurre con algunas pruebas moleculares, como el caso de la prueba de sonda en línea (LPA) con la cual se puede obtener la detección de MTB y susceptibilidad a RIF e INH en 24 horas pero, debido a los requerimientos que demanda el ensayo muy pocos laboratorios cuentan con esta metodología. A partir de un cultivo se puede realizar una prueba de susceptibilidad a drogas que son utilizadas en el tratamiento; sin embargo, con los métodos que en la actualidad cuenta el sistema de salud, el tiempo de respuesta es extenso e incrementa la probabilidad de que el paciente se deteriore con la afección e infecte a otras personas, teniendo en cuenta que una persona con TB activa, si no es tratada, puede infectar en promedio de 10 a 15 personas por año.

En este contexto, es necesario contar con una prueba que tenga una alta sensibilidad y especificidad, este lo más próximo al paciente y a su vez con un tiempo de respuesta rápida que permita al paciente recibir tratamiento de manera confiable y oportuna; las pruebas moleculares tienen una alta sensibilidad y un tiempo de respuesta

de 24 horas y muchas de estas metodologías permiten saber de manera simultánea la resistencia a fármacos. En diciembre del 2010 la OMS recomendó el uso de un método genotípico denominado “Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina” que es una técnica de PCR en tiempo real semi anidado, cualitativo y semicuantitativo, que detecta el ácido desoxirribonucleico (ADN) del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMT) con una sensibilidad y especificidad del 88% y 99% respectivamente; así mismo, de manera simultánea determina la resistencia a la RIF con una sensibilidad y especificidad del 95% y 98% respectivamente, siendo la RIF una de las drogas de mayor importancia en el tratamiento de la TB además de ser un marcador importante de TB-MDR.

A finales del 2016, el INS conjuntamente con la Dirección de prevención y control de la tuberculosis (DPCTB) y como parte del proyecto “Mejorar la respuesta nacional contra la tuberculosis en grupos prioritarios (PPL, TB-MDR y TB-VIH) y fortalecer el sistema comunitario” subvencionado por el Fondo Mundial, se inician los trabajos para la implementación de la plataforma multidiagnostica GeneXpert que permite ejecutarse en regiones y EESS estratégicos que carecen de un laboratorio molecular especializado; además, es una plataforma de fácil manejo, no requiere de infraestructura compleja, nivel de bioseguridad de bajo riesgo y con un tiempo de respuesta de 24 horas.

2.2. Componentes del Sistema Multiplataforma GeneXpert

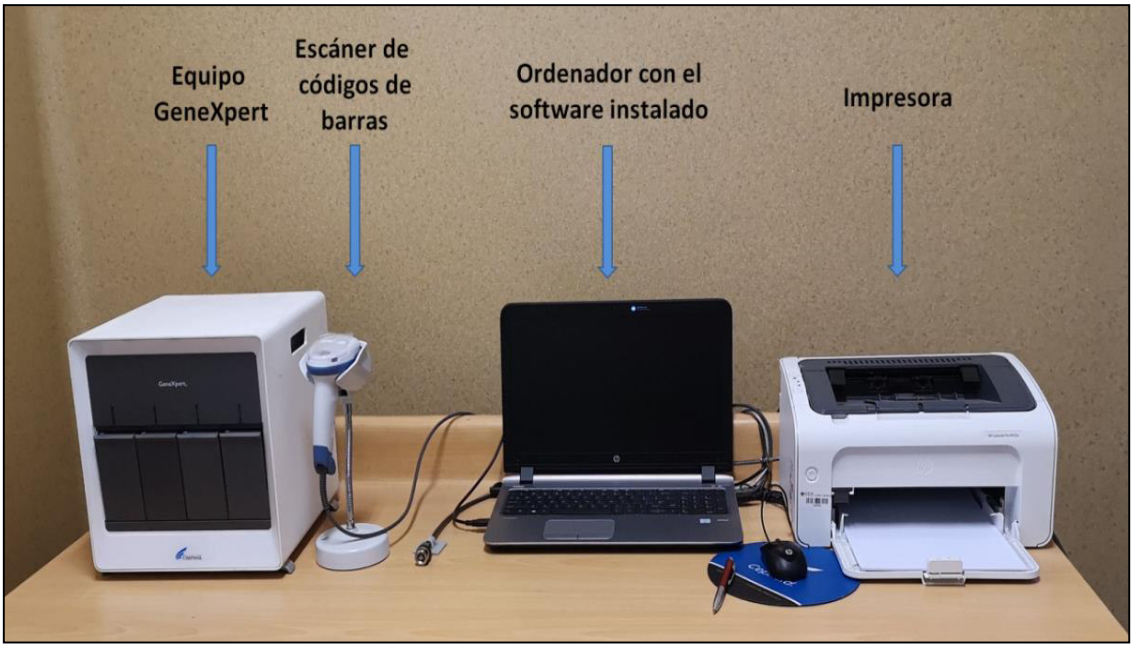
El sistema está compuesto por el equipo GeneXpert, ordenador con el software GeneXpert precargado, escáner de código de barras e impresora tal como se muestra en la figura 1; además, el kit del ensayo, y para aquellos establecimientos de salud cuya energía eléctrica fluctúa con frecuencia es necesario contar con un sistema de energía

ininterrumpida (UPS) para proteger al sistema y culminar la prueba en caso que el corte eléctrico ocurra cuando se esté procesando.

El diseño de este sistema, donde la variedad del kit y el software permiten la multifuncionalidad del sistema y que permite organizar en diferentes plataformas para diagnosticar y monitorear diferentes patologías. Debido a esta característica, la OMS recomienda el uso de manera multiplataforma para dar una mejor productividad y eficiencia al equipo, por tanto en nuestro país este sistema se implementó para el diagnóstico de TB y el monitoreo de carga viral de VIH tipo 1, en regiones y zonas que cumplan estas condiciones epidemiológicas.

Figura 1

Sistema multiplataforma GeneXpert.



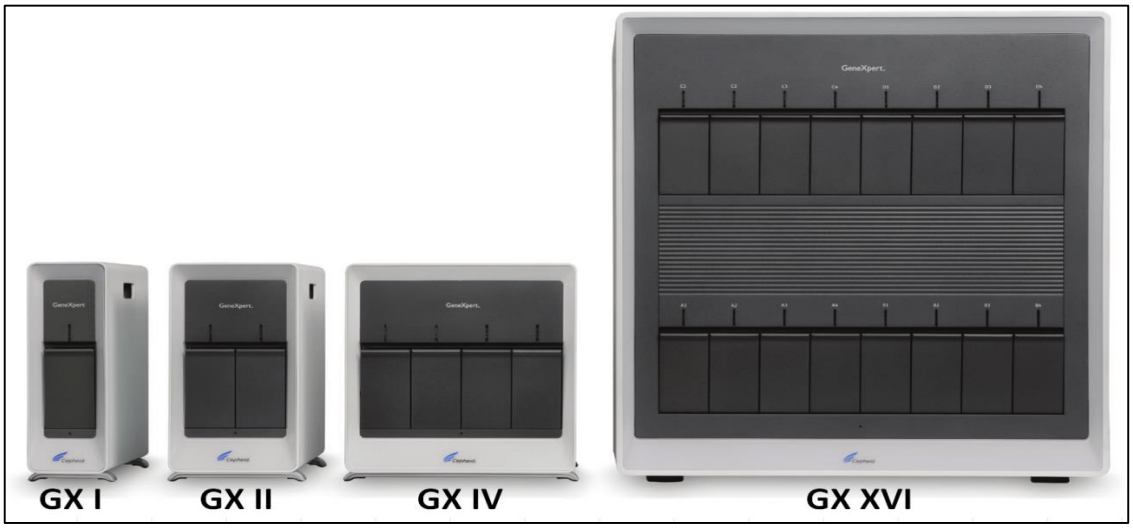
Nota. Centro de Excelencia (CENEX) del Hospital Hipólito Unanue.

2.2.1. Equipo Genexpert

Existen dos modelos, R1 y R2; teniendo en cuenta que ambos modelos cumplen la misma función, el modelo R2 es el modelo más reciente y que se encuentra disponible en el mercado, cuenta con cuatro equipos donde la única diferencia radica en la cantidad de módulos; el GX-I (un módulo), GX-II (dos módulos), GX-IV (cuatro módulos) y GX-XVI (16 módulos) como se muestra en la figura 2. Cada módulo acepta un cartucho cargado con la muestra para su proceso; así mismo, cada módulo funciona de manera independiente y en un sistema cerrado, esta cualidad permite procesar diferentes ensayos con el mismo equipo de manera simultánea y al realizarse los procesos en un sistema cerrado la contaminación cruzada es poco probable. Dentro del equipo la muestra es lavada, las células que contiene la muestra son lisadas y por tanto los ácidos nucleicos son liberados, ya con los ácidos nucleicos expuestos se produce la amplificación por PCR, y finalmente la detección de secuencias dianas mediante sondas.

Figura 2

Equipos Genexpert Modelo R2



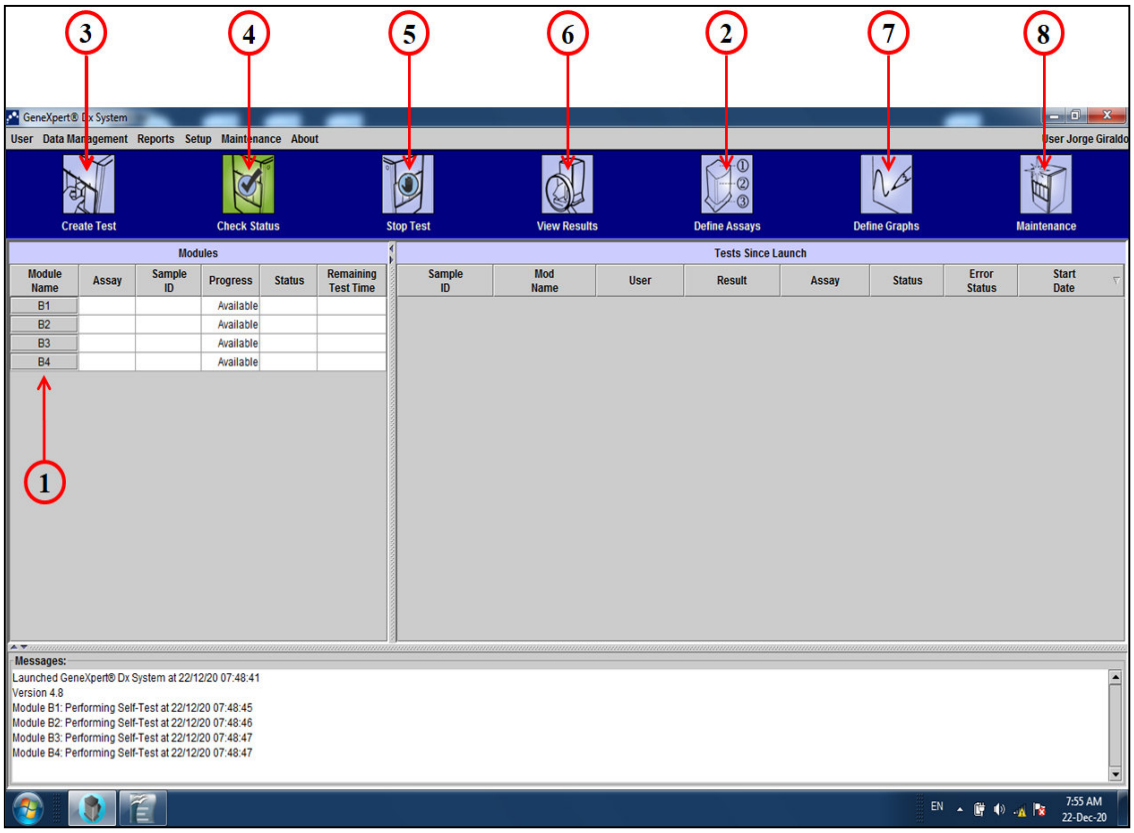
Nota. Adaptado de “Xpert MTB/RIF implementation manual Technical and operational ‘how-to’: practical considerations”, who.int/tb/publications/xpert_implem_manual/en/.

2.2.2. Ordenador o portátil con el software instalado

Con este componente se ejecuta el software GeneXpert Dx Systems y el almacenamiento de la base de resultados de los diferentes ensayos que permite realizar el sistema; el software también selecciona las definiciones según los parámetros establecidos para cada ensayo, supervisa el proceso de las pruebas, permite visualizar y reportar los resultados, exportar datos de la base, dar mantenimiento al equipo, además de archivar y recuperar archivos de resultados realizados con anterioridad, figura 3.

Figura 3

Panel principal del Software GeneXpert Dx System



Nota. 1, modulos disponibles del equipo; 2, comprobar o adicionar ensayos al software; 3, crear una prueba nueva; 4, verifica el estado de la prueba; 5, parar una prueba; 6, ver los resultados de las pruebas que se encuentra en la base de datos; 7, formato para la visualización de resultados; 8, Mantenimiento de la base de datos y equipo GeneXpert.

Adaptado del “Manual del operador GeneXpert Dx System”, Cepheid, 2016, www.cepheid.com.

2.2.3. Kit del ensayo

Contiene materiales e insumos específicos de cada ensayo (anexo B); disco con el ensayo que se adiciona al software una sola vez, pipetas de transferencia descartables para el trasvasado de la muestra, “reactivo de la muestra” para la inactivación y licuación de la muestra; y cartuchos, estos últimos son dé único uso por muestra, figura 4.

Figura 4

Kit del ensayo Xpert MTB/RIF de 50 determinaciones

Nota. Existe en el mercado kit de 10 determinaciones.

Los cartuchos funcionan a manera de un mini laboratorio de biología molecular, por lo que cuentan con los reactivos necesarios para realizar el lavado y filtrado de la muestra, extracción del ADN, PCR en tiempo real y detección de las secuencias dianas; además, cada cartucho cuenta con controles de calidad internos (control de la verificación de la sonda y control del proceso de muestra) que garantiza el buen funcionamiento y resultado del ensayo, figura 5.

Figura 5

Cartuchos GeneXpert

Nota. Adaptado de "GeneXpert Technology", Indira Soundiran, Cepheid, 2012.

2.2.4. Escaner de códigos de barras

Permite la entrada de datos al sistema, como código de muestra y el acceso al ensayo del kit. La selección del ensayo a realizarse se determina al escanear el código del cartucho y esto es reconocido por el software que aplica el protocolo del ensayo.

2.3. Detección del CMTB y resistencia a la RIF con la multiplataforma GeneXpert

Para realizar la prueba, se debe tener en cuenta el nivel de riesgo que tiene el Laboratorio de tuberculosis del establecimiento de salud (EESS). Si el laboratorio es de bajo riesgo, la metodología se limitará al proceso de muestras de esputo y líquido cefalorraquídeo (LCR) con la cual el proceso se puede realizar con la ayuda de un mechero a gas. Si el laboratorio es de riesgo moderado, el proceso se realiza en una cabina de bioseguridad biológica clase II tipo A2; por consiguiente la metodología se puede aplicar a todo tipo de muestra (pulmonar y extrapulmonar).

El proceso de la metodología inicia con la licuación, si en caso la muestra tiene una consistencia viscosa o ligosa, e inactivación de las bacterias que podrían encontrarse en la muestra, esto se logra mediante la adición del "reactivo de la muestra" provisto en el kit en una proporción de uno de muestra y dos de reactivo por un periodo de tiempo de 15 minutos; se realiza una homogenización (manual o con un agitador) al inicio de la adición del reactivo y una segunda homogenización pasado los 10 minutos; terminado los 15 minutos, 2 mL de la muestra licuada e inactivada es agregada al cartucho, con el cartucho cargado y cerrado se procede al ingreso de los datos de la muestra y ensayo al sistema, seguidamente de la inserción de los cartuchos al equipo. Finalizada la parte manual del procedimiento que es de aproximadamente 30 minutos, el equipo dará inicio la etapa automática del ensayo (anexo C).

En el equipo, todos los procedimientos que se le realizan a la muestra estarán confinados en el interior del cartucho, de esta manera se evita la contaminación cruzada entre muestras, contaminación del equipo y del personal. La etapa automática inicia con el lavado de la muestra con reactivos, seguido de la extracción de los ácidos nucleicos

mediante la lisis de las células por ultrasonicación. La detección del ADN del CMTB y la determinación de resistencia a la RIF se realiza mediante un PCR en tiempo real que reconoce y amplifica una secuencia de 81 pares de bases del gen *rpoβ* (subunidad beta del ácido ribonucleico polimerasa), este fragmento se denomina "región determinante de la resistencia a la rifampicina" (RRDR) porque es responsable del 95 % de casos de resistencia a esta droga; a medida que se realiza la amplificación, cinco sondas (A, B, C, D y E), tal como se muestra en la figura 6, tienen un fluorocromo reportero que se encuentra apagado por acción de un supresor, y que al momento en que la sonda reconoce su secuencia diana el fluorocromo se libera del supresor y por consiguiente emite luz por excitación del fluorocromo.

Figura 6

Cinco sondas cubren el fragmento RRDR del CMTB.

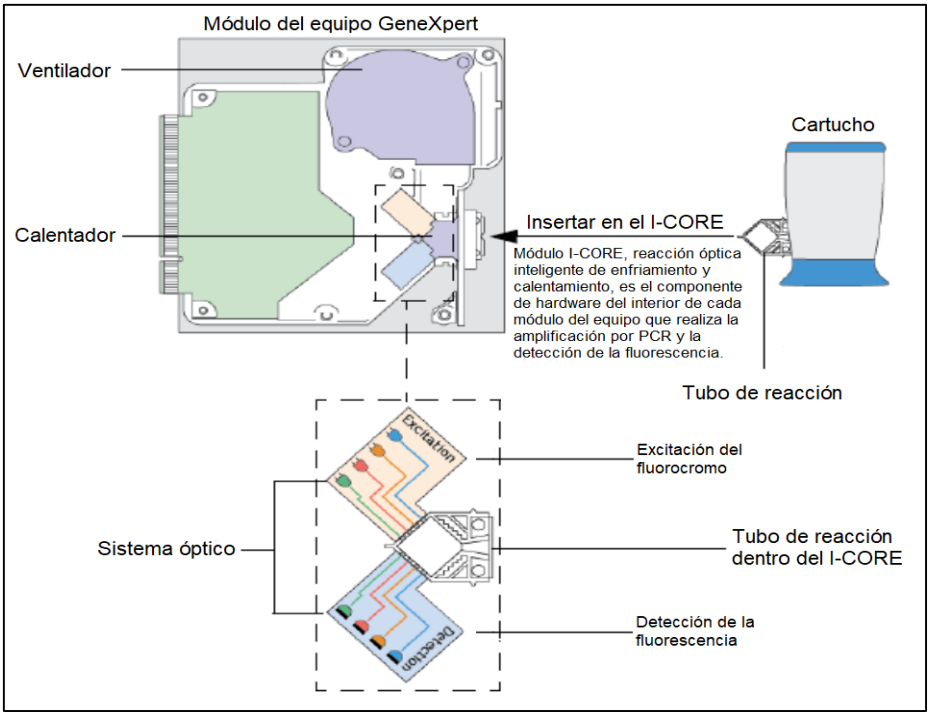
Nota. Fragmento RRDR del gen *rpoβ* del CMTB con la ubicación de las 5 sondas de detección del ensayo Xpert MTB/RIF que cubren dicha secuencia. Adaptado de "Xpert MTB/RIF", Cepheid, 2013, www.cepheid.com.

La luminiscencia emitida por el fluorocromo es detectada por el sistema óptico del equipo (figura 7) y mediante el software se interpreta un resultado. Estas sondas están diseñadas para diferenciar entre la secuencia de tipo salvaje conservada y las mutaciones asociadas con la resistencia a RIF por lo tanto; si todas las sondas reconocen su secuencia diana en la RRDR, significa que este fragmento no tiene mutación y el software interpreta que el ADN del CMTB está presente en la muestra y no tiene resistencia detectada; en

caso de que exista alguna mutación, por lo menos una sonda no se unirá a su secuencia diana que tiene la mutación, la cual es interpretada por el software que el ADN del CMTB está presente en la muestra y que tiene una resistencia detectada a RIF; si ninguna de las sondas encuentra su secuencia diana, es interpretada por el software que no se detecta ADN del CMTB. El software también emite otros resultados (error, no valido y sin resultado) que nos puede indicar alguna falla en el cartucho, equipo, proceso de inactivación de la muestra, así como una mala calidad de la muestra (hemoptoica o restos alimenticios) (anexo D). La elevada especificidad en la unión de las sondas con su secuencia diana permite que el método detecte en una muestra clínica con una alta certeza la presencia del ADN del CMTB, desde 131 ufc/mL, límite de detección de 10^2 a 10^7 ufc/mL y no presenta reacción cruzada con micobacterias ambientales.

Figura 7

Módulo I-CORE del equipo GeneXpert

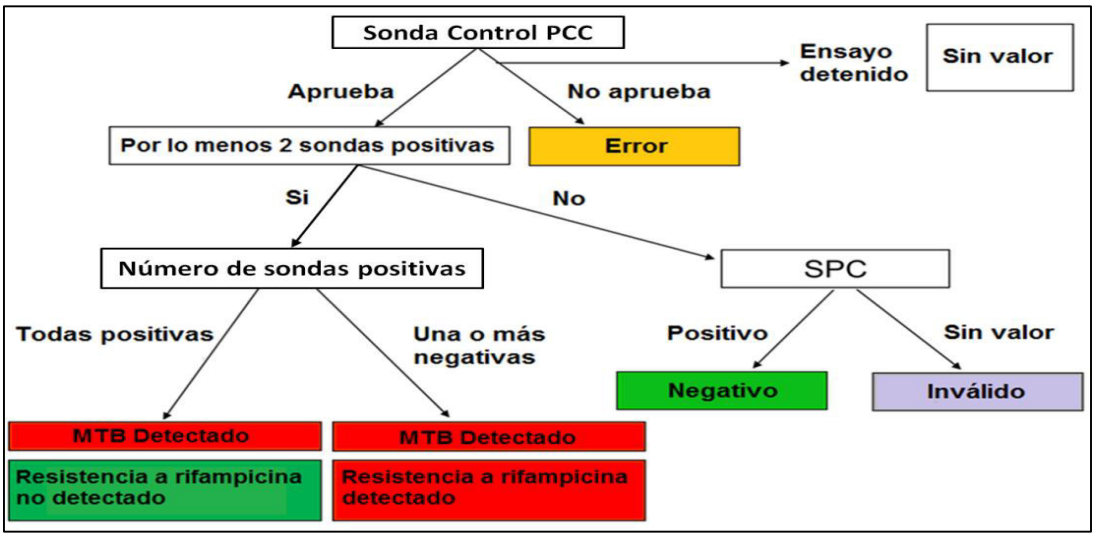


Nota. Adaptado de "GeneXpert Dx System Manual del operador", Cepheid, 2016, www.cepheid.com.

Para garantizar el correcto procedimiento y resultado confiable, el sistema cuenta con dos controles integrados. El Control de verificación de la sonda (PCC, QC1 y QC2), que se realiza por medio de sensores y tiene como función el chequeo antes del inicio de la primera y segunda reacción del PCR, en donde se mide la señal de fluorescencia de las sondas, control de la rehidratación de las perlas liofilizadas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de la sonda y la estabilidad del fluorocromo; el PCC aprueba si se cumplen los criterios de aceptación asignados de lo contrario la prueba tendrá como resultado error. El control del proceso de muestra (SPC), consiste en esporas no infecciosas liofilizadas para controlar el procesamiento adecuado de las bacterias diana, controla la presencia de inhibidores en la reacción de PCR y también actúa como un control positivo interno; el SPC debe ser positivo en una muestra negativa y puede ser positivo o negativo en una muestra positiva, si el SPC no es detectado en una muestra negativa la prueba será inválida. Los controles integrados conforman conforma el algoritmo que tiene el software para interpretar un resultado tal como se muestra en la figura 8 según la configuración del sistema (anexo E).

Figura 8

Algoritmo para la interpretación de resultados del ensayo Xpert MTB/RIF.



Nota. Adaptado de "The New GeneXpert System", Cepheid, www.cepheid.com.

2.4. Transferencia tecnológica

El INS tiene a su cargo la transferencia tecnológica e implementación de nuevas tecnologías según Decreto Legislativo N° 1168, y en el marco de la descentralización transfiere e implementa tecnologías de métodos estandarizados y validados que garanticen un servicio confiable y oportuno para los casos de Tuberculosis en el EESS. El Laboratorio de Referencia Nacional de Micobacterias (LRNM) del Centro Nacional de Salud Pública (CNSP) del INS, tiene como una de sus funciones conducir y fortalecer el sistema de vigilancia de los laboratorios que realizan diagnóstico de Tuberculosis; mediante la transferencia de métodos que se vienen recomendando a nivel internacional.

En este sentido, el LRNM conjuntamente con la DPCTB se implementó el método de ensayo "Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina" a 30 laboratorios de los EESS a nivel nacional (tabla 1) enmarcado en el proyecto nacional "Mejorar la respuesta nacional contra la tuberculosis en grupos prioritarios (PPL, TB-MDR y TB-VIH) y fortalecer el sistema comunitario" subvencionado por el fondo mundial, con la finalidad de fortalecer la capacidad y competencias del laboratorio en el diagnóstico de la tuberculosis, logrando así la confiabilidad en los resultados, la satisfacción del usuario y la generación de información epidemiológica confiable. La trasferencia o implementación tecnológica consta de dos etapas, planificación y ejecución, y cada etapa cuenta con diferentes actividades.

Tabla 1

Establecimientos de salud transferidos entre los años 2018 y 2019.

REGIÓN	Nº	ESTABLECIMIENTO DE SALUD	CAPACITACIÓN	IMPLEMENTACIÓN	MONITOREO	SUPERVISIÓN
DIRIS LIMA SUR	1	Laboratorio de Referencia de la DIRIS Lima Sur	23 - 29 Oct. 2019	29 Oct. - 04 Nov. 2019	Nov. 2019	02 Dic. 2019
	2	Hospital Maria Auxiliadora	05 - 09 Dic. 2019	09 - 10 Dic. 2019	Dic. 2019	30 Dic. 2019
	3	Hospital de Emergencias de Villa el Salvador	23 - 24 Ago. 2018	20 - 21 Feb. 2019	Feb. - Mar. 2019	02 Mar. 2019
DIRIS LIMA NORTE	4	Hospital Cayetano Heredia	03 - 04 Set. 2018	20 - 21 Jun. 2019	Jun. - Jul. 2019	24 Jul. 2019
	5	Hospital Carlos Lanfranco La Hoz	23 - 24 Ago. 2018	07 - 08 Mar. 2019	Feb. - Mar. 2019	12 Abr. 2019
	6	Centro Materno Infantil Tahuantinsuyo bajo	23 - 24 Ago. 2018	07 - 08 Mar. 2019	Mar. - Abr. 2019	17 Abr. 2019
	7	Hospital Nacional Sergio E. Bernales	23 - 24 Ago. 2018	12 - 13 Mar. 2019	Feb. - Mar. 2019	27 Mar. 2019
DIRIS LIMA CENTRO	8	Centro de Salud Max Arias Schereiber	03 - 04 Set. 2018	19 - 20 Mar. 2019	Feb. - Mar. 2019	17 Abr. 2019
	9	Hospital Nacional Arzobispo Loayza	03 - 04 Set. 2018	28 - 01 Mar. 2019	Feb. - Mar. 2019	20 Mar. 2019
	10	Hospital San Juan de Lurigancho	20 - 22 Jun. 2018	02 - 03 Oct. 2019	Feb. - Mar. 2019	14 Mar. 2019
	11	Establecimiento Penitenciario Lurigancho	20 - 22 Jun. 2018	31 - 01 Feb. 2019	Feb. - Mar. 2019	15 Mar. 2019
	12	Hospital Santa Rosa	03 - 04 Set. 2018	06 - 07 Mar. 2019	Feb. - Mar. 2019	25 Mar. 2019
DIRIS LIMA ESTE	13	Laboratorio de Referencia de la DIRIS Lima Este	02 - 03 Oct. 2019	04 - 17 Oct. 2019	Oct. - Nov. 2019	20 Nov. 2019
	14	Hospital Nacional Hipólito Unanue	03 - 04 Set. 2018	13 - 16 Dic. 2019	Dic. 2019	18 Dic. 2019
CALLAO	15	Laboratorio de Referencia Regional DIRESA Callao	20 - 22 Jun. 2018	10 - 14 Oct. 2019	Oct. 2019	06 Nov. 2019
	16	Hospital de Ventanilla	11 - 12 Set. 2018	04 - 05 Mar. 2019	Feb. - Mar. 2019	08 Abr. 2019
	17	Establecimiento Penitenciario Callao	20 - 22 Jun. 2018	14 - 15 Feb. 2019	Feb. - Mar. 2019	15 Mar. 2019
LIMA PROVINCIAS	18	Establecimiento Penitenciario Huaral	20 - 22 Jun. 2018	18 - 19 Dic. 2019	Feb. - Mar. 2019	22 Mar. 2019
	19	Hospital Regional de Huacho	11 - 12 Set. 2018	11 - 12 Dic. 2019	Feb. - Mar. 2019	04 Abr. 2019
ICA	20	Hospital Regional de Ica	20 - 22 Jun. 2018	27 - 28 Nov. 2019	Feb. - Mar. 2019	15 Mar. 2019
	21	Hospital San José de Chincha	11 - 12 Set. 2018	29 Nov. 2019	Feb. - Mar. 2019	21 Mar. 2019
PIURA	22	Hospital de Apoyo II-2 de Sullana	04 - 05 Oct. 2018	06 - 07 Mar. 2019	Feb. - Mar. 2019	04 Abr. 2019
	23	Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2 Piura	04 - 05 Oct. 2018	04 - 05 Mar. 2019	Feb. - Mar. 2019	05 Abr. 2019
LA LIBERTAD	24	Laboratorio Refrencial Regional La Libertad	20 - 22 Jun. 2018	14 - 15 Nov. 2019	Feb. - Mar. 2019	28 Mar. 2019
	25	Hospital Regional Docente de Trujillo	04 - 05 Oct. 2018	04 - 05 Mar. 2019	Feb. - Mar. 2019	29 Mar. 2019
SAN MARTIN	26	Laboratorio Referencial de Salud Pública y Entomología Médica de San Martín	04 - 05 Oct. 2018	04 - 05 Mar. 2019	Feb. - Mar. 2019	05 Abr. 2019
LORETO	27	Centro de Salud San Lorenzo	04 - 05 Oct. 2018	27 - 28 Feb. 2019	Feb. - Mar. 2019	09 Mar. 2019
	28	Laboratorio de Salud Pública de Loreto	20 - 22 Jun. 2018	05 - 06 Dic. 2019	Feb. - Mar. 2019	28 Mar. 2019
UCAYALI	29	Hospital Regional de Pucallpa	04 - 05 Oct. 2018	21 - 22 Nov. 2019	Feb. - Mar. 2019	04 Abr. 2019
AMAZONAS	30	Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública Bagua	04 - 05 Oct. 2018	26 - 27 Feb. 2019	Feb. - Mar. 2019	29 Mar. 2019

Nota. Se cuenta con 17 hospitales, 07 laboratorios referenciales, 03 establecimientos penitenciarios, 02 centros de salud y un centro materno infantil implementado con el método de ensayo "Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina".

2.4.1. Etapa de planificación

2.4.1.1. Elaboración del Método de ensayo. Consiste en realizar un documento guía para los procedimientos que se realizarán con el ensayo en condiciones e instalaciones del LRNM, para lo cual se busca evidencia científica y se sigue las recomendaciones de fábrica y del manual de usuario. Obteniendo como resultado el MET-CNSP-141 "Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina".

2.4.1.2. Verificación del método de ensayo

A. Muestra de esputo. Esta actividad se realiza para verificar la reproducibilidad del ensayo en las condiciones y con las muestras del LRNM y comprobar la sensibilidad y especificidad de dicho ensayo. Para tal fin se utilizó dos grupos de muestras; el primer grupo consistió de 100 muestras de esputo de pacientes sintomáticos respiratorios que no hayan iniciado tratamiento antituberculoso dentro de los últimos 60 días, con la finalidad de verificar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la detección del CMTB utilizando como estándar de referencia el cultivo líquido por el método Bactec MGIT 960, el cual incluye la identificación de MTB por detección de antígeno MPT64-Inmunocromatografía para asegurar que la cepa que estamos trabajando sea del CMTB. El segundo grupo consistió de 100 muestras de esputo con baciloscopía positiva de pacientes con alto riesgo de enfermedad multidrogoresistente, incluyendo a aquellos que fueron sometidos a

tratamiento previo, aquellos con tuberculosis pulmonar que fallaron al tratamiento y aquellos pacientes TB positivo de un contacto TB-MDR con la finalidad de verificar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la detección de resistencia a la RIF utilizando como estándar de referencia a la prueba de susceptibilidad por el método Bactec MGIT 960 (SIRE).

En cuanto al diagnóstico de Mycobacterium tuberculosis, el ensayo cumple con los criterios de aceptación para la verificación, sensibilidad (100%), especificidad (100%), valor predictivo positivo (100%) y valor predictivo negativo (100%). Para la detección de la resistencia a la RIF, el ensayo cumple con el criterio de aceptación para la verificación en sensibilidad (100%), especificidad (98%), valor predictivo positivo (98%) y valor predictivo negativo (100%) (Tabla 2). En la detección de resistencia a la RIF, los resultados mostraron cuatro discordancias en las muestras procesadas donde se detectaron resistencia a RIF por el método GeneXpert, pero no presentaron resistencia a esta droga por el método Bactec 960 (SIRE). Para definir el resultado de estas cuatro muestras que presentaron discordancia se utilizaron dos metodologías para buscar mutaciones en el gen *rpoβ* que alberga más del 95% de todas las mutaciones a la RIF. El método de secuenciamiento Illumina confirmó la presencia de una mutación en el gen *rpoβ* (D516Y y L511P) en dos muestras; y de aquellas dos muestras que no se obtuvo un ADN compatible con el método de secuenciamiento o por no tener ADN disponible; se utilizó el ensayo de sonda lineal (Genotype MTBDRplus) obteniendo como resultado que en una muestra se confirma la presencia de una mutación en el segmento del gen de interés con la sonda WT3 (codón 514/515), sin embargo en la cuarta muestra no se encontró mutación en el segmento del gen *rpoβ* en consecuencia se obtuvo una especificidad de 98%.

Tabla 2

Resultado de la verificación con muestras de esputo

PARAMETROS ESTUDIADOS	DETECCIÓN DEL CMTB			RESISTENCIA A RIFAMPICINA		
	Resultados	Criterios de aceptación	Conclusión	Resultados	Criterios de aceptación	Conclusión
Sensibilidad	100%	≥ 88%	Cumple	100%	≥ 95	Cumple
Especificidad	100%	≥ 99%	Cumple	98%	≥ 98	Cumple
Valor predictivo positivo	100%	≥ 94%	Cumple	98%	≥ 90	Cumple
Valor predictivo negativo	100%	≥ 98%	Cumple	98%	≥ 98	Cumple

Nota. Se procesaron 200 muestras de esputo, 100 muestras con baciloscopia positiva de pacientes con sospecha de TB pulmonar y 100 muestras con baciloscopia positiva de pacientes con sospecha de TB-MDR. Los criterios de aceptación se formularon de acuerdo a los valores establecidos por la OMS en el manual "Xpert MTB/RIF implementation manual Technical and operational 'how-to': practical considerations".

B. Muestra diferente a esputo. En esta verificación, se incluyeron 50 muestras pulmonares (diferentes a esputo) y extrapulmonares de pacientes con sospecha de TB pulmonar o extrapulmonar que no hayan iniciado tratamiento antituberculosis dentro de los últimos 60 días. Se verificó la detección del CMTB del método de ensayo tomando como estándar de referencia al cultivo líquido por el método Bactec MGIT 960, el cual incluye la identificación de MTB por detección de antígeno MPT64-Inmunocromatografía para asegurar que la cepa que estamos trabajando sea del CMTB.

En la verificación se procesó diferentes tipos de muestras pulmonares (no esputo) y extrapulmonares que son las más comunes en los EESS como son, LCR, aspirados (gástrico, bronquial y traqueal), lavados (bronquial, alveolar y bronquio alveolar), líquidos (amniótico y bronquial), secreción de mama, ganglio cervical y diferentes biopsias (ganglionar, mamaria, pleural y pulmonar). Para el criterio de aceptación, se optó por usar una sensibilidad y especificidad promedio global debido a que todas las muestras procesadas cuentan con una sensibilidad y especificidad similar de 80 a 85%

de sensibilidad y 93 a 99% de especificidad, por tanto se tomó el valor medio entre el porcentaje superior y el porcentaje inferior obteniendo para la verificación 83% y 96% de sensibilidad y especificidad respectivamente. Según la OMS el líquido pleural tiene una baja sensibilidad (43.7%) por tanto no fue considerado en la sensibilidad global así como para la verificación asi como de otras muestras que no fueron consideradas en el proceso de verificación como heces, orina y sangre. El resultado obtenido para la detección del CMTB fue del cumplimiento de los criterios de aceptación con una sensibilidad de 84.62% y especificidad de 96.72% (Tabla 3).

Tabla 3

Resultado de la verificación con muestras pulmonares no esputo y muestras extrapulmonares.

PARAMETROS ESTUDIADOS	DETECCIÓN DEL CMTB		
	Resultados	**Criterios de aceptación**	**Conclusión**
Sensibilidad	84.62%	≥ 83%	Cumple
Especificidad	96.72%	≥ 96%	Cumple

Nota. Las diferentes de muestras entre sólidas y líquidas hicieron un total de 50 muestras. Los criterios de aceptación se tomaron del promedio de sensibilidad y especificidad de todas las muestras, de acuerdo a los valores establecidos por la OMS en el manual "Xpert MTB/RIF implementation manual Technical and operational ‘how-to’: practical considerations".

2.4.1.3. Criterios de inclusión de pacientes. El 18 de abril de 2018, el Comité de Expertos del Programa de Tuberculosis (COEX-TB), la DPCTB y el LRNM-INS acordaron los algoritmos a ser utilizados y la población que se beneficiaría con el diagnóstico de la TB mediante la multiplataforma GeneXpert tomando como base los algoritmos de “GLI model diagnostic algorithms”.

Para esta metodología se incluyó a toda persona con sospecha de TB y perteneciente a la población vulnerable, como es el caso de niños menores de 11 años, personas privadas de su libertad (PPL), personas viviendo con el virus del VIH (PVV), personas con diabetes mellitus, contactos TB-MDR; posteriormente se sumarian personal de salud y sospecha de TB extrapulmonar. Los algoritmos sirven para direccionar la ruta que seguirá la muestra después de obtener un resultado con dicha metodología y para lo cual se elaboraron dos: el algoritmo 01 es para un equipo GeneXpert que se encuentra en un establecimiento penitenciario (EP) como se muestra en el anexo F, y el algoritmo 02 es para un equipo GeneXpert que se encuentra en Centros de Salud, hospitales, laboratorios referenciales, etc. como se muestra en el anexo G.

2.4.1.4. Selección de los EESS. Para realizar la transferencia fue necesario seleccionar los establecimientos de manera preliminar y estimar la población que entrarían al diagnóstico con la nueva tecnología a implementarse. Esta actividad lo realizó una empresa consultora en coordinación con la DPCTB y el INS, donde se elaboró un documento técnico sustentando la selección de los establecimientos, de acuerdo a la epidemiologia, accesibilidad e infraestructura, y población estimada a la cual brindarían el servicio (Tabla 4).

Tabla 4

Estimaciones anuales para el diagnóstico de TB según consultoría.

REGIÓN	Nº	ESTABLECIMIENTO DE SALUD	PRUEBAS ESTIMADAS	
			2019	2020
DIRIS LIMA SUR	1	Laboratorio de Referencia de la DIRIS Lima Sur	1741	1858
	2	Hospital Maria Auxiliadora	2615	2822
	3	Hospital de Emergencias de Villa el Salvador	882	951
DIRIS LIMA NORTE	4	Hospital Cayetano Heredia	1457	1631
	5	Hospital Carlos Lanfranco La Hoz	1014	1072
	6	Centro Materno Infantil Tahuantinsuyo bajo	3115	3347
	7	Hospital Nacional Sergio E. Bernales	1430	1527
DIRIS LIMA CENTRO	8	Centro de Salud Max Arias Schereiber	1140	1176
	9	Hospital Nacional Arzobispo Loayza	1024	1086
	10	Hospital San Juan de Lurigancho	4728	4915
	11	Establecimiento Penitenciario Lurigancho	686	706
	12	Hospital Santa Rosa	614	511
DIRIS LIMA ESTE	13	Laboratorio de Referencia de la DIRIS Lima Este	1867	1592
	14	Hospital Nacional Hipólito Unanue	1003	1881
CALLAO	15	Laboratorio de Referencia Regional DIRESA Callao	961	999
	16	Hospital de Ventanilla	1535	1594
	17	Establecimiento Penitenciario Callao	212	217
LIMA PROVINCIAS	18	Establecimiento Penitenciario Huaral	165	168
	19	Hospital Regional de Huacho	2308	2432
ICA	20	Hospital Regional de Ica	1869	1953
	21	Hospital San José de Chincha	1073	1121
PIURA	22	Hospital de Apoyo II-2 de Sullana	787	836
	23	Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2 Piura	1595	1702
LA LIBERTAD	24	Laboratorio Refrencial Regional La Libertad	1586	1665
	25	Hospital Regional Docente de Trujillo	1372	1468
SAN MARTIN	26	Laboratorio Referencial de Salud Pública y Entomología Médica de San Martín	2414	2546
LORETO	27	Centro de Salud San Lorenzo	223	234
	28	Laboratorio de Salud Pública de Loreto	1213	1271
UCAYALI	29	Hospital Regional de Pucallpa	1701	1792
AMAZONAS	30	Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública Bagua	736	774

2.4.1.5. Diagnóstico situacional. Esta actividad se realizó mediante la entrevista directa con el personal responsable del laboratorio, verificación visual y llenado de la plantilla para el diagnóstico situacional (anexo H) con el fin de obtener información adecuada sobre infraestructura, equipamiento, insumos y recurso humano del EESS seleccionados a la cual se pretende realizar una trasferencia o implementación tecnológica.

2.4.1.6. Plan de transferencia tecnológica del método de ensayo. Se elaboró un plan de transferencia tecnológica en donde se detalla la metodología a implementarse, las actividades y evaluación que se realizara en cada una de las cuatro etapas (capacitación, implementación, monitoreo y supervisión), y el presupuesto de la implementación; con el fin de dar a conocer todos los procedimientos de la implementación al EESS receptor.

2.4.2. Etapa de Ejecución

2.4.2.1. Capacitación. Esta actividad estuvo a cargo del personal profesional del LRNM realizándose en las instalaciones del INS con una duración de dos días; se capacitó a dos personas (titular y alterno) asignadas para realizar la actividad del procesamiento de las pruebas por cada EESS.

A. Metodologia

i) **Teórico:** A través de presentaciones PPT, considerando las fases de pre analítica, analítica y pos analítica, con temas relacionados al fundamento del método de ensayo "Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina" y su importancia.

- Situación de la tuberculosis en el Perú
- Bioseguridad
- Toma y transporte de muestras de esputo.
- Sistema y procedimientos
- Interpretación de resultados
- Registro y emisión de resultados

- Solución de problemas
- Mantenimiento del equipo
- Guía Clínica
- Gestión de la calidad

ii) Práctico:

- **Pre analítica**
  - Aplicación de bioseguridad en el laboratorio.
  - Toma y transporte de muestras.

- **Analítica**
  - Manejo del equipo sistema molecular de menor complejidad.
  - Procedimientos sistema molecular de menor complejidad.
  - Interpretación de resultados.

- **Post analítica**
  - Registro y emisión de resultados
  - Mantenimiento del equipo

B. Criterios de Evaluación. Se siguió de acuerdo a la normativa PRA-CNSP 022 – INS. El personal capacitado deberá contar con una nota aprobatoria mayor o igual a 16 para ser considerado como apto para la siguiente etapa (Tabla 5).

Tabla 5

Criterios de evaluación

EVALUACIÓN	CRITERIOS DE CALIFICACIÓN	PUNTOS
A	Evaluación teórica	0 - 20
B	Evaluación práctica	0 - 20
C	Puntualidad, responsabilidad, iniciativa y proactividad	0 - 20

Nota. Promedio del personal capacitado: Nota final = A+B+C/3. Cuadro tomado de la normativa "Transferencia Tecnológica de Métodos de Ensayo de Laboratorios", INS, 2019, PRA-CNSP 022, 3ra ed.

C. Resultado de la Capacitación. Terminada esta etapa se elaboró un informe en la cual se detalla el desempeño del personal siguiendo los criterios de evaluación, tanto para el titular y alterno y de acuerdo a esta evaluación se concluyo si el EESS se encuentra apto para la siguiente etapa (Tabla 6).

Tabla 6

Resultados de la capacitación

GRUPO	FECHA	ESTABLECIMIENTO DE SALUD	CRITERIOS DE CALIFICACION					PROMEDIO
			Responsabilidad	Puntualidad	Iniciativa	Análisis	Examen	
I	20/06/2018 al 22/06/2018	Hospital San Juan de Lurigancho, Hospital Regional de Ica, Laboratorio Refrencial Regional La Libertad,Laboratorio de Salud Pública de Loreto, Laboratorio de Referencia Regional DIRESA Callao, EP Lurigancho, EP Huaral y EP Callao.	17	17	17	16.5	15.75	16.5
II	23/08/2018 al 24/08/2018	Hospital de Emergencia de Villa El Salvador, Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, Centro Materno Infantil Tahuantinsuyo bajo, Hospital Nacional Sergio E. Bernales y Hospital Cayetano Heredia.	17	17	17	16.3	16.4	16.7
III	03/09/2018 al 04/09/2018	Centro de Salud Max Arias Schereiber, Hospital Nacional Arzobispo Loayza , Hospital Nacional Hipólito Unanue y Hospital Santa Rosa.	17	17	16	17	17	17
IV	11/09/2018 al 12/09/2018	Hospital Regional de Huacho, Hospital de Ventanilla y Hospital San José de Chincha.	17	17	17	17	16	17
V	04/10/2018 al 05/10/2018	Hospital de Apoyo II-2 de Sullana, Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2 Piura , Hospital Regional Docente de Trujillo, Laboratorio Referencial de Salud Pública y Entomología Médica de San Martín, Centro de Salud San Lorenzo, Hospital Regional de Pucallpa y Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública Bagua.	17	17	17	17	15	17
VI	02/10/2019 al 09/12/2019	Laboratorio de Referencia de la DIRIS Lima este, Laboratorio de Referencia de la DIRIS Lima Sur y Hospital Maria Auxiliadora.	18	18	18	18	18	18
		PROMEDIO TOTAL	**17**	**17**	**17**	**17**	**16**	**17**

Nota. La capacitación se realizó en 6 grupos; los primeros 5 grupos se realizaron en las instalaciones del INS el 2018 y el último grupo se realizó el 2019 en los laboratorios de cada establecimiento de salud.

2.4.2.2. Implementación. Esta actividad fue coordinada y realizada en las instalaciones del laboratorio receptor y con una duración de cuatro días por EESS. Esta etapa consiste en una capacitación *in situ* con la finalidad de realizar la capacitación en condiciones del laboratorio receptor.

A. Metodología.

i) **Coordinación**: Se realizó una reunión de coordinación y presentación del esquema de implementación del método al personal del Laboratorio y personal del área de recepción de muestras.

ii) **Capacitación Técnica:** Esta actividad está a cargo del experto técnico de la empresa proveedora del equipo (GeneXpert); consiste en la instalación, calibración del equipo, así como una capacitación en el manejo de la misma.

iii) **Ejecución del método:** Esta actividad lo realizó el personal del LRNM; consiste en la selección de muestras y la ejecución del método de ensayo MET-CNSP-141 "Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina" teniendo en cuenta las siguientes fases.

- Bioseguridad: Protección personal, vías de desplazamiento del personal en el laboratorio, ubicación y funcionamiento de equipos, almacenamiento de muestras, insumos, reactivos.

- Manejo de muestras: Características físicas, manipulación y conservación.
- Mesa de trabajo: Distribución de muestras biológicas, materiales e insumos y manual o protocolo de trabajo.
- Ejecución del método: control de funcionamiento de equipos, materiales, insumos y reactivos, tratamiento de muestras (si aplica), cumplimiento de los procesos y tiempos en el desarrollo del método, lectura e interpretación de resultados, llenado de resultados en los protocolos de trabajo.
- Eliminación de residuos sólidos y biológicos.
- Manejo del sistema NETLAB.
- Establecer la periodicidad y numero de muestras para la etapa de monitoreo.

B. Resultado de Implementación. Al final de esta etapa se elaboró un informe en donde se especifica el desempeño y la realización adecuada del método de ensayo por parte del personal capacitado y si el laboratorio receptor se encuentra apto para la siguiente etapa.

2.4.2.3. Monitoreo. Esta actividad se realizó con la evaluación de muestras procesadas por el personal del laboratorio receptor.

A. Metodología

- El procedimiento se llevó a cabo según lo aprendido en las etapas anteriores siguiendo las fases pre analítica, analítica y post analítica.

- El laboratorio receptor seleccionó 15 muestras de esputo de su rutina que tenían como mínimo 4.5 mL de volumen para el monitoreo.
- El laboratorio receptor utilizo 1 mL de cada muestra para su proceso con el método de ensayo en implementación.
- 1.5 mL de cada muestra de esputo sin procesar fue depositado en un criovial de 1.8 mL y enviado al LRNM del INS conjuntamente con los reportes de resultados de la mismas para la evaluación de concordancia que consiste en el proceso de cada muestra con la misma plataforma con el personal del laboratorio proveedor.
- El volumen remanente de cada muestra se utilizó para los procesos de rutina de cada laboratorio.

B. Resultado del Monitoreo. Al final de esta etapa se elaboró un informe en donde se detalla el nivel de concordancia para diagnóstico de MTB y resistencia a RIF. Para que la concordancia entre los resultados del laboratorio proveedor y el receptor sea considerada aceptable, debe ser $\geq$ 90% (Tabla 6).

Tabla 7

Resultado del monitoreo

REGION	Nº	ESTABLECIMIENTO DE SALUD	N° DE MUESTRAS PROCESADAS	N° MUESTRAS CONCORDANTES	% DE CONCORDANCIA
DIRIS LIMA SUR	1	Laboratorio de Referencia de la DIRIS Lima Sur	15	15	100
	2	Hospital Maria Auxiliadora	15	15	100
	3	Hospital de Emergencias de Villa el Salvador	15	15	100
DIRIS LIMA NORTE	4	Hospital Cayetano Heredia	15	14	93
	5	Hospital Carlos Lanfranco La Hoz	15	15	100
	6	Centro Materno Infantil Tahuantinsuyo bajo	15	14	93
	7	Hospital Nacional Sergio E. Bernales	15	15	100
	8	Centro de Salud Max Arias Schereiber	15	15	100
DIRIS LIMA CENTRO	9	Hospital Nacional Arzobispo Loayza	15	14	93
	10	Hospital San Juan de Lurigancho	15	14	93
	11	Establecimiento Penitenciario Lurigancho	15	14	93
	12	Hospital Santa Rosa	15	15	100
DIRIS LIMA ESTE	13	Laboratorio de Referencia de la DIRIS Lima Este	15	15	100
	14	Hospital Nacional Hipólito Unanue	15	15	100
CALLAO	15	Laboratorio de Referencia Regional DIRESA Callao	15	15	100
	16	Hospital de Ventanilla	15	15	100
	17	Establecimiento Penitenciario Callao	15	14	93
LIMA PROVINCIAS	18	Establecimiento Penitenciario Huaral	15	15	100
	19	Hospital de Huacho	15	15	100
ICA	20	Hospital Regional de Ica	15	14	93
	21	Hospital San José de Chincha	15	15	100
PIURA	22	Hospital de Apoyo II-2 de Sullana	15	15	100
	23	Hospital de la Amistad Peru Corea Santa Rosa II-2 Piura	15	15	100
LA LIBERTAD	24	Laboratorio Refrencial Regional La Libertad	15	15	100
	25	Hospital Regional Docente de Trujillo	15	15	100
SAN MARTIN	26	Laboratorio Referencial de Salud Pública y Entomología Médica de San Martín	15	15	100
LORETO	27	Centro de Salud San Lorenzo	15	15	100
	28	Laboratorio de Salud Pública de Loreto	15	14	93
UCAYALI	29	Hospital Regional de Pucallpa	15	15	100
AMAZONAS	30	Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública Bagua	15	15	100

Nota. Todos los establecimientos de salud obtuvieron una concordancia satisfactoria, mayor al 90% de los cuales mas del 70% de los EESS obtuvieron una concordancia del 100% con respecto a los procesado por el laboratorio proveedor (INS).

2.4.2.4. Supervisión. Esta actividad se realizó con la finalidad de fortalecer la capacidad resolutiva y asegurar la calidad del método de ensayo mediante la verificación de registros y acciones técnica-administrativas.

A. Metodología. Para la verificación de registros se aplicó una plantilla de verificación (anexo I) en la cual se supervisó:

i) Pre-analítica:

- Manual de procedimientos del método de ensayo y manual de bioseguridad.
- Instructivos de trabajo.
- Registro de temperatura de la refrigeradora de muestras.
- Libro de registro de muestras y las solicitudes de los exámenes de laboratorio.
- Registro de uso de insumos y materiales.
- Registro de fechas de apertura de reactivos.

ii) Analítica:

- Verificación del desarrollo del método de ensayo, según los procedimientos establecidos para el método de ensayo.
- Verificación del manejo correcto del equipo GeneXpert.
- Registro de uso del equipo.
- Manejo adecuado del equipo.

iii)Post-analítica:

- Registro de los resultados obtenidos.
- Registro de los datos del paciente y de la muestra, así como del resultado en una base virtual.
- Registro de mantenimiento diario, mensual y anual del equipo.

B. Resultado de la supervisión. Al final de esta etapa se elaboró un informe en donde se especifica el cumplimiento del ≥ 90% de la lista de verificación para ser considerada como la culminación de la transferencia de manera satisfactoria. Así mismo, se elaboró un informe final de la implementación para conocimiento y sostenibilidad del método de ensayo transferido y dando las recomendaciones necesarias para asegurar la continuidad de la metodología.

2.5. Situación actual de la metodología.

Se cuenta con 30 EESS implementados en nueve regiones del país, 14 en Lima metropolitana, 3 en el Callao, 2 en Lima provincias, 2 en Ica, 2 en Piura, 2 en La Libertad, 2 en Loreto, 1 en San Martín, 1 en Ucayali y 1 en Amazonas, los cuales concluyeron satisfactoriamente la transferencia tecnológica; cada laboratorio cuenta con personal capacitado en la metodología así como en el reporte al sistema NetLab v2, insumos y materiales para el desarrollo de la metodología para un año, pasado el año o terminado los materiales, el EESS se hará cargo de la continuidad de los materiales o consumibles. Los cartuchos, que es el insumo más costoso, será provisto por el estado peruano de manera periódica y de acuerdo con la producción de cada EESS; el mantenimiento de los equipos será responsabilidad de los EESS en cuanto se acabe la garantía de las mismas.

Todos los laboratorios implementados vienen realizando el diagnostico de TB con el ensayo Xpert MTB/RIF y en la actualidad se encuentran en la etapa de monitoreo post implantación tecnológica.

2.6. Monitoreo de la transferencia tecnológica

Esta actividad se realiza para verificar el correcto uso del equipo, la utilización de insumos y materiales así como el desarrollo de la metodología según lo enseñado, todo esto tomando en cuenta la adaptación a los cambios que pueda sufrir el laboratorio, como es el caso de cambio de responsables del método, falla en equipos claves del proceso (equipo GeneXpert, cabina de bioseguridad biológica clase II tipo A2, autoclave y centrífuga de tubos refrigerada), desabastecimiento de materiales complementarios (guantes de nitrilo, pipetas de trasferencia descartables de 3 mL y tubos cónicos descartables de 15 mL) e inconvenientes en el transporte de muestras; de la misma manera se verifica el cumplimiento del cronograma de manteniendo de todos los equipos involucrados en el diagnóstico con el sistema multiplataforma GeneXpert.

Toda aquella actividad o cambio relacionada con el laboratorio se verá reflejado en el diagnóstico y/o reporte de resultados; por lo cual, el monitoreo es de suma importancia para prevenir y tomar acciones ya sea en el desabastecimiento de insumos, sobre abastecimiento o paralización del diagnóstico con el método implementado.

2.6.1. Indicadores

Los indicadores son puntos de referencia con la cual podemos medir el nivel de progreso y evolución de la metodología a través del tiempo (tabla 7), estos puntos de referencia nos ayuda para comparar y analizar el manejo del equipo, reporte de resultados y el manejo de insumos para realizar acciones preventivas y/o correctivas según el caso (figura 9). Además con esta información podemos calcular la producción promedio

mensual, producción general y eficiencia y saldo de cartuchos con la que cuenta cada uno de los EESS.

Esta información se obtiene mensualmente de los EESS mediante una plantilla que se elaboró para dicho fin, con la cual también podemos calcular la productividad y eficiencia (anexo J).

Tabla 8

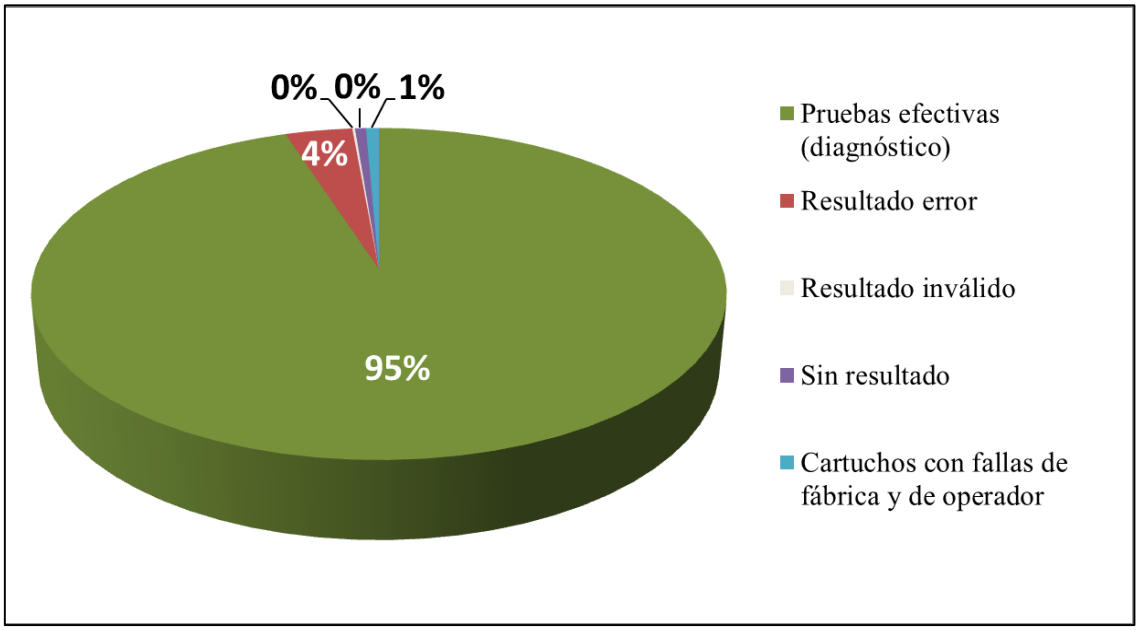
Indicadores

INDICADOR	OBJETIVO
Número y porcentaje de resultados MTB detectado con resistencia a R no detectada	Prevalencia de fármacorresistencia en la población.
Número y porcentaje de resultados MTB detectado con resistencia a R detectada	Prevalencia de fármacorresistencia en la población
Número y porcentaje de resultados MTB detectado con resistencia a R indeterminada	Prevalencia de fármacorresistencia en la población
Número y porcentaje de resultados MTB no detectado	Prevalencia de fármacorresistencia en la población
Número y porcentaje de muestras con resultado error	< 3%
Número y porcentaje de muestras con resultado inválido	< 1%
Número y porcentaje de muestras sin resultado	< 1%
Tiempo de respuesta	2 - 24 horas

Nota. Se enumera los indicadores recomendados para las pruebas Xpert MTB/RIF, las cuales deben recopilarse y analizarse mensualmente. Traducido de "Practical Guide to TB Laboratory Strengthening", Global Laboratory Initiative, 2017, http://stoptb.org/wg/gli/gat.asp.

Figura 9

Resultados del ensayo xpert mtb/rif de los 30 EESS



Nota. Desde el inicio de la implementación hasta el 31 de marzo de 2020 los EESS utilizarón un total de 9, 778 cartuchos, de los cuales 9,286 (95%) cartuchos fueron pruebas efectivas y 492 (5%) cartuchos no tuvieron un resultado de diagnóstico. Este 5% se genera por diferentes motivos, fallas en el equipo, fallas en el cartucho, un mal proceso de la muestra, mala manipulación del cartucho, inhibidores de PCR en la muestra, etc. Un 4 % de errores, siendo este porcentaje mayor al recomendado, en las pruebas se debio a la falla de los módulos, principalmente por fluctuación del fluído eléctrico y por elevada temperatura ambiental (> 25°C), en consecuencia se cambiaron los módulos averiados, se reemplazó los UPS por otro de mayor capacidad y se instalaron aire acondicionados para mantener una temperatura ambiental de 22 a 25°C.

2.6.2. Productividad y Eficiencia

La productividad es la medida del servicio producido con respecto a la población estimada por la consultoría para cada EESS**,** este valor nos da a conocer la cantidad de pacientes diagnosticados del total de pacientes estimados. La eficiencia es cuanta de la capacidad del equipo se utiliza para el diagnóstico, este cálculo se realiza tomando en cuenta la cantidad de módulos que tiene el equipo, seis días a la semana y seis horas de

trabajo por día. Este valor nos sirve para analizar qué tanto de la capacidad del equipo se está utilizando para el diagnóstico (tabla 06).

$$\text{Producción} = \frac{\text{N° de pruebas realizadas por el EESS}}{\text{N° de pruebas estimadas según consultoria}} \times 100$$

$$\text{Eficiencia} = \frac{\text{N° de pruebas realizadas por el EESS}}{\text{N° de pruebas que se puede realizar en el equipo}} \times 100$$

Estos cálculos se realizan de manera trimestral a partir de la plantilla de los indicadores.

Tabla 9

Análisis de la productividad, eficiencia y saldo de cartuchos del primer trimestre de 2020

ESTABLECIMIENTO DE SALUD	SEGÚN CONSULTORIA		DATOS DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD					
	N° DE PRUEBAS ESTIMADAS ANUAL 2020	N° DE PRUEBAS ESTIMADAS 1er TRIMESTRE 2020	N° DE PRUEBAS REALIZADAS 1er TRIMESTRE 2020	PRODUCCION PROMEDIO MENSUAL	PRODUCTIVIDAD	EFICIENCIA	SALDO DE CARTUCHOS	FECHA DE VCTO
Laboratorio DIRIS Lima Sur	1858	465	143	48	31%	21%	817	Dic. 2020
Hospital Maria Auxiliadora	2822	706	373	124	53%	55%	1232	Dic. 2020
Hospital de Emergencias de Villa el Salvador	951	238	67	22	28%	10%	243	Dic. 2020
Hospital Cayetano Heredia	1631	408	351	117	86%	52%	230	Dic. 2020
Hospital Carlos Lanfranco La Hoz	1072	268	39	13	15%	12%	316	Dic. 2020
Centro Materno Infantil Tahuantinsuyo bajo	3347	837	192	64	23%	28%	620	Dic. 2020
Hospital Sergio E. Bernales	1527	382	245	82	64%	36%	163	Dic. 2020
Centro de Salud Max Arias Schereiber	1176	294	236	79	80%	35%	214	Dic. 2020
Hospital Arzobispo Loayza	1086	272	94	31	35%	14%	223	Dic. 2020
Hospital San Juan de Lurigancho	4915	1229	268	89	22%	20%	1260	Dic. 2020
Establecimiento Penitenciario Lurigancho	706	177	…..	…..	…..	……	…..	Dic. 2020
Hospital Santa Rosa	511	128	20	7	16%	3%	263	Dic. 2020
Laboratorio DIRIS Lima Este	2809	702	35	12	5%	5%	1394	Dic. 2020
Hospital Nacional Hipólito Unanue	1881	470	245	82	52%	36%	726	Dic. 2020
Laboratorio de Referencia Regional DIRESA Callao	999	250	1046	349	419%	38%	2023	Dic. 2020
Hospital Ventanilla	1594	399	76	25	19%	22%	374	Dic. 2020
Establecimiento Penitenciario Callao	217	54	……	…..	…..	…..	….	….
Establecimiento Penitenciario Huaral	168	42	……	…..	…..	…..	….	…..
Hospital de Huacho	2432	608	79	26	13%	12%	347	Dic. 2020
Hospital Regional de Ica	1953	488	248	83	51%	36%	279	Dic. 2020
Hospital San José de Chincha	1121	280	251	84	90%	74%	73	Dic. 2020
Hospital de Apoyo II-2 de Sullana	836	209	57	19	27%	17%	129	Dic. 2020
Hospital de la Amistad Peru Corea Santa Rosa II-2 Piura	1702	426	57	19	13%	8%	390	Dic. 2020
Laboratorio Refrencial Regional La Libertad	1665	416	271	90	65%	40%	157	Dic. 2020
Hospital Regional Docente de Trujillo	1468	367	33	11	9%	5%	366	Dic. 2020
Laboratorio Referencial de Salud Publica de San Martín	2546	637	79	26	12%	12%	599	Dic. 2020
Centro de Salud San Lorenzo	234	59	4	1	7%	1%	64	Dic. 2020
Laboratorio de Salud Pública de Loreto	1271	318	77	26	24%	11%	258	Dic. 2020
Hospital Regional de Pucallpa	1792	448	225	75	50%	33%	283	Abr. Dic 2020
Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública Bagua	774	194	57	19	29%	17%	116	Dic. 2020

Nota. En el análisis podemos destacar lo siguiente: Nueve EESS tienen una productividad mayor al 50%, sin embargo, solo tres sobrepasan el 50% de efectividad; la diferencia radica en que la productividad toma como referencia el número de pacientes estimados en la región, y la eficiencia toma como referencia la capacidad de utilidad del equipo. También se encontró que tres EESS igual o inferior al 10% de productividad y seis tienen una eficiencia igual o menor al 10%. Teniendo en cuenta que es una multiplataforma, una productividad y eficiencia mayor al 50% es óptimo para la implementación de una metodología.

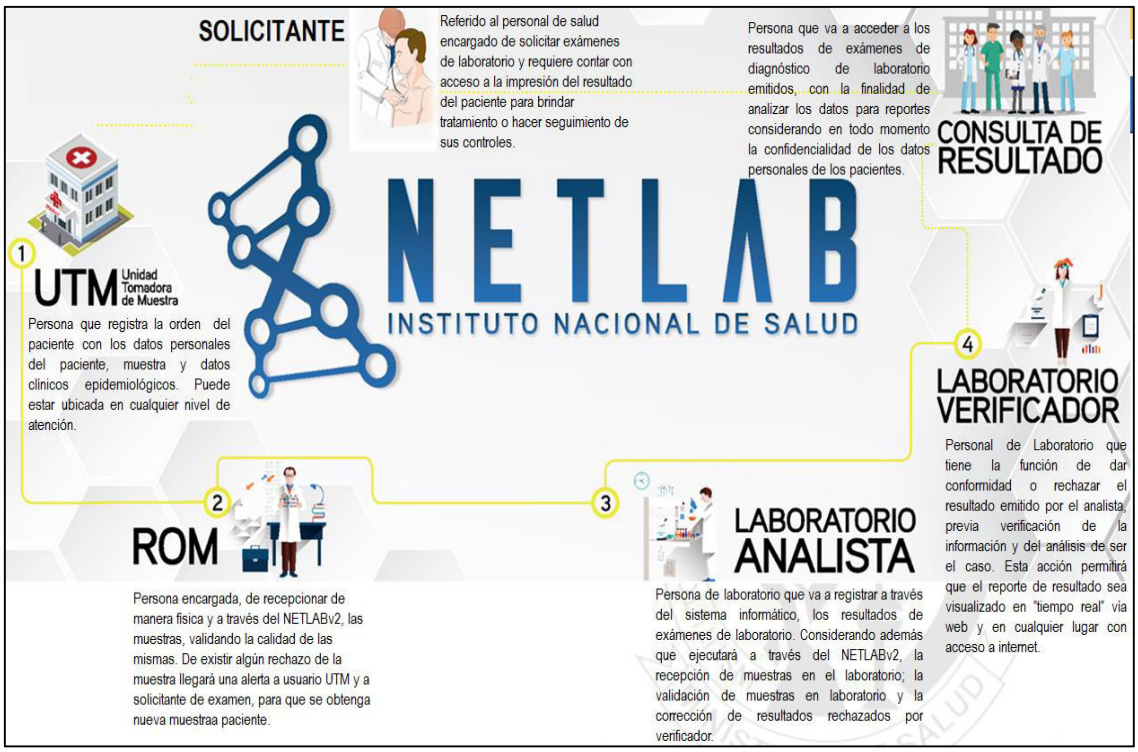
2.6.3. Verificación de reporte en el sistema NetLab

El NetLab v2 es un sistema de información de laboratorios con la finalidad de recoger, analizar, almacenar y gestionar información en tiempo real.

Dicho sistema cuenta con cuatro perfiles para la obtención de información, unidad tomadora de muestra (UTM), registro y obtención de muestra (ROM), Analista (reporte de resultado) y Verificador (verificación del resultado cargado) (fig. 06).

Figura 10

Estucturación del sistema NetLbab para el reporte de un resultado



Nota. Cortesía del Equipo de Sistema de información de Salud Pública (SISP-INS).

La verificación de los reportes se realiza de manera trimestral y es necesaria para verificar el tiempo de respuesta del EESS de un resultado desde la toma de muestra hasta la verificación de un resultado en el sistema NetLab (tabla 10).

Tabla 10

Análisis del reporte en el sistema NetLab V2

RENIPRESS	ESTABLECIMIENTO DE SALUD	ANÁLISIS							
		SOLICITUD DE ANÁLISIS	RECHAZO EN ROM	RECHAZO EN LABORATORIO	RESULTADO PENDIENTE	PENDIENTE DE VERIFICACIÓN	RESULTADO VERIFICADO	N° TOTAL PACIENTES	TIEMPO DE RESPUESTA EN DIAS
00001910	Hospital de Apoyo II-2 de Sullana	61	1	2	4	0	54	59	1 a 6
00002084	Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2 Piura	45	0	0	0	0	45	44	1
00003414	Hospital San José de Chincha	1	0	0	0	0	1	1	1
00005196	Hospital Regional Docente de Trujillo	9	0	0	0	0	9	9	1 a 2
00005617	Hospital San Juan de Lurigancho	164	4	3	4	0	153	156	1
00006207	Hospital Nacional Arzobispo Loayza	63	1	0	0	0	62	59	1
00006211	Hospital Santa Rosa	1	0	0	0	0	1	1	1
00007126	Hospital de Ventanilla	37	0	0	1	0	36	33	1
00007632	Hospital Carlos Lanfranco La Hoz	7	0	1	0	0	6	7	1
00007634	Hospital Nacional Sergio E. Bernales	70	0	0	5	5	60	68	1
00010249	Laboratorio Refrencial Regional La Libertad	55	0	1	4	0	49	53	1 a 4
00014094	Laboratorio Referencial de Salud Pública y Entomología Médica de San Martín	12	2	1	1	1	7	10	1 a 14
00014150	Hospital Regional de Ica	87	4	0	1	1	81	84	1

Nota. De los EESS que reportan en el sistema NetLab, tenemos que la gran mayoría verifican su resultado dentro de las 24 horas; sin embargo, cuatro laboratorios presentan rangos de días para la verificación de sus resultados y esto se debe en gran medida a la falta de personal para el cargado de datos al sistema, siendo el reporte físico la alternativa viable para estos laboratorios. Cortesía de SISP-INS.

2.6.4. Control externo de la calidad

El control de calidad se ejecuta a través de un programa de evaluación externa de la calidad estructurado bajo el procedimiento de evaluación externa de calidad según ISO17043 e ISO 15189. Esta actividad se realiza mediante el envío de paneles elaborados en el LRNM a partir de cepas de *Mycobacterium sp.* secuenciadas y tipificadas y con una concentración conocida. Estos paneles serán aplicados a los EESS que terminaron la

implementación de la nueva tecnología y se encuentran brindando el servicio al público con dicha metodología

Una vez al año los paneles son enviados a cada EESS, con la finalidad de evaluar la pericia del analista así como su interpretación de los resultados.

2.6.5. Visitas a los establecimientos

Por lo menos una vez al año se realizará una visita a los EESS con la finalidad de obtener información pertinente sobre la gestión de recursos, gestión de datos de la metodología y mantenimiento de los equipos claves, personal, transporte de muestras, retroalimentación del personal y verificación del uso de registros, para lo cual nos valemos de encuestas, cuestionarios y obtención de base de datos del equipo GeneXpert.

III. APORTES MAS DESTACABLES A LA INSTITUCIÓN

La implementación de nuevas tecnologías conlleva muchas etapas y fases en la cual están inmersos desde generación de documentos como son protocolos, guías e informes, hasta procesos en laboratorio tal como verificaciones y elaboración de paneles: así mismo, están otras actividades como capacitación de personal, visitas al establecimiento y monitoreo constante de la implementación; en consecuencia es necesario contar con personal exclusivo para realizar la implementación de manera adecuada y eficiente, cumpliendo con los plazos propuestos en el cronograma del plan de transferencia.

El ensayo Xpert MTB/RIF con la plataforma multifuncional tiene una gran capacidad de diagnosticar pacientes con TB y con una gran probabilidad de detectar TB-MDR en menos de 24 horas lo que en la mayoría de los casos tomaría por lo menos de dos meses a dos meses y medio, y al contar con equipos en EESS claves evitamos la demora en el transporte de estas muestras a un laboratorio con la capacidad de realizar procedimientos más complejos. Por tanto, un diagnóstico rápido y confiable es una gran herramienta para disminuir incidencia de TB en población vulnerable y el 6.3% de TB-MDR que viene siendo un gran problema de salud pública en nuestro país ya que va en aumento.

3.1. Actividades destacables

- Implementación del método de ensayo “Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina” a 30 EESS a nivel nacional.

- Monitoreo post implementación tecnológica a los 30 EESS transferido con el método de ensayo “Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina”.
- Elaboración de paneles de cepas inactivadas para el control de calidad externo del método de ensayo “Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina” para 30 EESS.
- Transferencia tecnológica del método de ensayo “Microscopia de fluorescencia usando ILED auramina para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes” a cinco EESS en Lima y Callao.
- Monitoreo post transferencia tecnológica a cinco EESS transferido con el método de ensayo “Microscopia de fluorescencia usando ILED auramina para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes”.
- Elaboración anual de paneles de baciloscopía para el control externo de la calidad para laboratorios referencia regional.

IV. CONCLUSIONES

a) El fácil manejo del equipo ayudó a la adaptación del ensayo en la rutina de cada laboratorio, así como el incremento de la capacidad diagnóstica que permitirá realizar una detección oportuna de la TB y TB-MDR. En el proceso de implementación se puso en evidencia diversas falencias que viene presentando la red de salud, la cual afecta en gran medida el rendimiento de los laboratorios y en consecuencia en el diagnóstico no solo con el ensayo Xpert MTB/RIF, afectadas también otras metodologías que maneja el EESS, que en su conjunto hace que la producción y eficiencia de la implementación a finales del mes de setiembre de 2019 no sobrepase el 8%; frente a esta situación se empezaron a tomar medidas correctivas obteniendo un incremento en productividad y eficiencia en diciembre de 2019 , ya para finales del primer trimestre de 2020 el 44% de los EESS presentaban una productividad mayor al 30%, de la misma marea el 37% de los EESS presentaban una eficiencia mayor al 30% tal como se muestra en el anexo K y L.

b) El trasporte de muestras es de suma importancia para un diagnóstico oportuno, ya sea para que las muestras lleguen a un EESS de acopio o un EESS que cuente con un equipo Genexpert, así como la referencia de las mismas para pruebas adicionales o de mayor complejidad por ejemplo pruebas de susceptibilidad de segunda línea; Sin embargo, existe un transporte ineficiente de muestras en gran parte de la red, tanto en Lima como en provincias; el transporte de muestras no es diaria, no cubre toda la jurisdicción y en algunos casos es ausente; esto genera que el diagnóstico no sea oportuno, lo que quita la oportunidad y se desaprovecha la rapidez de diagnóstico del ensayo Xpert MTB/RIF. Para solucionar este problema la DPCTB conjuntamente con el INS se encargan de reactivar y reestructurar el transporte así como la organización de un presupuesto para fortalecer dicha actividad.

c) La socialización de la prueba sobre los criterios de aceptación, criterios de rechazo, algoritmos, tipo de muestra y beneficios que trae la nueva tecnología implementada se ha realizado de manera continua, durante la implementación de la tecnología y post implementación; sin embargo, no ha tenido el impacto esperado sobre todo en EESS periféricos al laboratorio que tiene el equipo GeneXpert, siendo estos laboratorios periféricos los que solicitan una prueba de diagnóstico para TB; el desconocimiento de los algoritmos para la identificación de población vulnerable y selección de muestras es el inconveniente más común en estos EESS. Las medidas correctivas para dar solución a este impase fueron la organización de charlas informativas a nivel nacional de manera presencial y virtual, infografías y manuales tanto al personal de laboratorios como al personal solicitante (médico y enfermera) donde se trabajan conjuntamente la DPCTB y el INS.

d) El reporte de los resultados a través del sistema NetLab v2 tiene como una de sus principales características obtener un resultado en tiempo real, así como el monitoreo de las mismas, lo que hace de este sistema un instrumento de suma importancia para cualquier metodología para lo cual el EESS debe contar con un sistema de cómputo y acceso a internet. El INS realizó capacitaciones en los diferentes establecimientos cabeceras de red (laboratorios referenciales y hospitales regionales) y aquellos que cuenten con el ensayo implementado para que a su vez el personal capacitado realice la réplica a los demás establecimientos de su jurisdicción con la finalidad de obtener toda la red integrada al sistema; pero tanto en Lima como en provincias no se encuentra implementado los cuatro perfiles de manera adecuada, el UTM en centros de salud y hospitales debe ser asumido por la estrategia de prevención y control de la tuberculosis (PCT) de cada EESS en donde el personal está encargado de tomar la muestra y solicitar la prueba al laboratorio, sin embargo, esto no cumple lo que obliga

al personal del laboratorio asuma este perfil de manera parcial debido a la carga laboral, y si en caso lo asume en su totalidad limita la cantidad de pruebas a realizar por día o en su defecto el reporte es postergado, por lo que algunos EESS toman la decisión de asumir de manera parcial el reporte en el sistema NetLab y siendo el reporte físico (fichas bacteriológicas) o vía telefónica (mensajes de texto) el reporte de mayor frecuencia para los resultados. El reporte "físico" limita el seguimiento de la prueba así como de la epidemiologia del lugar, por tal motivo se viene realizando reuniones y capacitaciones a los PCT de cada establecimiento para que puedan asumir el perfil de UTM y de esta manera no sobrecargar a los laboratorios; adicional a esto, se viene trabajando en el INS en una interface, la cual tendría la función de cargar los resultados en tiempo real y de manera automática al sistema NetLab v2, ver anexo M.

e) En su gran mayoría y sobre todo en provincia el personal de laboratorio es multidisciplinario y/o rotante que no se abastece con todas las actividades propias del laboratorio o no cuenta con la experiencia para el manejo de todo el sistema multiplataforma implementado; para lo cual la recomendación del LRNM-INS es de mantener el personal y en caso de no darse el caso, comunicar al responsable de la transferencia para una capacitación al nuevo personal sobre la metodología y reporte de resultados.

f) La obtención de datos en los EP fue restringida debido a la seguridad con la que se maneja estos establecimientos (no cuenta con internet y no está permitido el ingreso de dispositivos de almacenaje de información) por la que no se cuenta con datos confiables que nos puedan garantizar un análisis real de los EP. Se realizó reuniones entre encargados de salud del Instituto Nacional Penitenciario (INPE), DPCTB e INS con la finalidad de tener acceso a data generada por los procesos con el equipo

GeneXpert la cual obtuvieron la aprobación del pedido, sin embargo la coyuntura pandémica postergó dicha actividad.

g) Del total de pruebas realizadas, el 95% fueron efectivas y al desglosar estos resultados obtenemos que 38 (0%) pruebas dieron como resultado MTB detectado con resistencia a RIF indeterminada, este resultado se debe a la alta sensibilidad del ensayo; Sin embargo, la poca cantidad de este tipo de resultados nos indica que no se estaría aprovechando la alta sensibilidad de la prueba y esto se debe a que los laboratorios referenciales recepcionan en su gran mayoría muestras con baciloscopía positiva, además de no estar captando poblaciones que por lo general tienen baja carga bacilar en esputo como es el caso de niños y PVV, además de pacientes con TB extrapulmonar, por otro lado es posible que el diagnostico se esté dando de manera tardía. El otro indicador con bajo número de procesos que nos llama la atención son las pruebas con resistencia a RIF detectada (3%), teniendo en cuenta que la TB-RR/TB-MDR está en un 6.3% en el país se esperaba encontrar un mayor porcentaje en TB resistente a RIF (TB-RR), teniendo como mayores aportantes de este tipo de resultados a los laboratorios referenciales y hospitales con mucha demanda de pacientes; lo cual nos indica que la población aportante con este tipo de TB podría concentrarse de manera importante en los pacientes con recaídas, abandonos y fracasos que son factores de riesgo para TB-MDR, para lo cual la DPCTB y el INS están evaluando ampliar los algoritmos a estas poblaciones, ver anexo N y Ñ.

h) A medida que se fueron realizando las acciones correctivas sobre los diferentes puntos, para el análisis del último trimestre de 2020 se pudo evidenciar un incremento del diagnóstico en los diferentes EESS lo cual nos indica que las acciones correctivas afectaron de manera positiva en la producción promedio mensual de cada

establecimiento, este mismo dato es utilizado para el abastecimiento de cartuchos del ensayo, ver anexo O.

V. RECOMENDACIONES

a) Para los ESS que ya cuentan con una metodología implementada, cumplir con los mantenimientos de los equipos relacionados con la metodología para mantener la continuidad del diagnóstico y la fiabilidad de los resultados, así como la capacitación constante del personal.

b) Continuar con el monitoreo para seguir de cerca la evolución de cada EESS para proveer futuros desabastecimientos o vencimiento de insumos, así como la paralización de la prueba por fallas en los equipos.

c) Mejorar y/o ajustar los algoritmos provistos para obtener mejores resultados en el diagnóstico de pacientes con TB-RR/TB-MDR siendo este un tema muy delicado en nuestro país.

d) Seguir acortando las brechas que se presentan por el propio sistema de salud del país, con el fin de mejorar una producción y tener mayor alcance a la población con esta metodología.

e) Es necesario contar con más equipos que brinden el diagnóstico mediante esta metodología debido a la facilidad de manejo, sensibilidad y rapidez de diagnóstico, además de estar más cerca al paciente por ser una prueba “portátil”.

f) Es importante tener en cuenta que estos equipos funcionan a manera de plataforma multifuncional lo cual podría ser implementado el diagnóstico o monitoreo de otras patologías y en consecuencia aumentar el rendimiento, producción y eficiencia del equipo.

VI. REFERENCIAS

Blakemore, R., Story, E., Helb, D., Kop, J., Banada, P., Owens, R., Chakravorty, S., Jones M. y Alland, D. (2010). Evaluation of the analytical performance of the xpert MTB/RIF assay. Journal of Clinical Microbiology, 48(7), 2495–2501. https://doi.org/10.1128/JCM.00128-10.

Boehme, CC., Nabeta, P., Hillemann, D., Nicol, MP., Shenai, S., Krapp, F., Allen, J., Tahirli, R., Blakemore, R., Rustomjee, R., Milovic, A., Jones, M., O'Brien, SM., Persing, DH., Ruesch-Gerdes, S., Gotuzzo, E., Rodrigues, C., Alland, D. y Perkins, MD. (2010). Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *The New England Journal of medicine*, *363*(11), 1005-1015. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907847.

Chakravorty, S., Kamal, M. y Sivaswami, J. (2005). Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by smear, culture, and PCR using universal sample Processing technology. *Journal of Clinical Microbiology*. *43*(9), 4357–4362. https://doi.org/10.1128/JCM.43.9.4357–4362.2005.

Campos, LC., Rocha, MVV., Willers, DMC. y Silva, DR. (2016). Characteristics of patients with smear-negative pulmonary tuberculosis (TB) in a region with high TB and HIV prevalence. *PLoS ONE*, *11*(1), 1-8. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147933.

Cepheid. (2016). *Manual del Operador del GeneXpert Dx System*. USA.

Cepheid. (2015). *Xpert MTB/RIF Assay*. https://www.cepheid.com/es/tests/Critical-Infectious-Diseases/Xpert-MTB-RIF

Correa, AG. (1997). Unique aspects of tuberculosis in the pediatric population. *Clinics Chest Medicine, 18*(1), 89-98. https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70358-0.

Eamranond, P. y Jaramillo, E. (2001). Tuberculosis in children: reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *5*(7), 594-603. PMID: 11467365.

Tortoli, E., Russo, C., Piersimoni, C., Mazzola, E., Dal Monte, P., Pascarella, M., Borroni, E., Mondo, A., Piana, F., Scarparo, C., Coltella, L., Lombardi, G. y Cirillo, D. (2012). Clinical Validation of xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*. *40*(2), 442-447. https://doi.org/10.1183/09031936.00176311.

Getahun, H., Harrington, M., O'Brien, R. y Nunn, P. (2007). Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*, *369*(9578), 2042-2049. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60284-0.

Global Laboratory Initiative. (2017). *GLI Practical Guide to TB Laboratory Strengthening*. http://stoptb.org/wg/gli/gat.asp.

Global Laboratorio Initiative. (2017). *GLI Model Diagnostic Algorithms*. http://stoptb.org/wg/gli/gat.asp.

Hain Lifescience. (2012). *Instructions for Use GenoType MTBDRplus. Ver 2.0*. https://www.hain-lifescience.de.

Instituto Nacional de Salud. (2018). *Acerca del INS, información general*. https://web.ins.gob.pe/es/acerca-del-ins/informacion-general/estructura-organica.

Instituto Nacional de Salud. (2019). *ITT-CNSP-536, Correcto llenado del formulario de solicitud de Acceso al módulo de diagnóstico del sistema de gestión de Información NetLab*. RD N° 272-2019-DG-CNSP/INS.

Lönnroth, K., Jaramillo, E., Williams, BG., Dye, C. y Raviglione, M. (2009). Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Social Science Medicine*, *68*(12), 2240-2246. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.03.041.

Instituto Nacional de Salud. (2018). *MET-CNSP-141, Amplificación automatizada del ácido nucleico en tiempo real para la detección simultánea de la tuberculosis y resistencia a la rifampicina.* RD N° 77-2018-DG-CNSP/INS.

Instituto Nacional de Salud. (2019). *PRA-CNSP-022, Transferencia Tecnológica de Métodos de Ensayo de Laboratorios*. RD N° 43-2019-DG-CNSP/INS.

Ministerio de Salud, dirección general de epidemiologia. (2016). *Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú 2015*. http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3446.pdf.

Organización Mundial de la Salud. (2013). *Manual de Bioseguridad en el Laboratorio de Tuberculosis*. https://apps.who.int/iris/handle/10665/92661.

Organización Panamericana de la salud. (2019). *Tuberculosis Drogorresistente en las Américas; 2019.* https://www.paho.org/es/documentos/hoja-informativa-tuberculosis-drogorresistente-americas-2019.

World health Organization. (2017). *Information Note, Considerations for adoption and use of multidisease testing devices in integrated laboratory networks.* https://www.who.int/tb/publications/2017/considerations_multidisease_testing_devices_2017/en/.

World health Organization. (2014). *Xpert MTB/RIF implementation manual Technical and operational 'how -to': practical considerations*. https://apps.who.int/iris/handle/10665/112469

World health Organization. (2013). *Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary TB in Adults and Children.* https://www.who.int/publications/i/item/9789241506335

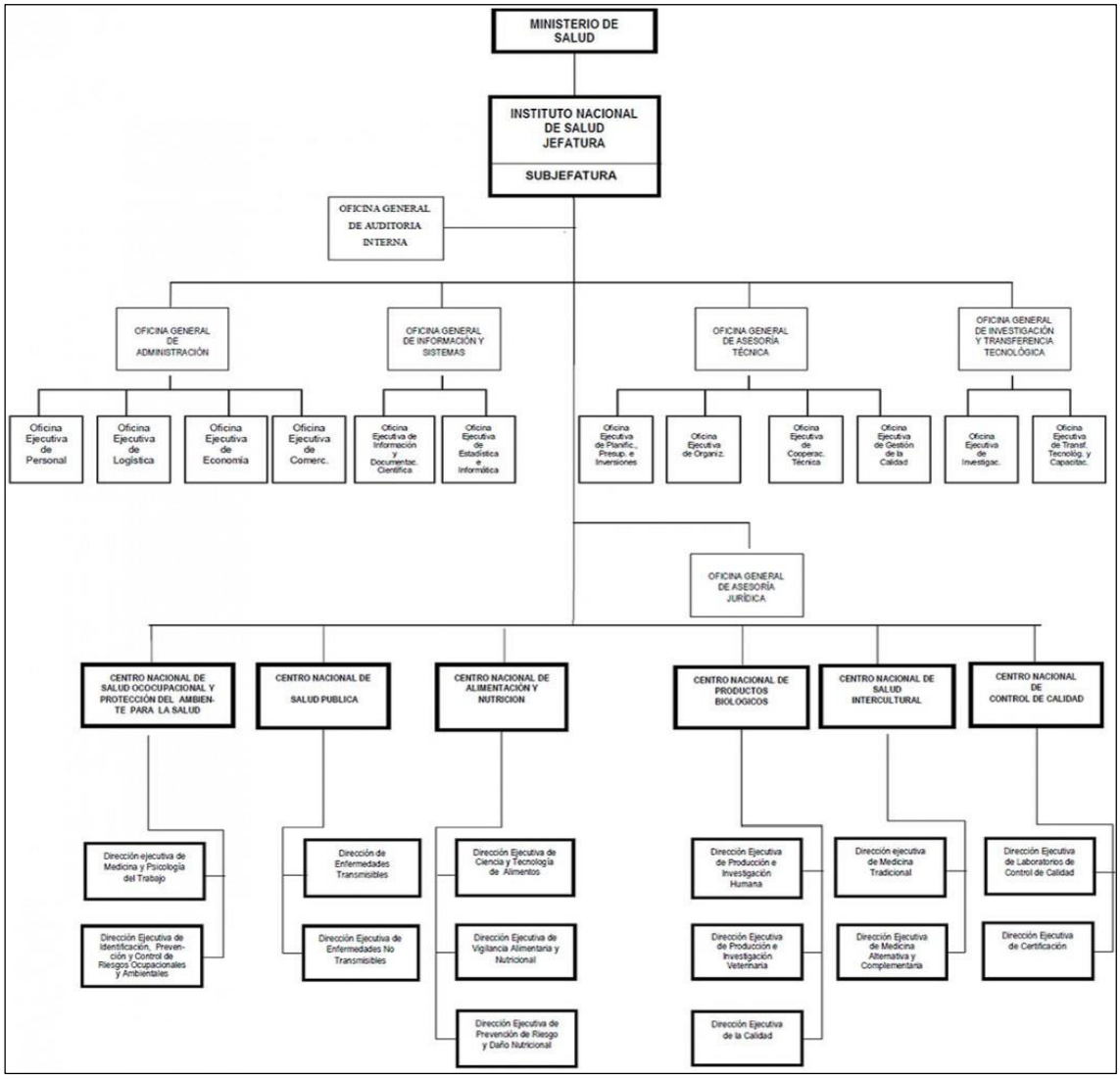
World health Organization. (2020). *Global Tuberculosis Report 2020*. https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131

World health Organization. (2006). *Tuberculosis facts.* https://www.who.int/tb/publications/2006/tb_factsheet_2006_1_en.pdf

VII. ANEXOS

Anexo A

Organigrama del Instituto Nacional de Salud



Nota. https://web.ins.gob.pe/es/acerca-del-ins/informacion-general/estructura-organica

Anexo B

Componentes del kit Xpert MTB/RIF

- Cartuchos con tubos de reacción integrados

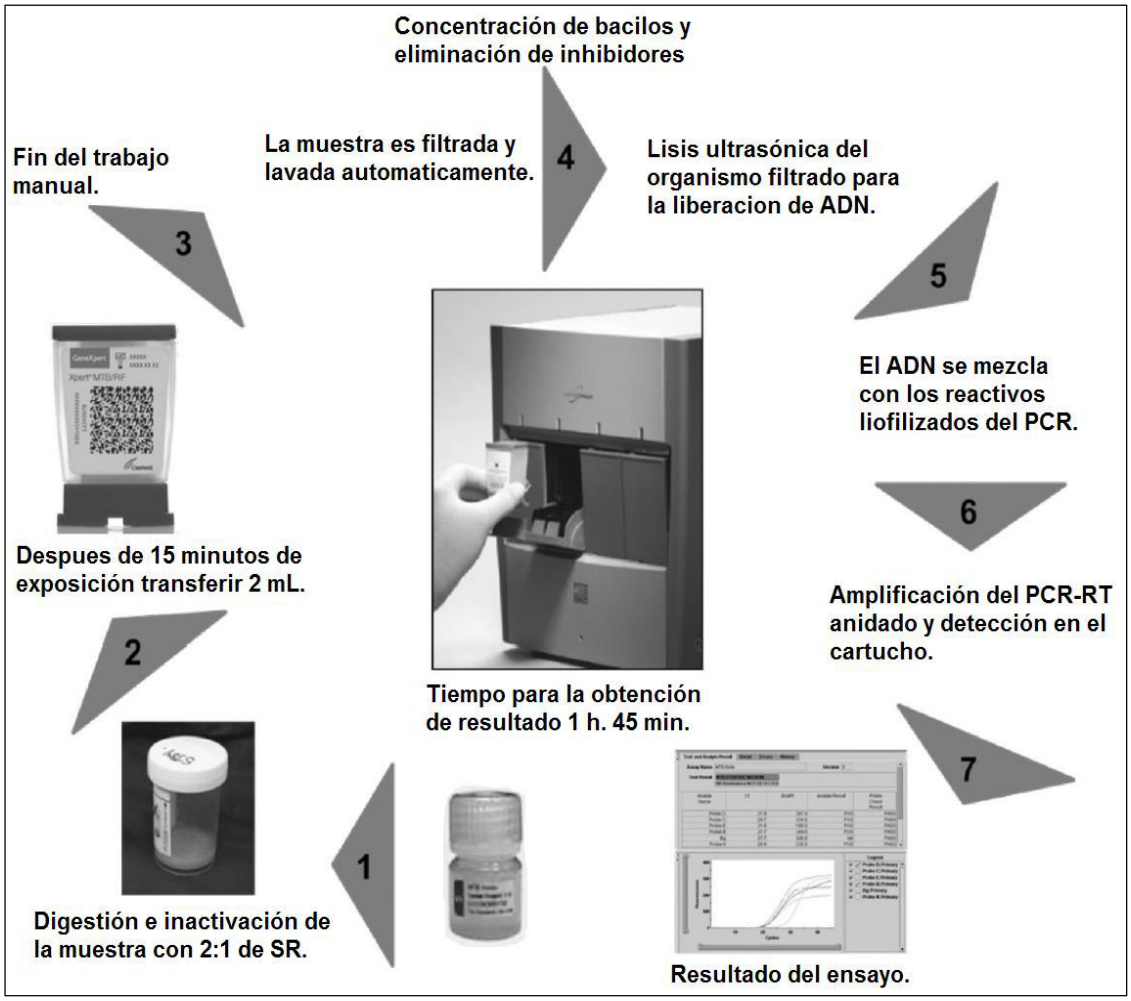
Cartucho de ensayo con tubos de reacción integrados	
PERLA 1 (liofilizada) • Polimerasa • dNTPs (desoxinucleótidos trifosfato) • Sonda • BSA (albúmina de suero bovino)	2 de cada uno por cartucho
PERLA 2 (liofilizada) • Cebadores • Sondas • BSA (albúmina de suero bovino)	2 de cada uno por cartucho
PERLA 3 (liofilizada) • Control de Procesamiento de Muestras (SPC) ~ 6.000 esporas no infecciosas de *B. globigii*	1 por cartucho
REACTIVO 1 • Buffer Tris • Tensioactivos • EDTA (ácido etilendiaminatetraacético)	4 mL por cartucho
REACTIVO 2 • Buffer Tris • Tensioactivos • EDTA (ácido etilendiaminatetraacético)	4 mL por cartucho

- **Reactivo para la muestra (SR):** 8 ml por botella, contiene Hidroxido de sodio (pH > 12.5) e isopropanol. El SR puede ser incoloro a amarillo a ámbar. El color puede intensificarse con el tiempo, pero no tiene ningún efecto en el rendimiento.
- **Pipetas de transferencias descartables:** Las pipetas de transferencia tienen una sola marca que indica el volumen mínimo de muestra necesaria para transferir al cartucho.
- **CD:** Información sobre el sistema GeneXpert e instructivo de uso

Nota. Traducido de "Xpert MTB/RIF Assay", Cepheid, 2015.

Anexo C

Flujograma del proceso del ensayo Xpert MTB/RIF



Nota. Traducido de "Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary TB in Adults and Children", WHO. 2013.

Anexo D

Interpretación de resultados

RESULTADO	INTERPRETACIÓN
MTB DETECTADO; Resistencia a rifampicina DETECTADO	La muestra contiene la secuencia objetivo para MTB: • Se ha detectado una mutación en el gen rpoB que está dentro del intervalo válido para delta Ct. • SPC: NA (no aplicable). La señal SPC no es requerida porque la amplificación de MTB puede competir con este control. • Control de la sonda (QC1 y QC2): APRUEBA. Todos los resultados de comprobación de la sonda son aceptables.
MTB DETECTADO; Resistencia a rifampicina NO DETECTADO	La muestra contiene la secuencia objetivo para MTB: • No se detecta ninguna mutación en el gen rpoB. • SPC: NA (no aplicable). La señal SPC no es requerida porque la amplificación de MTB puede competir con este control. • Control de la sonda (QC1 y QC2): APRUEBA. Todos los resultados de comprobación de la sonda son aceptables.
MTB DETECTADO; Resistencia a rifampicina INDETERMINADO	La muestra contiene la secuencia objetivo para MTB: • No se pudo determinar ninguna mutación en el gen rpoB debido a que la señal detectada fue insuficiente. • SPC: NA (no aplicable). la señal SPC no es requerida porque la amplificación de MTB puede competir con este control. • Control de la sonda (QC1 y QC2): APRUEBA. Todos los resultados de comprobación de la sonda son aceptables.
MTB No Detectado	La secuencia objetivo para MTB no fue detectado en la muestra. • SPC: APRUEBA. El SPC cumplió los criterios de aceptación. • Control de la sonda (QC1 y QC2): APRUEBA. Todos los resultados de comprobación de la sonda son aceptables.
INVÁLIDO	La presencia o ausencia de MTB no pudo ser determinado. El SPC no cumplió con los criterios de aceptación, la muestra no fue procesada correctamente o el PCR fue inhibido. Repetir la prueba. • MTB INVÁLIDO: La presencia o ausencia de ADN MTB no fue determinada. • SPC: NO APRUEBA. El resultado de la secuencia objetivo para MTB es negativo, y el Ct del SPC no está dentro del intervalo válido. • Control de la sonda: APRUEBA. Todos los resultados de comprobación de la sonda son aceptables.
ERROR	La presencia o ausencia de MTB no pudo ser determinado. Repetir la prueba. • MTB: SIN RESULTADO • SPC: SIN RESULTADO • Comprobación de la sonda (QC1 y QC2): APRUEBA / NO APRUEBA. La falla en la comprobación de la sonda puede ser el origen del error, pero pueden producirse otros errores, como la falla del componente del sistema, incluso si la comprobación de la sonda aprueba.
SIN RESULTADO	La presencia o ausencia de MTB no pudo ser determinado. Repetir la prueba. Un SIN RESULTADO indica que no se recolectaron suficientes datos. Por ejemplo, el operador detuvo la prueba cuando estaba en curso. • MTB: SIN RESULTADO • SPC: SIN RESULTADO • Comprobación de la sonda (QC1 y QC2): NA (no aplicable).

Nota. Traducido de “Xpert MTB/RIF Assay”, Cepheid, 2015.

Anexo E

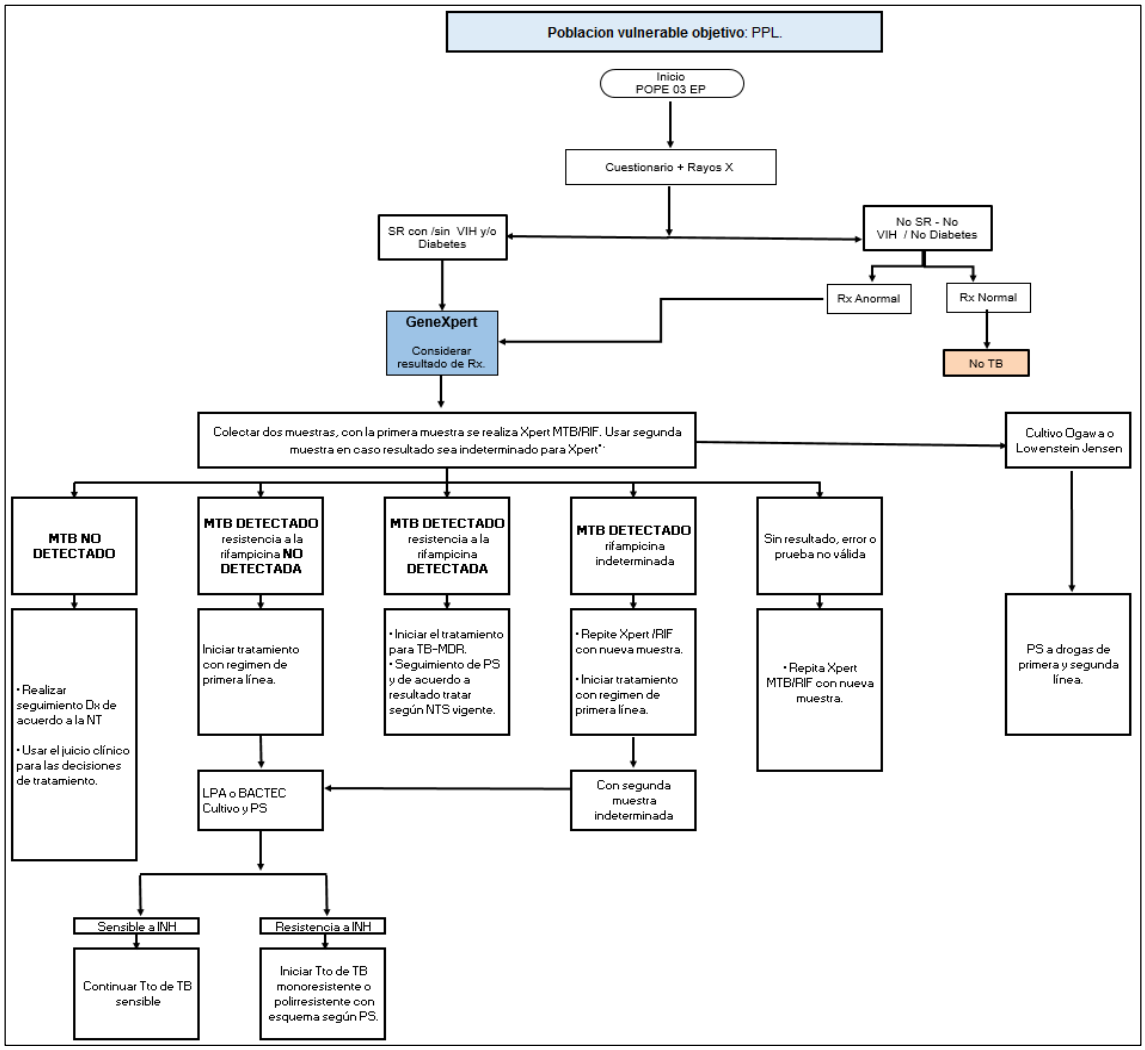
Configuración del ensayo

REPORTE	CONFIGURACIÓN
MTB DETECTADO	Es reportado cuando al menos dos sondas producen valores de Ct dentro del intervalo válido y un delta Ct min (La menor diferencia de Ct entre cualquier par de sondas) menos de 2,0.
RESISTENCIA A RIF NO DETECTADO	Es reportado si el delta Ct max (la diferencia de Ct entre la primera y la última sonda) es ≤4.0.
RESISTENCIA A RIF DETECTADO	Es reportado si el delta Ct max es is >4.0.
RESISTENCIA A RIF INDETERMINADO	Es reportado cuando se cumplen las dos condiciones siguientes: **1.** El valor de Ct de cualquier sonda excede el Ct máximo válido o no hay cruce de umbral es decir Ct = 0. **2.** El primer valor de rpoB Ct es mayor que: [(Ct máximo válido de la sonda en la condición 1) - (delta Ct max corte de 4,0)].
MTB NO DETECTADO	Se reporta cuando sólo hay una o ninguna sonda positiva.

Nota. Todas las configuraciones del ensayo se incluyen como cálculos automáticos en el protocolo Xpert MTB / RIF y no pueden ser modificadas por el usuario. Adaptado de “Xpert MTB/RIF Assay”, Cepheid, 2015.

Anexo F

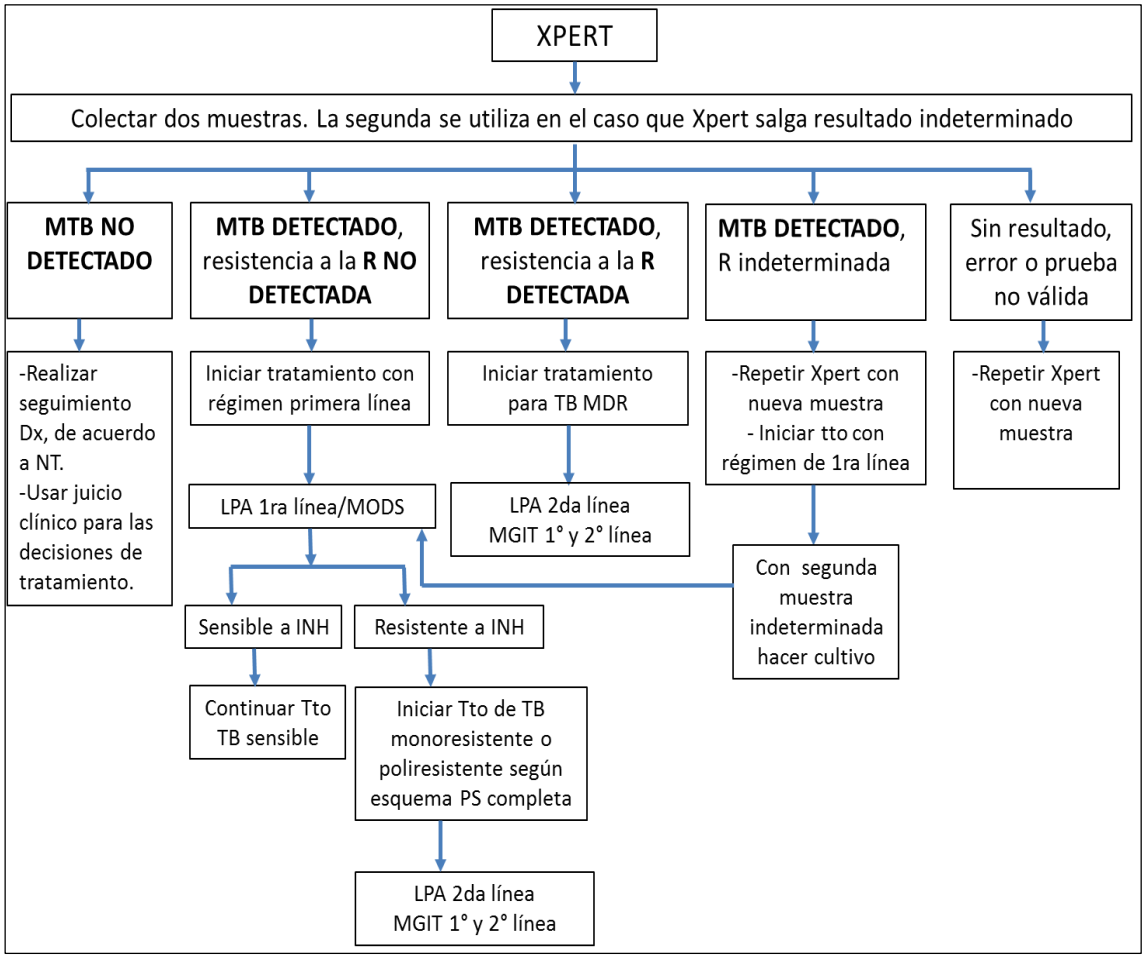
Algoritmo para tamizaje masivo radiológico con acceso y uso de GeneXpert como prueba rápida para la detección de MTB y resistencia a rifampicina



Nota. Cortesia del LRNM - INS.

Anexo G

Algoritmo para acceso y uso de Gene Xpert como prueba rápida para la detección de MTB y resistencia a rifampicina.



Nota. Las muestras "NO ESPUTO" (lavados bronco alveolares, biopsias, LCR, etc.) No necesariamente deben provenir de población vulnerable. Cortesia del LRNM - INS.

Anexo H

Plantilla para el diagnóstico situacional

MINSA	FICHA DE DIAGNÓSTICO SITUACIONAL PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA MULTIPLATAFORMA MOLECULAR		
DIRESA ( ) DISA ( ) GERESA ( ) DIRIS ( )	NOMBRE:		
Nombre del establecimiento de salud:			
DIRECCIÓN:			
a. Teléfono:	b. Anexo:	c. E-mail:	
Datos del responsable del laboratorio LR (nombre y apellido):			
a. Teléfono:	b. Anexo:	c. E-mail:	
d. Profesión:	N° de celular	e. Tiempo en el cargo:	
1. RECURSOS HUMANOS			
Responsables de la TT	**Titular VIH**	**Alterno VIH**	**Observaciones**
a. Nombre y apellido			
b. Profesión/ocupación			
c. Condición laboral			
d. Tiempo laborando en el servicio actual			
e. Actividades que realiza			
h. N° de DNI			
i. N° de celular			
j. Correo electrónico			
Responsables de la TT	**Titular TB**	**Alterno TB**	**Observaciones**
a. Nombre y apellido			
b. Profesión/ocupación			
c. Condición laboral			
d. Tiempo laborando en el servicio actual			
e. Actividades que realiza			
h. N° de DNI			
i. N° de celular			
j. Correo electrónico			

2. INFRAESTRUCTURA (necesario para el método, según la lista de requerimientos)			
Descripción	**SI**	**NO**	**Observaciones**
a. Cuenta con ambiente para la metodología			
b. Cuenta con registro de Temperatura Ambiental (rangos)			
c. Cuenta con ventilación adecuada del ambiente de trabajo			
d. Cuenta con flujo eléctrico estable y continuo			
e. Cuenta con pozo a tierra			
f. Cuenta con conexión eléctrica independiente			
g. Cuenta con área para instalación de equipo			
h. Cuenta con abastecimiento de agua permanente			
i. Cuenta con ventana para recepción de muestras			
j. Cuenta con área de recepcion de muestras			
k. Cuenta con área de tratamiento de la muestra			
l. Cuenta con área independiente de reporte de resultados			
m. Cuenta con área para el almacenaje de kits			
n. El establecimiento cuenta con almacen			
ñ. El almacen cuenta con registro de temperatura ambiental			
o. Seguridad			

3. EQUIPAMIENTO (necesario para el método, según la lista de requerimientos)				
Descripción	**SI**	**NO**	**ANTIGÜEDAD**	**Observaciones**
a. Cuenta con mesa de trabajo adecuada				*Ancho: 1.20 cm, Alto: 70, Profundidad: 60 cm*
b. Cuenta con el Sistema molecular de menor complejidad				
c. Cuenta con aire acondicionado en el área de trabajo				
d. Cuenta con aire acondicionado en el almacen				
e. Cuenta con agitador de tubos (tipo vortex)				
f. Cuenta con centrifuga de tubos (Tipo de rotor, cant. de tubos)				
g. Cuenta con refrigeradora				
h. Cuenta con congeladora				
i. Cuenta con mechero Bunsen				
j. Cuenta con autoclave				
k. Cuenta con Cabina de bioseguridad Biológica tipo II A2				
l. Cuenta con fuente de alimentación de corriente (UPS)				
m. Cuenta con estabilizador de voltaje				

4. INSUMOS/MATERIALES (necesarios para el método, según la lista de requerimientos)				
Descripción	**SI**	**NO**	**CANTIDAD**	**Observaciones**
a. Cuenta con guantes de nitrilo sin polvo				
b. Cuenta con tubos EDTA 6ml - VACUTAINER				
c. Cuenta con agujas Múltiple 21g - TRIFACETADA				
d. Cuenta con respirador N95				
e. Cuenta con mandiones descartables				
f. Cuenta con pipetas de transferencia estéril descartable 3 ml				
g. Cuenta con tubos de polipropileno descartable de 15 mL				
h. Cuenta con soporte para tubos de 15 mL				
i. Cuenta con cronómetro				
j. Cuenta con bolsas de bioseguridad				
k. Cuenta con alcohol de 70°				
l. Cuenta con lejía				
m. Cuenta con tachos para eliminación desechos				
n. Cuenta con crioviales de 2mL				
ñ. Cuenta con lentes de proteccion ocular				
o. Cuenta con tips de 1000 uL				
p. Cuenta con caja de criopreservación de para 81 crioviales				
q. Cuenta con marcadores permanentes				
r. Cuenta con papel toalla (limpieza de superficies)				

5. MANEJO DEL SISTEMA DE INFORMACIÓN (NETLAB)			
a. Computadora disponible:	Cantidad:	Ubicación:	
b. Características /Antiguedad:	c. Uso de Netlab SI( ) NO( ) Que tipo:		d. Código de barras (CB) : SI( ) NO( )
e. Cuenta con lectora de CB: SI( ) NO( )	f. Utiliza Otros programas para resultados:		g. Acesso a internet

6. PROCESOS QUE REALIZA EL LABORATORIO	
a. VIH	**b. TB**

7. FLUJO DE MUESTRAS			
a. TB		**b. VIH**	
Muestras		EESS da TARV: SI ( ) NO ( )	
N° de muestras de esputo recibidas el año anterior/ este año:		N° de pruebas de tamizaje de VIH por mes:	
N° de muestras extrapulmonares recibidas el año anterior / este año:		N° de ingresos nuevos por mes:	
Tipo de mx extpulm. mas comunes recibidas el año anterior/ este año:		N° de pruebas reactivas por mes:	
De no procesar muestras extrapulmonares a que EESS las refiere:		N° de pacientes con VIH que actualmente atiende:	
Pacientes		N° de pacientes referidos de los Hospitales a los EESS:	
Pacientes atendidos en el año anterior/ este año:		Obsevaciones:	
Conoce el tipo de pacientes atendidos (diabeticos, VIH +, concactos MDR, etc.):			
N° Pacientes nuevos:	N° Pac. con TB detectada:		
N° Pac. MDR detectados:	N° Pac. Sensibles detectado:		

8. CALIDAD EN EL LABORATORIO			
a. Instructivos de trabajo SI ( ) NO ( )	b. Material de referencia SI ( ) NO ( )	c. Insumos Almacenaje:	Inventario o Kardex:
d. Control de calidad Control de calidad Interno:		Control de calidad Externo:	
Observaciones:			

9. MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD			
a. Comité de Bioseguridad: SI ( ) NO ( )	b. Instructivos de trabajo SI ( ) NO ( )	c. Manual de bioseguridad SI ( ) NO ( )	d. EPP SI ( ) NO ( )
e. Capacitación SI ( ) NO ( )	Observaciones:		

10. ELIMINACIÓN DE DESECHOS CONTAMINADOS			
EN EL LABORATORIO		FUERA DEL LABORATORIO	
Muestra:		EMPRESA	SI ( ) NO ( )
Materiales del proceso (pipetas, etc.):		Nombre:	
Desinfectante que usa:		Otro:	

11. REPORTE DE RESULTADOS	
Tiempo de reporte:	Derivación de muestras positivas:
Observaciones:	

12. SISTEMA DE CONTROL DE INVENTARIO		
¿Cuenta con almacen o depósito?		
¿Quién abastece de insumos y reactivos?		
¿Cada cuánto tiempo se reabastece de insumos y reactivos? (PERIODO DE REABASTECIMIENTO)		
Registro de consumo de insumo y reactivos: SI ( ) NO ( )		Formato:

13. ¿CUENTA CON ESPECTROFOTOMETRO?
SI ( ) NO ( )

14. COMENTARIOS, SUGERENCIAS		
Responsable de la Supervisión		**Responsable del laboratorio del EESS**
(nombre y firma)		(nombre y firma)

14. RECOMENDACIÓN				
Apto para la siguiente etapa:	SI ( )		NO ( )	

Nota. Cortesia del LRNM - INS.

Anexo I

Plantilla para la verificación

PERÚ MINSA	MÉTODO DE ENSAYO "AMPLIFICACIÓN AUTOMATIZADA DEL ÁCIDO NUCLEICO EN TIEMPO REAL PARA LA DETECCIÓN SIMULTÁNEA DE LA TUBERCULOSIS Y RESISTENCIA A LA RIFAMPICINA"	
	LISTA DE VERIFICACIÓN DE LA ETAPA DE SUPERVISIÓN	

Personal del LRN respnsable:

Establecimiento de salud:

Operario:

REGISTROS DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD DE LOS RESULTADOS DE ENSAYO			
REGISTRO	**SI**	**NO**	**OBSERVACIONES**
¿El laboratorio cuenta con material de referencia de bioseguridad?			
¿El laboratorio cuenta con material de referencia (manuales) de la metodología?			
¿El laboratorio cuenta con instructivo de trabajo de la metodología?			
¿Cuenta con fichas tècnicas para la compra de insumos y reactivos referente al mètodo?			
¿Se tiene los algoritmos para la selección de muestras al alcance del operario?			
¿Existe una base virtual alterna de las muestras para GeneXpert?			
CUMPLE			
REGISTROS DE RESULTADOS DE MUESTRAS PROCESADAS			
REGISTRO	**SI**	**NO**	**OBSERVACIONES**
¿El laboratorio cuenta con un registro de muestras?			
CUMPLE			
REGISTROS DE MANTENIMIENTO Y VERIFICACIÒN DE EQUIPOS UTILIZADOS EN EL MÈTODO			
REGISTRO	**SI**	**NO**	**OBSERVACIONES**
¿Existe un registro de uso de equipo GeneXpert?			
¿Existe un registro de temperaturas de la refrigeradora usada para el GeneXpert?			
¿Existe un registro de mantenimiento diario, semanal y mesual del equipo GeneXpert?			
¿Existe un registro de mantenimiento anual de la refrigeradora?			
CUMPLE			
REGISTRO DE CONTROL DE CALIDAD DE INSUMOS UTILIZADOS PARA EL MÈTODO			
REGISTRO	**SI**	**NO**	**OBSERVACIONES**
¿Existe un registro de uso de cartuchos Xpert?			
¿Existe un registro de uso de materiales como pipetas de tranferencia y tubos conicos de 15 ml?			
CUMPLE			
BIOSEGURIDAD			
REGISTRO	**SI**	**NO**	**OBSERVACIONES**
¿Esta implementado el kit antiderrames?			
¿Existe un registro de ocurrencias?			
¿El laboratorio cuenta con bolsas de bioseguridad?			
¿El laboratorio cuenta con equipo de protección personal constante?			
CUMPLE			
PROCEDIMIENTO DE LA METODOLOGÌA			
PRE ANALÍTICA			
¿El personal usa el equipo de protección personal adecuado?			
¿Los ambientes o espacios estan predispuestos para el uso especifico?			
¿El personal limpia la mesa de trabajo?			
¿Existe un registro de temperatura del ambiente de trabajo?			
¿Existe un buen almacenamiento de insumos, reactivos y materiales?			
¿El personal toma en cuenta la fecha de apertura de insumos y/ reactivos?			
¿Existe un flujo de muestras predispuesto?			
¿Existe un buen almacenamiento y consevación de muestras?			
¿El personal realiza una buena distribución de la cantidad de muestras a procesar?			
¿Existe una correcta rotulación de las muestras?			
¿El personal verifica los datos del paciente con la muestra según ficha de solicitud?			
¿El personal evalua las muestras?			
¿El personal realiza una adecuada manipulación de las muestras?			
¿Existe una adecuada distribucion de materiales, muestras, etc. en la mesa de trabajo?			
ANALÍTICA			
¿El personal realiza una adecuada manipulación de las muestras en el proceso?			
¿El personal rotula adecuadamente los tubos cónicos?			
¿El personal respeta la proporcion establecida entre muestra y reactivo?			
¿El personal realiza una adecuada agitación en la inactivación de las muestras?			
¿El personal respeta el tiempo establecido para la metodología?			
¿El personal manipula correctamente los materiales utilizados en el proceso?			
¿El personal manipula correctamente el cartucho?			
¿El personal dispensa correctamente la muestra inactivada al cartucho?			
¿El personal hace uso adecuado del equipo?			
¿El personal toma en cuenta correctas medidas de bioseguridad durante el proceso?			
¿El personal realiza una adecuada interpretación y verificación de resultados?			
POST-ANALÍTICA			
¿El personal realiza un adecuado reporte de resultados?			
¿El personal realiza una adecuada eliminación de desechos biologicos?			
¿El personal realiza una adecuada eliminación de desechos contaminados?			
¿El personal limpia la mesa de trabajo, terminado el proceso?			
¿Existe una adecuada conservación y/o derivación de las muestras procesadas?			
CUMPLE			

Firma del evaluador CNSP/INS	**Firma del evaluado**	**Firma del director del laboratorio receptor**

FECHA:

Nota. Cortesia del LRNM - INS.

Anexo J

Plantilla para la colecta de información mensual de cada EESS

LABORATORIO DEL EESS

Titular:
Alterno:

2020

Total de cartuchos recibidos:	1855	Saldo a la Fecha:	1136	jueves	27/05/2021

Fecha_ Ingreso	Descripción del ensayo	Cantidad de cartuchos	Cartuchos transferidos a otros establecimientos	Lote del KIT (caja)	Fecha Vencimiento (caja)	Observaciones
20/09/2019	XPERT MTB/RIF	555	250	1000131298	31/05/2020	HACIA DIRESA CALLAO 10-3-20
20/09/2019	XPERT MTB/RIF	1300	0	1000140284	6/12/2020	

LABORATORIO DEL EESS — 2020 — jueves — 27/05/2021

Mes	Saldo de Cartuchos de inicio de mes	Cartuchos Utilizados (mes)	% de uso de cartucho	Nro de pruebas MTB detectado con RESISTENCIA A RIF NO DETECTADA	% MTB detectado con Resistencia a RIF no Detectada	Nro de pruebas MTB detectado con RESISTENCIA A RIF DETECTADA	% pruebas MTB detectado con RESISTENCIA A RIF DETECTADA	Nro de pruebas con MTB NO DETECTADO	% de pruebas con MTB NO DETECTADO	Nro de pruebas MTB detectados con RESISTENCIA A RIF INDETERMINADA	% pruebas MTB detectados con RESISTENCIA A RIF INDETERMINADA	Nro de pruebas con resultado ERROR	% pruebas con resultado ERROR	Nro de pruebas con resultado INVALIDO	% pruebas con resultado INVALIDO	Nro de pruebas SIN RESULTADO	% pruebas SIN RESULTADO	Cartuchos SIN UTILIZAR por caducidad o por fallas de fábrica	% Cartuchos sin usar por caducidad o por defectuoso	Defectos en el equipo GeneXpert, laptop o accesorio	
ENERO	1855	84	4%	3	4%	1	1%	74	88%	0	0%	6	7%	0	0%	0	0%	0	0%	Error frecuente: Módulo inoperativo: Cambio de módulo: Fecha de cambio:	Otro:
FEBRERO	1771	161	2%	4	2%	0	0%	143	89%	0	0%	14	9%	0	0%	0	0%	0	0%	Error frecuente: Módulo inoperativo: Cambio de módulo: Fecha de cambio:	Otro:
MARZO	1360	128	7%	9	7%	2	2%	110	86%	0	0%	7	5%	0	0%	0	0%	0	0%	Error frecuente: Módulo inoperativo: Cambio de módulo: Fecha de cambio:	Otro:
ABRIL	1232	9	11%	1	11%	0	0%	8	89%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	Error frecuente: Módulo inoperativo: Cambio de módulo: Fecha de cambio:	Otro:
MAYO	1223	39	8%	3	8%	0	0%	33	85%	0	0%	3	8%	0	0%	0	0%	0	0%	Error frecuente: Módulo inoperativo: Cambio de módulo: Fecha de cambio:	Otro:
JUNIO	1184	48	10%	5	10%	0	0%	39	81%	1	2%	3	6%	0	0%	0	0%	0	0%	Error frecuente: Módulo inoperativo: Cambio de módulo: Fecha de cambio:	Otro:
JULIO	1136	0																		Error frecuente: Módulo inoperativo: Cambio de módulo: Fecha de cambio:	Otro:
AGOSTO		0																		Error frecuente: Módulo inoperativo: Cambio de módulo: Fecha de cambio:	Otro:
SETIEMBRE		0																		Error frecuente: Módulo inoperativo: Cambio de módulo: Fecha de cambio:	Otro:
OCTUBRE		0																		Error frecuente: Módulo inoperativo: Cambio de módulo: Fecha de cambio:	Otro:
NOVIEMBRE		0																		Error frecuente: Módulo inoperativo: Cambio de módulo: Fecha de cambio:	Otro:
DICIEMBRE		0																		Error frecuente: Módulo inoperativo: Cambio de módulo: Fecha de cambio:	Otro:
TOTAL		469		25	5%	3	1%	407	87%	1	0%	33	7%	0	0%	0	0%	0	0%	Averías en total: Modulos cambiados:	

LABORATORIO DEL EESS

Solo para muestras con resultado de **MTB DETECTADO** con **RESISTENCIA DETECTADA**. — 2020 — jueves — 27/05/2021

N°	DNI del paciente	Código NetLab	Código de la muestra	Tipo de muestra	Sonda de resistencia	Observaciones
1	79336507	06133AAA075	06133AAADG	ESPUTO	E	POR CONTROL DE POSITIVO
2	45689035	CX460AABNY	CX460AAA755	ESPUTO PFBC		
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Nota. Cortesia del LRNM - INS.

Anexo K

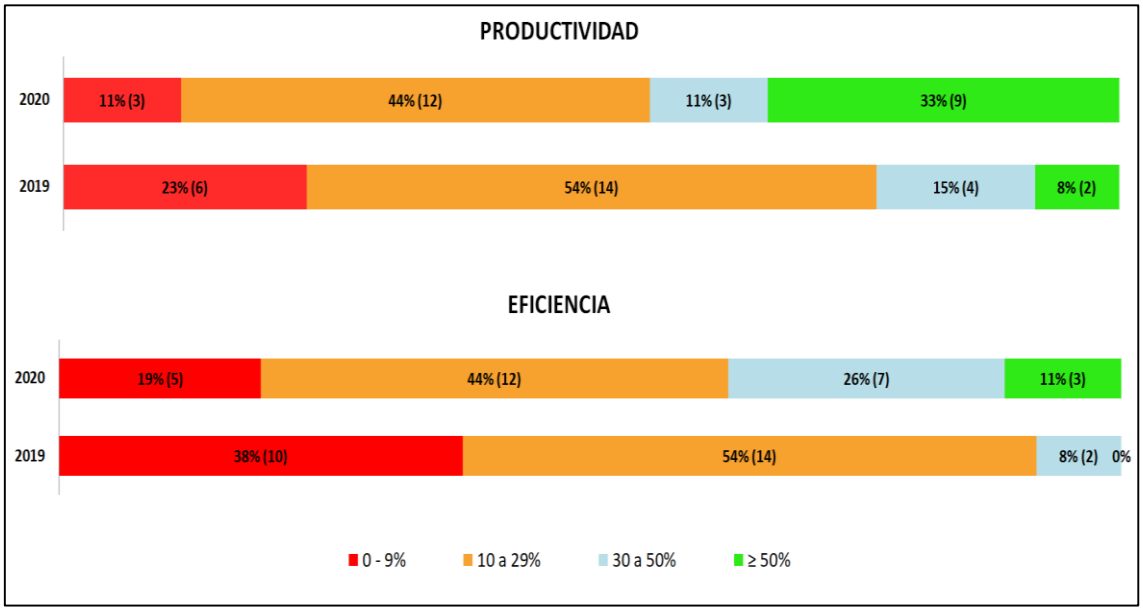
Productividad y eficiencia de los años 2019 y 2020

REGIÓN	Nº	ESTABLECIMIENTO DE SALUD	2019		2020	
			PRODUCTIVIDAD	EFICIENCIA	PRODUCTIVIDAD	EFICIENCIA
DIRIS LIMA SUR	1	Laboratorio de Referencia de la DIRIS Lima Sur	17%	11%	31%	21%
	2	Hospital Maria Auxiliadora	…..	…..	53%	55%
	3	Hospital de Emergencias de Villa el Salvador	21%	7%	28%	10%
DIRIS LIMA NORTE	4	Hospital Cayetano Heredia	47%	25%	86%	52%
	5	Hospital Carlos Lanfranco La Hoz	9%	7%	15%	12%
	6	Centro Materno Infantil Tahuantinsuyo bajo	9%	10%	23%	28%
	7	Hospital Nacional Sergio E. Bernales	23%	12%	64%	36%
DIRIS LIMA CENTRO	8	Centro de Salud Max Arias Schereiber	29%	12%	80%	35%
	9	Hospital Nacional Arzobispo Loayza	30%	11%	35%	14%
	10	Hospital San Juan de Lurigancho	13%	12%	22%	20%
	11	Establecimiento Penitenciario Lurigancho	…..	…..	…..	……
	12	Hospital Santa Rosa	8%	2%	16%	3%
DIRIS LIMA ESTE	13	Laboratorio de Referencia de la DIRIS Lima Este	18%	12%	5%	5%
	14	Hospital Nacional Hipólito Unanue	35%	13%	52%	36%
CALLAO	15	Laboratorio de Referencia Regional DIRESA Callao	404%	36%	419%	38%
	16	Hospital de Ventanilla	23%	26%	19%	22%
	17	Establecimiento Penitenciario Callao	…..	…..	…..	…..
LIMA PROVINCIAS	18	Establecimiento Penitenciario Huaral	…..	…..	…..	…..
	19	Hospital Regional de Huacho	2%	1%	13%	12%
ICA	20	Hospital Regional de Ica	42%	29%	51%	36%
	21	Hospital San José de Chincha	57%	45%	90%	74%
PIURA	22	Hospital de Apoyo II-2 de Sullana	22%	13%	27%	17%
	23	Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2 Piura	14%	8%	13%	8%
LA LIBERTAD	24	Laboratorio Refrencial Regional La Libertad	43%	25%	65%	40%
	25	Hospital Regional Docente de Trujillo	9%	4%	9%	5%
SAN MARTIN	26	Laboratorio Referencial de Salud Pública y Entomología Médica de San Martín	7%	6%	12%	12%
LORETO	27	Centro de Salud San Lorenzo	19%	2%	7%	1%
	28	Laboratorio de Salud Pública de Loreto	15%	7%	24%	11%
UCAYALI	29	Hospital Regional de Pucallpa	17%	11%	50%	33%
AMAZONAS	30	Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública Bagua	13%	7%	29%	17%

Nota. La productividad y eficiencia tuvo un incremento en el primer trimestre del 2020 con respecto a finales del 2019. Sin embargo, algunos EESS se mantuvieron en con porcentajes muy bajos como el Hospital Santa rosa que solo procesa las muestras del hospital y no acepta referencias de otros establecimientos, Hospital Regional Docente de Trujillo limitó el proceso por avería de la cabina de bioseguridad y el autoclave, y dos EESS que presentaron una disminución en ambos indicadores con respecto al 2019 como es el caso del Laboratorio de referencia de la DIRIS Lima Este por falta de personal en el proceso, Centro de Salud San Lorenzo tiene una población en su mayoría indígena amazónica que a inicio de año en su gran mayoría se encuentran en sus hogares lejos de la ciudad San Lorenzo.

Anexo L

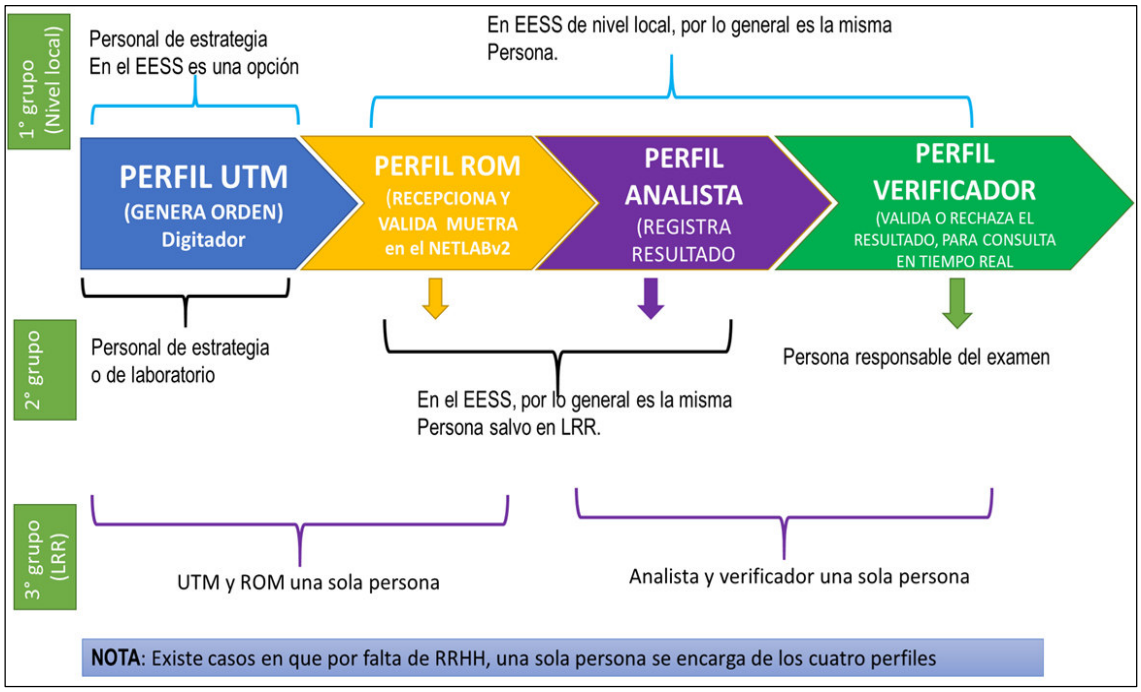
Evolución de la transferencia medida en productividad y eficiencia



Nota. A finales del 2019 más del 50% de los EESS tenían una productividad de 10% a 29%, para el primer trimestre del 2020 se ve un incremento significativo de los EESS que tienen una producción mayor al 50%. Un panorama similar se puede apreciar en la eficiencia, en donde el 2019 no se contaba con ningún establecimiento que cuente con una eficiencia mayor al 50%, sin embargo para el 2020 se incrementó los EESS que contaban con una eficiencia mayor al 30% y tres establecimientos superaban el 50%.

Anexo M

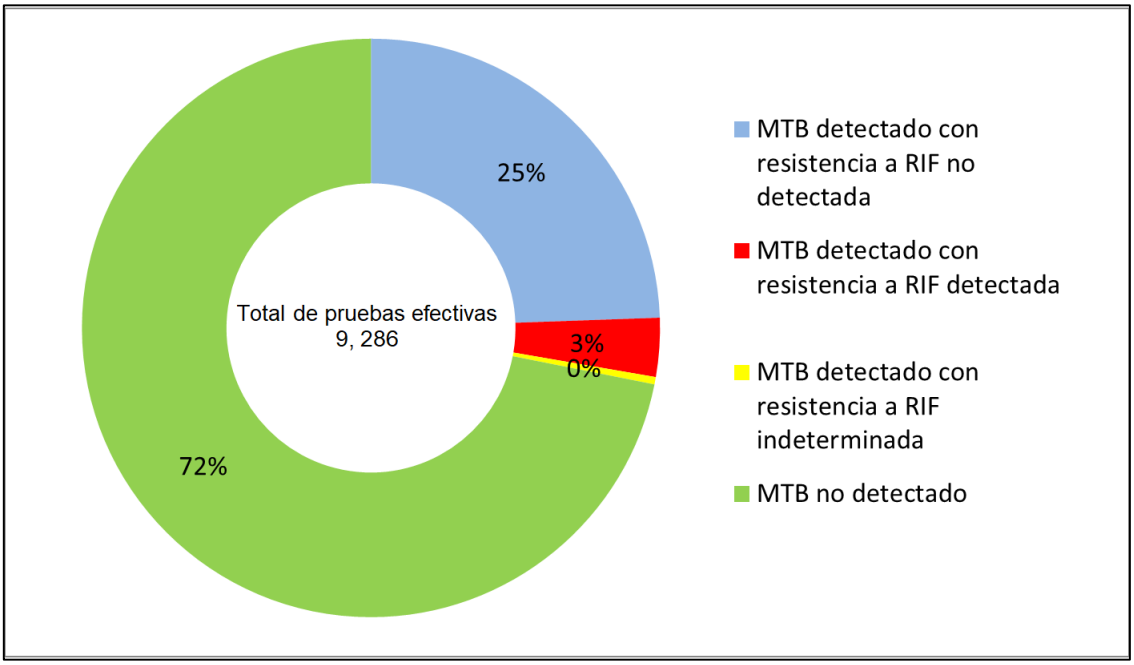
Conformación de los perfiles para los diferentes EESS



Nota. Figura cortesía del ESISP-INS.

Anexo N

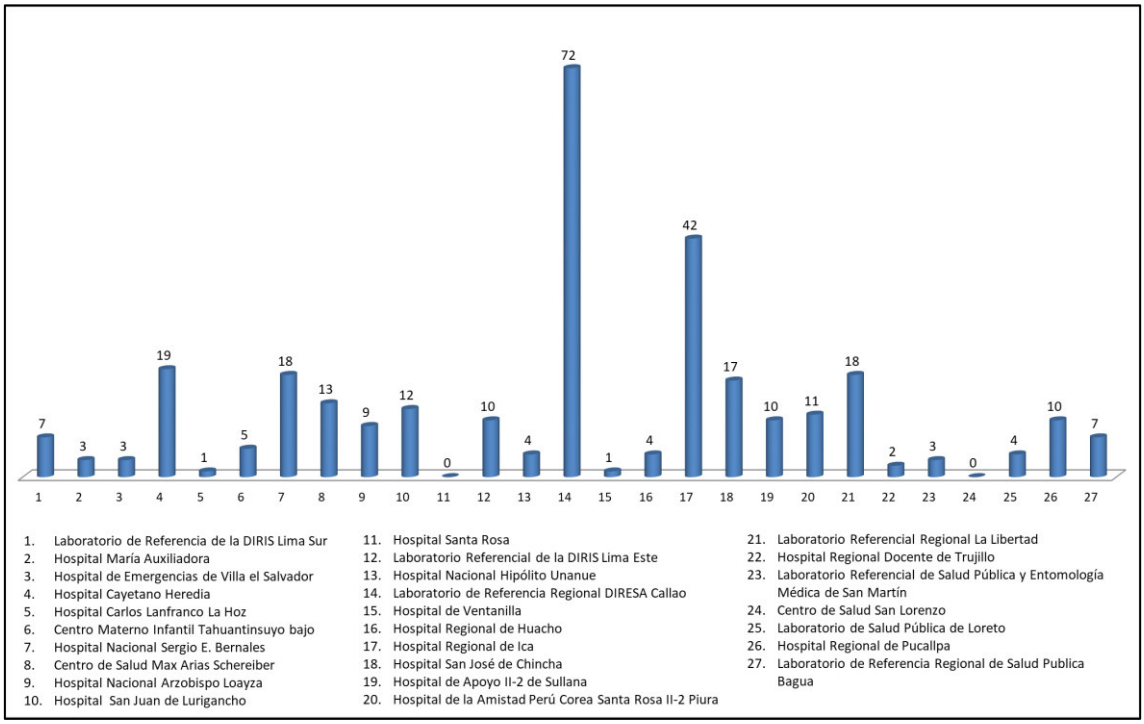
Resultados de las pruebas efectivas



Nota. Del total de las pruebas efectivas, 6, 674 (72 %) dieron como resultado MTB no detectado "negativo", unas 2, 269 pruebas dieron como resultado MTB detectado con resistencia a RIF no detectada lo cual nos indica que dió positivo para TB pero que no se encontro mutación en el segmento analizado; 305 (3%) pruebas dieron como resultado MTB detectado con resistencia a RIF detectada lo cual nos indica que es positivo para TB y que además presenta una mutación en la secuencia analizada con alta probabilidad de ser TB-MDR, sin embargo el porcentaje no refleja el 6.3% de la TB-RR/TB-MDR que tiene el Perú y esto se puede estar realcionado a que en los algoritmos no estan incluidos otras poblaciones de riesgo; 38 (0%) dieron como resultado MTB detectado con resistencia a RIF indeterminada debido a la baja carga bacilar que contenia la muestra.

Anexo Ñ

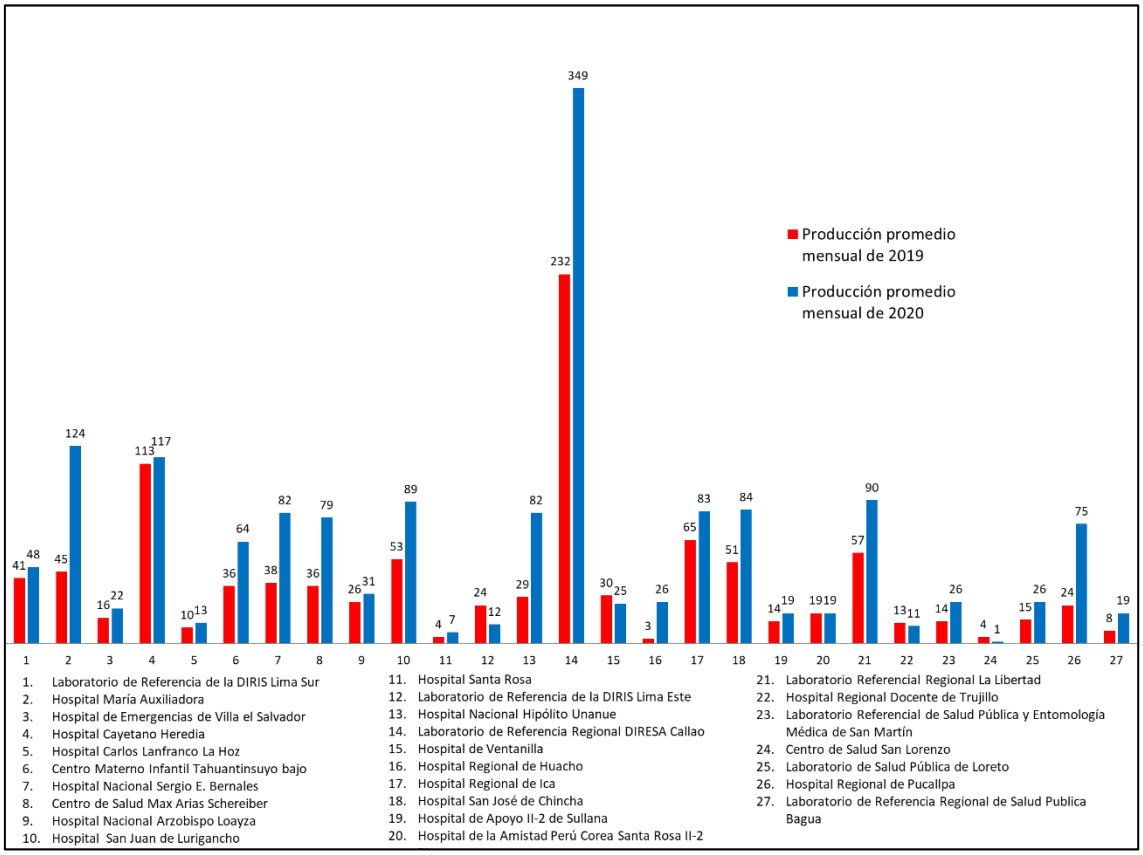
Detección de TB-RR



Nota. De los 27 EESS de los que se tiene datos, los mayores aportantes en el diagnóstico de TB-RR son los laboratorios referenciales asi como los hospitales de mayor demanda de pacientes, siendo el Laboratorio de Referencia Regional DIRESA Callao que destaca en el diagnóstico de TB-RR con 72 casos reportados que representa el 23.6% de todos los casos con respecto a los 27 EESS. En caso de que un pacientees detectado con TB-RR inmediatamente pasa a tratamiento MDR.

Anexo O

Producción promedio mensual de 2019 vs 2020



Nota. Producción promedio mensual de 2019 vs producción promedio mensual del primer trimestre de 2020. El 81% (22) de los EESS de los cuales se cuenta con datos, aumentó su producción el mensual el 2020 con respecto al 2019; sin embargo, 4 EESS presentaron un disminución en la producción del 2020, siendo en gran medida afectado por el estado de emergencia a consecuencia de la pandemia del COVID-19, la baja actividad del Centro de Salud San Lorenzo se debe a que los primeros meses del año no disponen de pacientes para el diagnóstico, también podemos observar que el Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2 Piura, se mantiene con una producción promedio constante en el 2019 y 2020. Los tres establecimientos penitenciarios no fueron considerados en este gráfico ya que no se cuenta con datos para ser analizados.