



GOBIERNO  
DE LA PROVINCIA  
DEL NEUQUÉN

MINISTERIO DE  
SALUD Y DESARROLLO  
SOCIAL  
SUBSECRETARÍA DE SALUD

NEUQUÉN  
PROVINCIA

JUNTOS  
PODEMOS  
MÁS

Comité Provincial de **Biotechnología**

---

Informe Rápido de Evaluación  
de Tecnología Sanitaria (IRETS)

**SOLICITUD DE INCORPORACIÓN DE NUEVO  
EQUIPAMIENTO PARA DIAGNÓSTICO  
MICROBIOLÓGICO DE LA TUBERCULOSIS**



## Comité Provincial de **Biotechnología**

---

- **Autores**

Gabriela Carrasco, Santiago Hasdeu

- **Fecha de realización**

26 de febrero del 2019

- **Fecha de última actualización**

- **Conflictos de interés**

No se presentaron. Se adjuntan declaraciones juradas.

- **Colaboradores:**

- **Bioquímica María Huerga**, ex referente de laboratorio de la Red provincial de Tuberculosis de Neuquén
- **Bioquímica Gladys González**, Jefa del laboratorio de Microbiología del Hospital Castro Rendón, Neuquén
- **Bioquímica Jéssica Torres**, actual referente de laboratorio de la Red provincial de Tuberculosis de Neuquén
- **Ingeniero Gervasio Clevarie**, referente de Sistemas de Información, Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén
- **Licenciada en Estadística Virginia Giuliano**. Organización de Establecimientos y Comité Provincial de Biotechnología
- **Infectóloga Carolina Pincheira**, referente actual de la Red de Tuberculosis de Neuquén
- **Infectóloga Paola Titanti**, Hospital Castro Rendón.
- **D.G. Pablo Querejeta**, diseño gráfico del informe



## Comité Provincial de **Biotechnología**

---

### • **Resumen ejecutivo**

La tuberculosis (en adelante TB) es una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria transmitida principalmente por la inhalación de microgotas expelidas al toser, hablar y respirar.

Según su localización anatómica puede clasificarse en TB pulmonar y extrapulmonar, también se divide según la co-infección con VIH y la resistencia a medicamentos. La TB es una de las principales causas de mortalidad en el mundo. En 2016, 10,4 millones de personas enfermaron de TB y 1,7 millones murieron por esta enfermedad (entre ellas 0,4 millones de personas con VIH). Más del 95% de las muertes ocurre en países de ingresos bajos y medianos.

En Argentina se considera que la enfermedad tiene una carga moderada. En 2016 se notificaron 11560 casos con aumento de la tasa de notificación de 24,9 a 26,5 por 100000 habitantes. Esto determinó el aumento sostenido de la enfermedad, a lo que se sumó un incremento de casos de TB en grupos jóvenes.

La provincia de Neuquén es una población de baja endemia con 50 casos incidentes anuales y con un 5 % de casos nuevos o recaídas. Casi no hay reportes de casos de multi-resistencia a drogas. El rango etario más afectado es el de 45 a 64 años, quienes podrían diseminar la enfermedad en caso de ser bacilíferos.

Las zonas sanitarias con mayor cantidad de casos son la Zona Metropolitana (hospitales de la ciudad de Neuquén) y la Zona Sanitaria I (Centenario y San Patricio del Chañar). En la actualidad el diagnóstico se lleva a cabo por microscopía óptica (técnica de Ziehl-Neelsen) y cultivo en medio sólido (Lowenstein-Jensen / Stonebrik). Cuando es necesario, se derivan las muestras a Centros de Referencia (en Buenos Aires o Santa Fe) para identificación y detección de sensibilidad a drogas.

• **Evaluación de Tecnologías:** A partir de un pedido de incorporación se analizaron dos tecnologías principales y se revisaron las recomendaciones y factibilidad de incorporar otras tecnologías en distintos niveles de complejidad para mejorar la detección precoz de *Mycobacterium tuberculosis*. Se trabajó en la priorización de tecnologías, en la distribución actual con enfoque de mapa sanitario y analizando la organización del sistema de salud y la red prestacional de laboratorio. Las principales tecnologías sanitarias solicitadas fueron:

Cultivo en medio líquido, BACTEC MGIT de BECKTON DICKINSON: tecnología fluorescente basada en el consumo de oxígeno para la detección del crecimiento bacteriano del complejo *M. tuberculosis*.

Xpert MTB/RIF de Cepheid: tecnología de amplificación de ácidos nucleicos para la detección del complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la rifampicina.

### • **Metodología:**

Se conformó un equipo multidisciplinario e independiente que luego de diversas reuniones definió las siguientes preguntas de investigación que abarcó el informe.



## Comité Provincial de **Biotechnología**

---

### **Preguntas de investigación del Informe:**

1. ¿Qué es la Tuberculosis? ¿Cuáles son sus clasificaciones?
2. ¿Es un problema de salud relevante? ¿Cuál es su epidemiología?
3. ¿Cuáles son los algoritmos diagnósticos propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ministerio de Salud de la Nación (MSAL) y la Provincia de Neuquén?
4. ¿Qué tecnologías diagnósticas hay disponible en el subsector público y privado de Salud de Neuquén?
5. ¿Cómo se organiza la red prestacional de diagnóstico de laboratorio de la TBC en el Subsector Público?
6. ¿Qué tecnologías diagnósticas para laboratorio de TBC hay disponible en Argentina?
7. ¿Existe necesidad de incorporar nuevas tecnologías para el diagnóstico de la TBC? ¿Si es así, cuáles y donde serían más prioritarias?
8. ¿Qué métodos y equipos tienen diagnósticos más precoces?
9. ¿Cuáles son sus valores de Sensibilidad, Especificidad, etc?
10. ¿Cuál/es son más accesibles y menos costosas?
11. ¿Qué ventajas tiene cada tecnología para las co-infecciones TB-HIV?
12. ¿Qué tecnologías permiten detectar Resistencia a antimicrobianos?
13. ¿Qué tecnologías son operador dependientes? ¿Pueden instalarse en cualquier LABORATORIO de la provincia?

**Búsqueda y análisis de la evidencia científica:** Se realizó una búsqueda no sistemática de bibliografía científica priorizando la inclusión de revisiones sistemáticas y meta-análisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad, guías OMS y otras Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia.

**Consenso:** Se mantuvieron reuniones y rondas de preguntas por mail para lograr consenso sobre los aspectos donde variaban las opiniones.

### **Conclusiones:**

1. Se recomienda mejorar la calidad del sistema de información clínica, de laboratorio y epidemiológica. En el 2019 se planifica la mejora del sistema informático junto con proyectos de capacitaciones a personal de salud de toda la provincia para impulsar la notificación de todos los casos.
2. Se recomienda implementar microscopía de fluorescencia en los laboratorios de los hospitales cabeceras de zona según factibilidad.
3. Realizar capacitaciones al personal de salud de las diversas zonas para estimular el pedido de baciloscopías, el adecuado seguimiento de contactos y de tratamientos.
4. A pesar de que la tecnología Gene Xpert muestre numerosas ventajas con respecto al BACTEC MGIT, se trata de un método muy costoso; Teniendo en cuenta que nuestra provincia no es una zona endémica ni presenta resistencia a fármacos se recomienda a favor de la implementación del cultivo en medio líquido automatizado, BACTEC MGIT de BECKTON DICKINSON.

**Recomendación Fuerte a favor de incorporarlo.**

**Recomendación débil acerca del Centro Asistencial donde incorporarlo (continúa la búsqueda de consenso teniendo en cuenta la centralización provincial del testeo, el tipo de población objetivo, requisitos edilicios y disponibilidad de recurso humano capacitado).**



## Comité Provincial de **Biotechnología**

# Índice

<b>Resumen Ejecutivo</b>	<b>pag 5</b>
<b>Contexto</b>	<b>pág 8</b>
¿Qué es la Tuberculosis? ¿Cuáles son sus clasificaciones?	
<b>Problema de Salud- Epidemiología</b>	<b>pág 11</b>
¿Es un problema de salud relevante? ¿Cuál es su epidemiología?	
<b>Tecnología actual -Organización de la Red de Laboratorios de la provincia de Neuquén</b>	<b>pág 19</b>
¿Cuáles son los algoritmos diagnósticos propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ministerio de Salud de la Nación (MSAL) y la Provincia de Neuquén?	
¿Qué tecnologías diagnósticas hay disponible en el subsector público y privado de Salud de Neuquén?	
¿Cómo se organiza la red prestacional de diagnóstico de laboratorio de la TB en el Subsector Público?	
<b>Tecnologías alternativas</b>	<b>pág 27</b>
¿Qué tecnologías diagnósticas para laboratorio de TB hay disponible en Argentina?	
¿Existe necesidad de incorporar nuevas tecnologías para el diagnóstico de la TBC? ¿Si es así, cuáles y donde serían más prioritarias?	
¿Cuáles son sus valores de Sensibilidad, Especificidad, etc.?	
¿Qué métodos y equipos tienen diagnósticos más precoces?	
¿Qué ventajas tiene cada tecnología para las co-infecciones TB-VIH?	
¿Qué tecnologías permiten detectar Resistencia a antimicrobianos?	
¿Qué tecnologías son operador dependiente? ¿Pueden instalarse en cualquier Laboratorio de la provincia?	
<b>Costos</b>	<b>pág 49</b>
¿Qué métodos y equipos tienen diagnósticos más precoces?	
<b>Conclusiones</b>	<b>pag 53</b>
<b>Recomendación final</b>	<b>pág 54</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>pág 55</b>



GOBIERNO  
DE LA PROVINCIA  
DEL NEUQUÉN

MINISTERIO DE  
SALUD Y DESARROLLO  
SOCIAL  
SUBSECRETARÍA DE SALUD

NEUQUÉN  
PROVINCIA

JUNTOS  
PODEMOS  
MÁS

Comité Provincial de **Biotechnología**

---

# Contexto

1. ¿Qué es la Tuberculosis? ¿Cuáles son sus clasificaciones?



## Comité Provincial de **Biotechnología**

---

### **1. ¿Qué es la Tuberculosis? ¿Cuáles son sus clasificaciones?¹**

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria transmitida principalmente por la inhalación de microgotas expelidas al toser, hablar y respirar.

Luego de la exposición al bacilo de la TB una proporción de las personas implicadas desarrollará una infección pulmonar «latente». Esto último significa que los individuos han controlado la bacteria, aunque posteriormente una pequeña proporción adquirirá la TB al experimentar alguna inmunodeficiencia. Y si bien se transmite por vía respiratoria, algunas personas pueden tener TB en otro órgano diferente al pulmón por diseminación del bacilo.

La TB de localización pulmonar es la responsable de la transmisión de la enfermedad en la comunidad porque las personas que la padecen eliminan los bacilos al exterior. Quienes se enferman de TB deben ser tratados con una combinación de drogas y requieren un tiempo mínimo de seis meses de tratamiento si no existen problemas de resistencia del bacilo a las drogas utilizadas.

#### **Definición de casos según confirmación bacteriológica²**

- Un caso de TB confirmado bacteriológicamente es aquel que tiene una muestra biológica positiva por baciloscopia, cultivo o prueba rápida de amplificación de ácidos nucleicos (como el Xpert MTB/RIF®).
- Un caso de TB clínicamente diagnosticado es aquel que no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado como TB activa por un médico u otro practicante médico, quien ha decidido dar al paciente un ciclo completo de tratamiento de TB. Esta definición incluye casos diagnosticados sobre la base de anomalías a los rayos X o histología sugestiva y casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio.

#### **Clasificación basada en la localización anatómica de la enfermedad**

- Tuberculosis pulmonar (TBP) se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que implica el parénquima pulmonar o el árbol traqueo bronquial. La TB miliar se clasifica como TBP porque hay lesiones en los pulmones. Un paciente con TB pulmonar y extrapulmonares debe clasificarse como un caso de TBP.
- Tuberculosis extrapulmonares (TBE) se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que involucra otros órganos que no sean los pulmones, por ejemplo: pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges.

#### **Clasificación basada en el estado de VIH**

- Paciente con TB y VIH: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB y que tiene un resultado positivo de la prueba del VIH realizado al momento del diagnóstico de TB u otra evidencia documentada de VIH.



## Comité Provincial de **Biotecnología**

---

- Paciente con TB y sin VIH: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB y que tiene un resultado negativo de la prueba del VIH realizada al momento del diagnóstico de la TB.
- Paciente con TB y estado de VIH desconocido: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que no tiene ningún resultado de la prueba del VIH y no hay otra evidencia documentada de inscripción en la atención del VIH.

### **Clasificación basada en la resistencia a medicamentos**

Los casos se clasifican en categorías en función de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos (PSD) de los aislados clínicos confirmados como *M. tuberculosis*:

- Mono-resistencia: resistencia a solo un medicamento anti TB de primera línea (DPL).
- Poli-resistencia: resistencia a más de una DPL anti TB (que no sea isoniacida y rifampicina a la vez).
- Multi-resistencia a fármacos (MDR): resistencia al menos a la isoniacida y la rifampicina.
- Extensamente resistente (XDR): resistencia a cualquier fluoroquinolona y al menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina).



GOBIERNO  
DE LA PROVINCIA  
DEL NEUQUÉN

MINISTERIO DE  
SALUD Y DESARROLLO  
SOCIAL  
SUBSECRETARÍA DE SALUD

NEUQUÉN  
PROVINCIA

JUNTOS  
PODEMOS  
MÁS

Comité Provincial de **Biotechnología**

---

# Problema de salud - Epidemiología

**2. ¿Es un problema de salud relevante? ¿Cuál es su epidemiología?**



## Comité Provincial de **Biología**

### **2. ¿Es un problema de salud relevante? ¿Cuál es su epidemiología?**

#### **La TB es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo.<sup>3</sup>**

En 2016, 10,4 millones de personas enfermaron de TB y 1,7 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos, 0,4 millones de personas con VIH).

Más del 95% de las muertes por tuberculosis se producen en países de ingresos bajos y medianos. Siete países acaparan el 64% de la mortalidad total: India, Indonesia, China, Filipinas, el Pakistán, Nigeria y Sudáfrica.

Se estima que en 2016 enfermaron de TB un millón de niños y que 250 000 niños murieron debido a esta causa (incluidos los niños con TB asociada al VIH).

La TB es una de las causas principales de defunción en las personas VIH-positivas: en 2016, el 40% de las muertes asociadas al VIH se debieron a la TB.

La TB-MDR sigue constituyendo una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Según las estimaciones de la OMS, hubo 600 000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina (el fármaco de primera línea más eficaz), 490 000 de los cuales padecían TB-MDR.

#### **Se estima que entre 2000 y 2016 se salvaron 53 millones de vidas gracias a la dispensación de servicios de diagnóstico y tratamiento contra la TB.**

Una persona con TB activa puede infectar a lo largo de un año a entre 10 y 15 personas por contacto directo. Si no se proporciona un tratamiento adecuado, morirán sobre el 45% de las personas VIH-negativas con TB y la práctica totalidad de las personas con coinfección TB/VIH.

La TB afecta principalmente a los adultos en los años más productivos de su vida, lo que no significa que los demás grupos de edad estén exentos de riesgo. Más del 95% de los casos y de las muertes se concentran en los países en desarrollo.

Las personas infectadas por el VIH tienen entre 20 y 30 veces más probabilidades de desarrollar TB activa. Ese riesgo también es más elevado en las personas que padecen otros trastornos que dañan el sistema inmunitario.

En 2016 enfermaron de TB aproximadamente un millón de niños (de 0 a 14 años), y 250 000 niños (incluidos los niños con TB asociada al VIH) murieron por esta causa.

El consumo de tabaco aumenta considerablemente el riesgo de enfermar de TB y de morir por esta misma causa. Se calcula que a nivel mundial el 8% de los casos de tuberculosis son atribuibles al tabaquismo.

#### **Estrategias de control de la TB propuestas por la OMS**

La estrategia Alto a la Tuberculosis de la OMS, adoptada por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2014, ofrece a los países un modelo para poner fin a la epidemia de TB, reduciendo la mortalidad y la incidencia de esta enfermedad y eliminando los costos catastróficos conexos. Este instrumento incluye una serie de metas de impacto a nivel mundial que, por un lado, prevén reducir las muertes por TB en un 90% y los nuevos casos en un 80% entre 2015 y 2030, y por otro lado, evitar que ninguna familia tenga que hacer frente a costos catastróficos debidos a esta enfermedad.

Acabar para 2030 con la epidemia de tuberculosis es una de las metas relacionadas con la salud incluidas en los Objetivos de Desarrollo Sostenible adoptados en 2015. La OMS ha dado otro paso más, estableciendo para 2035 la meta de reducir las tasas de mortalidad e incidencia en un 95% y un 90%, respectivamente, para situarlas en niveles similares a los actualmente imperantes en los países con baja incidencia de tuberculosis.



## Comité Provincial de **Biología**

---

### **Epidemiología de la TB en Argentina<sup>4</sup>**

**En la Argentina, si bien se considera que la enfermedad tiene una carga moderada, la TB continúa siendo un problema de salud pública.** Se notificaron 11.560 casos en 2016 y la tasa de notificación de casos de TB aumentó nuevamente con respecto a 2015: de 24,9 a 26,5 por 100.000 habitantes, con importantes diferencias entre jurisdicciones. **Esto determinó cuatro años consecutivos de aumento sostenido de la enfermedad, a lo que se suma un incremento de casos de TB en grupos jóvenes.**

En nuestro país la situación está caracterizada por una alta carga de TB en aquellas jurisdicciones con situaciones socioeconómicas más desfavorables, pero también con un incremento constante de casos en jurisdicciones socioeconómicamente más favorables, altamente urbanizadas y de gran concentración de población en circunstancias de vulnerabilidad, como la Ciudad de Buenos Aires.

El 90% de los casos notificados en 2016 fue clasificado como casos nuevos, recaídas y casos sin información de tratamiento previo, que son los que marcan el comportamiento epidemiológico de la TB ya que se consideran como producto de la transmisión del bacilo en la comunidad. El 10% restante tenía registrado algún antecedente de tratamiento distinto a la recaída (pérdida de seguimiento, fracaso, traslado y otro).

La existencia de casos antes tratados tiene implicancias epidemiológicas en el control de la TB en la comunidad ya que, además de evidenciar una falla en la adherencia, puede implicar que esas personas desarrollen a futuro resistencia a las drogas antituberculosas, con una dificultad adicional para su diagnóstico, una mayor probabilidad de presentar una TB más grave y una menor probabilidad de tratamiento exitoso.

**Las muertes por TB en 2016 fueron 757, cifra 5% más alta que la registrada en 2015. El riesgo de morir por TB es mayor en los varones que en las mujeres y, si bien aumenta con la edad, dos de cada tres muertes ocurren en personas de menos de 65 años.**

La ocurrencia de casos y muertes por TB en niños y adolescentes es un reflejo no solo de la transmisión activa de la enfermedad en la población sino que también pone de manifiesto dificultades en el control de las personas que estuvieron en contacto con el bacilo y barreras en el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno, que evitarían en muchos casos el desarrollo de la enfermedad y las muertes.

**En el año 2016 se notificaron 1.932 casos en niños y adolescentes menores de 20 años (17%) y el 53% correspondió a jóvenes de 15 a 19 años que en su mayoría fueron diagnosticados por síntomas respiratorios.**

En el año 2015 se notificaron 10.754 casos de TB de todas las formas y en el 38% de ellos no se registró el resultado del tratamiento. La tasa de éxito del tratamiento es del 50% y se calcula sobre el total de casos notificados. El número aumenta a 78% si se calculan los casos con evaluación. **Sin embargo, cualquiera de las dos tasas no alcanza al 85% esperado para lograr un impacto en la situación de la TB.**



## Comité Provincial de **Biotechnología**

### **Epidemiología de la tuberculosis en la Provincia de Neuquén:**

En la actualidad se considera a la provincia de Neuquén como una zona de baja endemia y con tratamientos exitosos según el Ministerio de Salud de la Nación.

Desde el año 2010 se registra en la provincia de Neuquén una tendencia en descenso de notificación de casos de TB, siendo 50 pacientes por años los registrados en el Sistema público durante los últimos 3 años. Los fallos en el tratamiento o recaídas corresponden al 5 % aproximadamente.

Al analizar la localización de esos casos y comparando las tasas cada 100.000 habitantes se visualiza que el predominio se encuentra en la ZONA SANITARIA METROPOLITANA (hospitales de la ciudad de Neuquén) y en la ZONA SANITARIA I (comprendida por los hospitales de Centenario y San Patricio del Chañar).

Con respecto al grupo etéreo vemos que la población de riesgo es la comprendida entre los 45 a 64 años, quienes al estar en el estadio bacilífero pueden diseminar la bacteria al estar insertos laboralmente.

Las muertes por TB están disminuyendo desde 1986, aunque dicha mejoría no cumple con los estándares propuestos por la Organización Mundial de la Salud para erradicar la enfermedad en el 2035.

No se logran conseguir datos certeros y actualizados sobre las co-infecciones TB/HIV, aunque los referentes estiman que las cifras tienen un marcado aumento, sobre todo en la ZONA METROPOLITANA.

Uno de los principales compromisos desde el 2018 es mejorar los registros de notificaciones por TB sumado a la unificación de criterios para el diagnóstico por laboratorio y así obtener estadísticas que reflejen le epidemiología actual.

#### **TABLA 1:**

Información sobre vigilancia de Tuberculosis: clínica y laboratorio (año 2010-2018).

FUENTE: elaboración propia a partir de datos brindados por Dirección de Epidemiología, Subsecretaría de Salud de Neuquén.

AÑO	CASOS TOTALES
2010	68
2011	63
2012	62
2013	37
2014	57
2015	31
2016	48
2017	46
2018	33



## Comité Provincial de **Biotechnología**

**TABLA 2:**

Casos nuevos por zona sanitaria (2010 - 2017).

Fuente: Elaboración propia a partir de datos brindados por Dirección de Epidemiología, Subsecretaría de Salud de Neuquén.

ZONA SANITARIA / AÑO	ZONA I	ZONA II	ZONA III	ZONA IV	ZONA V	ZONA METRO
2010	9	2	4	7	15	31
2011	7	2	3	4	14	33
2012	4	5	2	7	10	34
2013	3	0	2	3	4	25
2014	9	1	0	2	4	41
2015	6	0	0	1	4	31
2016	8	2	1	3	0	34
2017	6	2	1	0	4	30
2018	6	2	2	3	2	18

**TABLA 3:**

casos positivos nuevos acumulados (2010-2017) por 100.000 habitantes.

FUENTE: elaboración propia a partir de datos brindados por Dirección de Epidemiología, Subsecretaría de Salud de Neuquén

ZONA	CASOS POSITIVOS (PROMEDIO 2010 - 2017)	HABITANTES POR ZONA	TASA POR 100 MIL HABITANTES
I	6	61.189	11
II	2	70.016	3
III	2	33.729	6
IV	3	66.415	5
V	6	94.796	7
Metro	31	302.752	10



## Comité Provincial de **Biotechnología**

---

**TABLA 4:** Casos nuevos clasificados según grupos etarios.

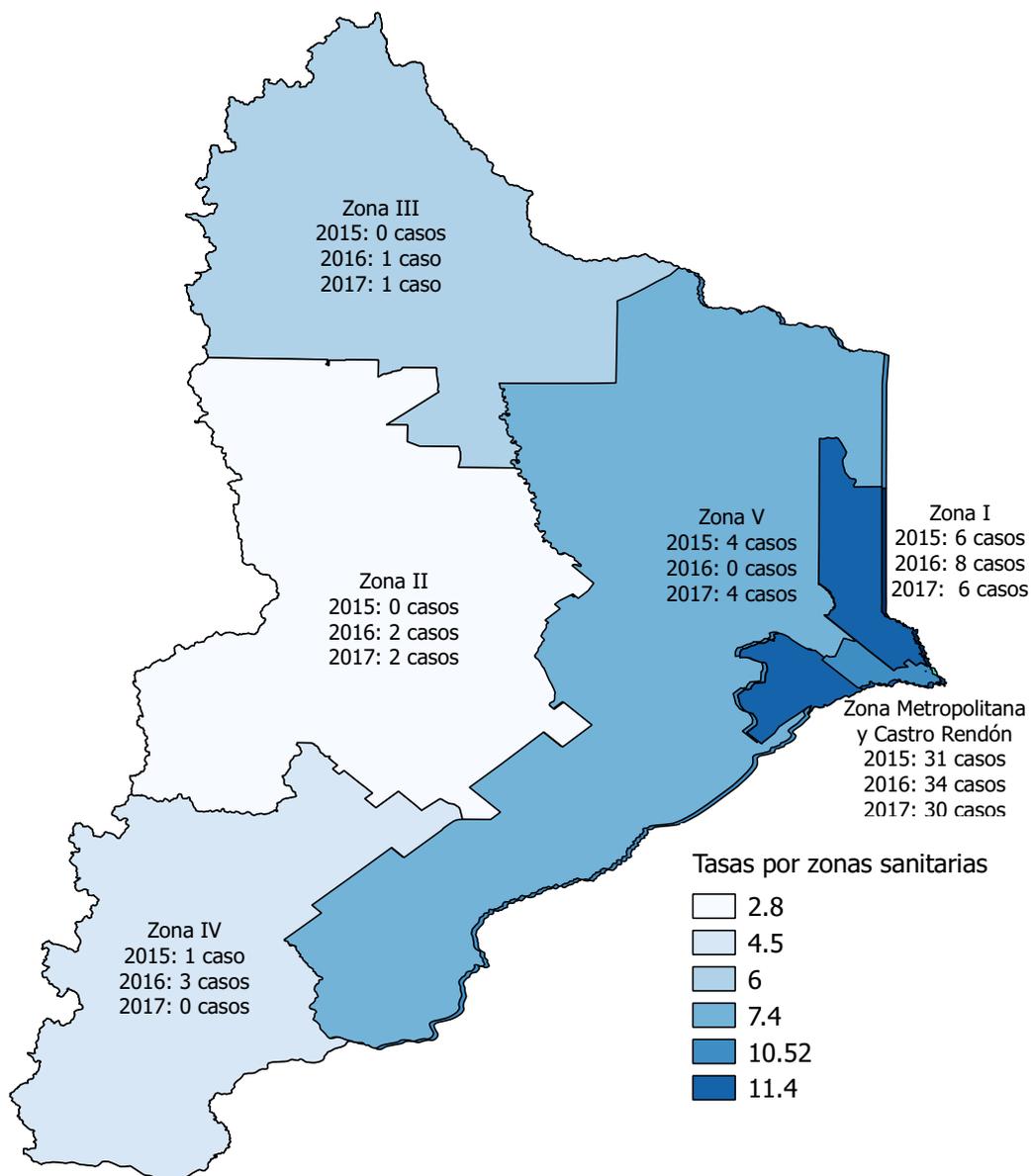
FUENTE: elaboración propia a partir de datos brindados por Dirección de Epidemiología, Subsecretaría de Salud de Neuquén

GRUPO ETARIO	0 A 9	10 A 14	15 A 24	25 A 34	35 A 44	45 A 64	65 Y +
2010	5	3	9	10	9	21	12
2011	5	0	7	9	7	24	11
2012	2	4	8	12	12	12	10
2013	1	0	8	10	3	9	7
2014	1	3	5	12	13	19	6
2015	5	1	7	8	3	9	9
2016	0	0	3	6	12	18	9
2017	0	2	5	7	4	17	8



Comité Provincial de **Biotechnología**

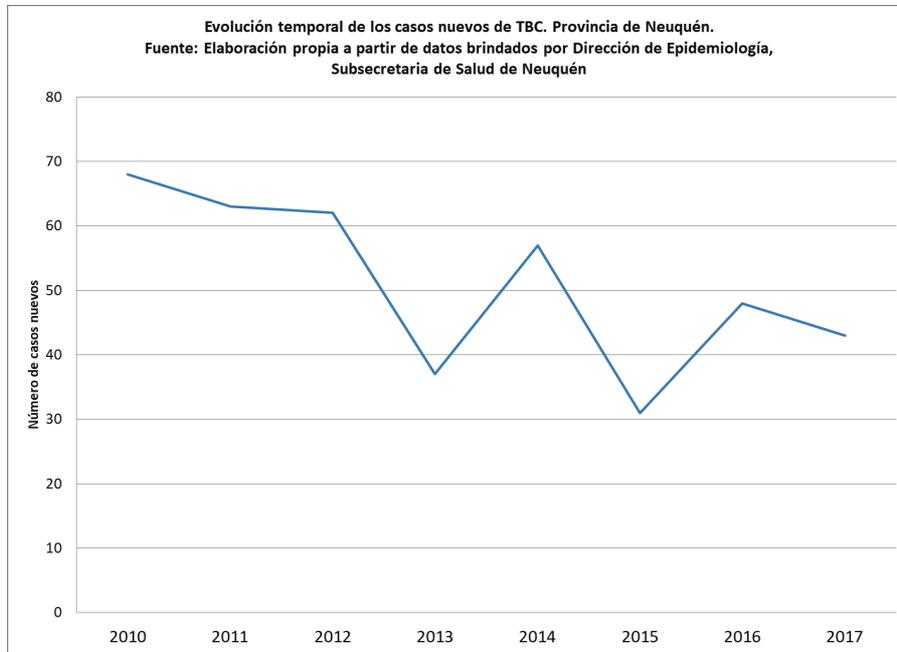
Tasas de TBC cada 100.000 habitantes  
(periodo acumulado 2010-2017) - Prov. de Neuquén



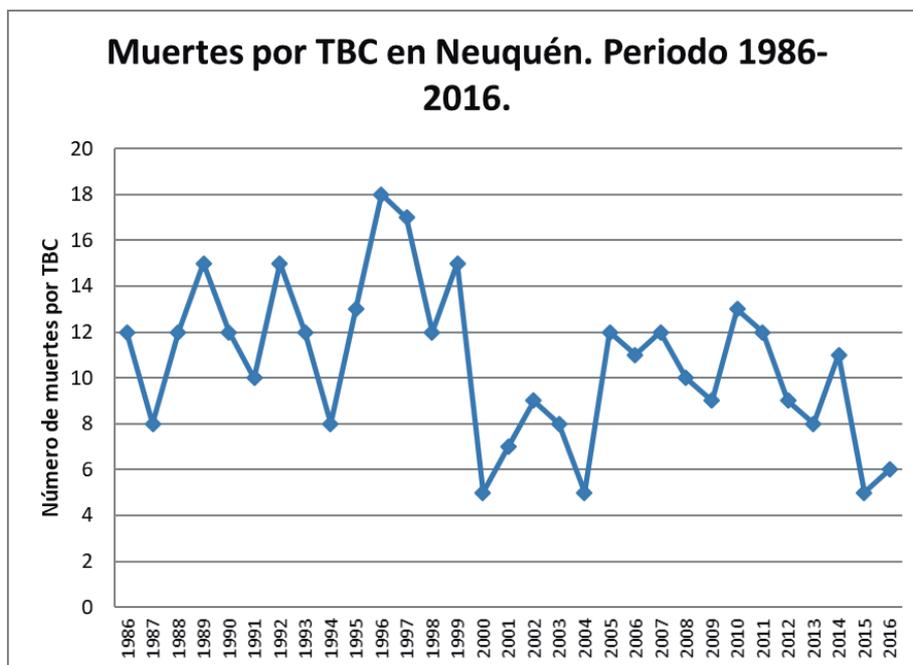
**Gráfico 1:** Casos nuevos acumulados (período 2010-2017) en la provincia de Neuquén. FUENTE: elaboración propia a partir de datos brindados por Dirección de Epidemiología, Subsecretaría de Salud de Neuquén.



## Comité Provincial de **Biología**



**Gráfico 2:** Evolución temporal de casos nuevos de TBC (2010-2017). Fuente: elaboración propia a partir de datos brindados por Dirección de Epidemiología, Subsecretaría de Salud de Neuquén.



**Gráfico 3:** Muertes por TBC en Neuquén. Período 1986-2016. Fuente: Elaboración propia a partir de información provista por la Dirección de Epidemiología, Subsecretaría de Salud de Neuquén.



# Tecnología actual - Organización de la red de laboratorios de Neuquén

**3. ¿Cuáles son los algoritmos diagnósticos propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ministerio de Salud de la Nación (MSAL) y la Provincia de Neuquén?**

**4. ¿Qué tecnologías diagnósticas hay disponible en el subsector público y privado de Salud de Neuquén?**

**5. ¿Cómo se organiza la red prestacional de diagnóstico de laboratorio de la TB en el Subsector Público?**

Comité Provincial de **Biología**

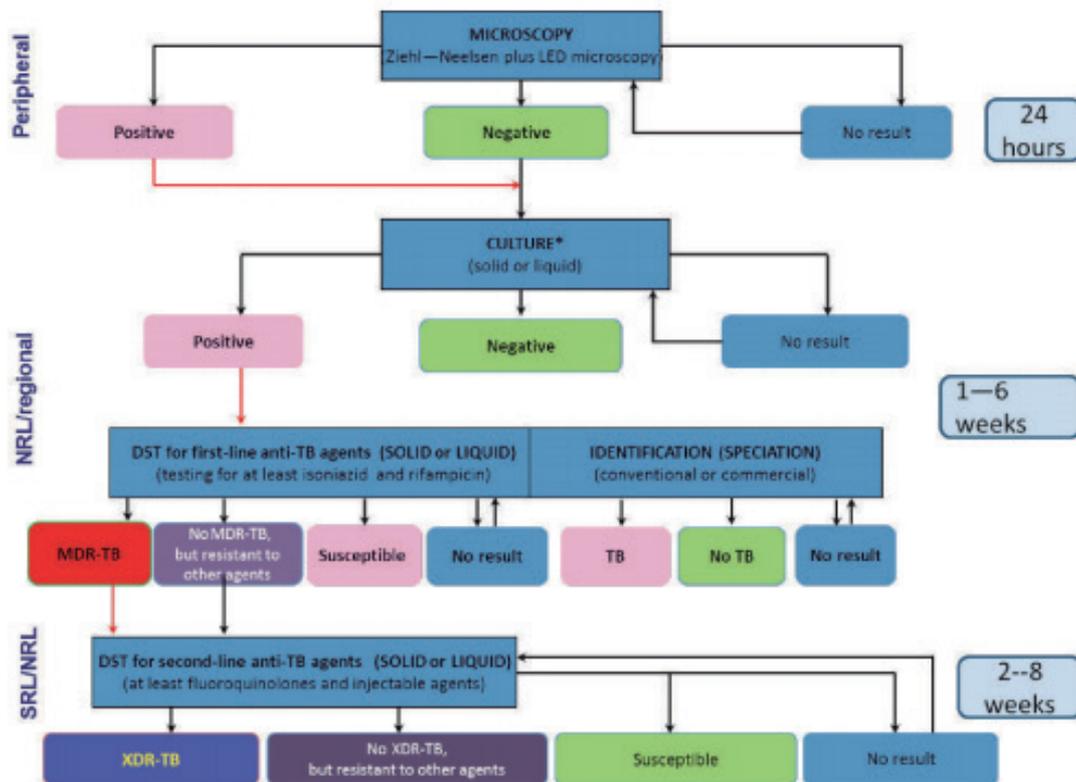
### 3. ¿Cuáles son los algoritmos diagnósticos propuestos por OMS, MSAL Nación y la Provincia de Neuquén?

#### Diagnóstico de TBC en el Laboratorio:

Las recomendaciones de OMS<sup>5</sup> y del Ministerio de Salud de Argentina son muy similares. A continuación, detallamos los algoritmos; La provincia de Neuquén adhiere a los lineamientos nacionales.

**Gráfico 16:** Algoritmo recomendado por la Organización Mundial de la Salud IMPLEMENTING TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS Policy framework

**Algorithm 1.** Using microscopy, solid or liquid culture, species identification and drug-susceptibility testing to diagnose TB



\* Implementing this algorithm (culture for diagnosis of all persons suspected to have TB) is highly resource dependent. Efficiency can be improved if culture is performed only for selected smear negative persons with strong clinical suspicion of TB.

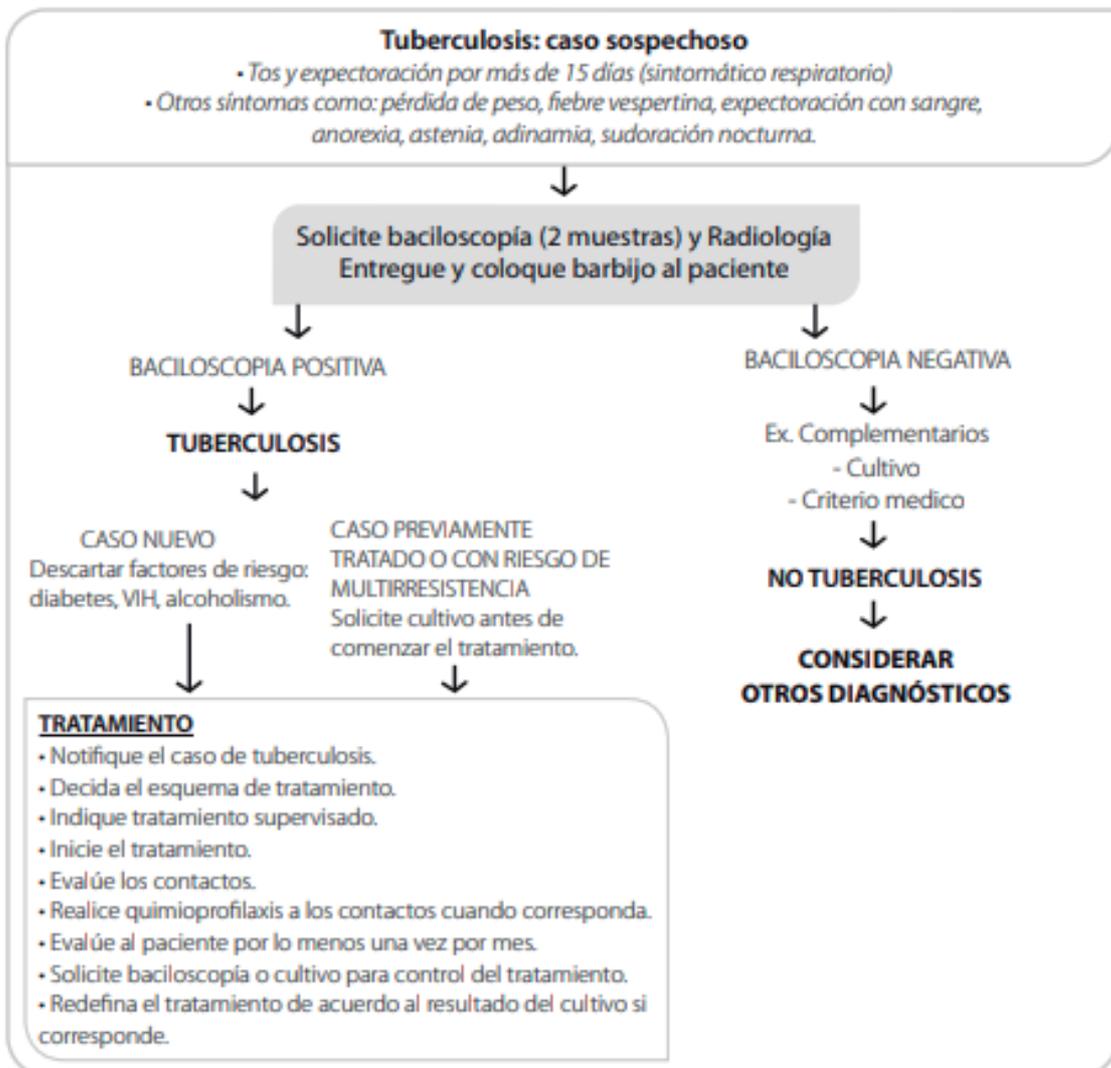


Comité Provincial de **Biotechnología**

**Recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación<sup>6</sup>**

**Gráfico 17:** Recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación. Diagnóstico de Tuberculosis, GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD.

**16. Flujoograma de manejo de casos sospechosos de tuberculosis**

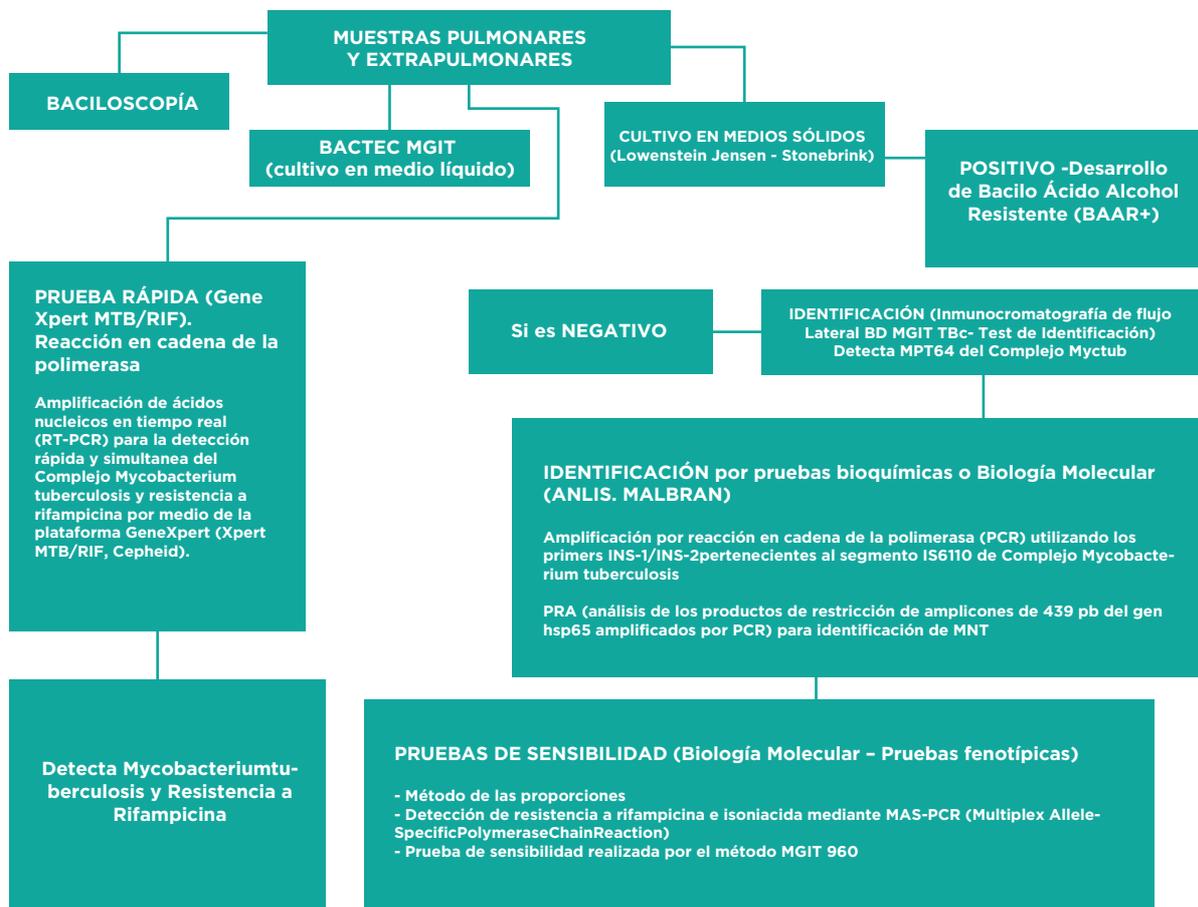




## Comité Provincial de Biotecnología

### Algoritmo utilizado actualmente en la provincia de Neuquén:

**Gráfico 18:** algoritmo utilizado en la provincia de Neuquén, implementado por Red de Tuberculosis. Fuente: Programa Provincial de Tuberculosis.





Comité Provincial de **Biotechnología**

**Gráfico 19:** tipos de muestra, procesamiento y derivación, Fuente: Red provincial de Tuberculosis.

MUESTRA	EXAMINADA PARA	PACIENTE	DETERMINACIÓN	PROVINCIA DE NEUQUÉN	INEI -ANLIS
ESPUTO (CON BACILOSCOPIA POSITIVA O NEGATIVA)	DIAGNÓSTICO	CUALQUIERA	CULTIVO E IDENTIFICACIÓN	CULTIVO MEDIOS SÓLIDOS(1) (Lowenstein Jensen y Stonebrink) MEDIOS LÍQUIDOS MGIT 960??	
EXTRAPULMONARES  - CONTENIDO GÁSTRICO - LAVADO BRONQUIAL (CON BACILOSCOPIA POSITIVA O NEGATIVA)	DIAGNÓSTICO	CUALQUIERA		IDENTIFICACIÓN Inmucromatografía de flujo Lateral BD MGIT TBC- Test de Identificación(2) Detecta MPT64 del Complejo Mycobacterium tuberculosis	Si la misma resulta NEGATIVA: IDENTIFICACIÓN por: Pruebas bioquímicas o Biología Molecular: -PCR Amplificación por reacción en cadena de la polimerasa utilizando los primers INS-1/INS-2 pertenecientes al segmento IS6110 de Complejo Mycobacterium tuberculosis -PRA (análisis de los productos de restricción de amplicones de 439 pb del gen hsp65 amplificados por PCR)
CUALQUIERA  (CON BACILOSCOPIA POSITIVA O NEGATIVA)	DIAGNÓSTICO	-Niño -Inmunocomprometidos, especialmente VIH positivos o diabéticos -Con antecedente de tto para tuberculosis previo -Contacto cercano de paciente resistente -Trabajadores o internos de instituciones de salud o prisiones donde se registran casos con tuberculosis resistente	CULTIVO(1), IDENTIFICACIÓN(2) Y PRUEBA DE SENSIBILIDAD		PRUEBAS DE SENSIBILIDAD: (Biología Molecular y Pruebas fenotípicas) -Método de las proporciones -Detección de resistencia a rifampicina e isoniacida mediante MAS-PCR (Multiplex Allele-SpecificPolymeraseChainReaction) -Método MGIT 960
CUALQUIERA (BACILOSCOPIA POSITIVA)	DIAGNÓSTICO	-Adictos al alcohol u otras drogas. (4) -Residencia anterior en países con alto nivel de resistencia a drogas (Ecuador, Perú, algunos países asiáticos y de Europa del Este). (4)		PRUEBA RÁPIDA (Gene Xpert MTB/RIF)(3) Reacción en cadena de la polimerasa. Amplificación de ácidos nucleicos en tiempo real (RT-PCR) para la detección rápida y simultánea del Complejo Mycobacterium tuberculosis y resistencia a rifampicina por medio de la plataforma GeneXpert (Xpert MTB/RIF, Cepheid)	
ESPUTO (BACILOSCOPIA POSITIVA)	CONTROL DE TRATAMIENTO	-Que finalizó dos o más meses de tratamiento. -Que convirtió su baciloscopía de negativa a positiva			

(3) Según recomendaciones de Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), a determinadas muestras  
(4)Ante la persistencia de signos y síntomas respiratorios sospechosos de TB y dos o más muestras con baciloscopía negativa, derivar muestras para cultivo y si éstas resultarán positivas, encauzar para prueba de sensibilidad.



## Comité Provincial de **Biotechnología**

---

### **4. ¿Qué tecnologías diagnósticas se encuentran disponibles en el subsector público y privado de Salud de Neuquén?**

#### **DESCRIPCIÓN DE LOS DISTINTOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EXISTENTES ACTUALMENTE EN NEUQUEN:**

Tanto el SUBSECTOR PÚBLICO como el SUBSECTOR PRIVADO utilizan la misma tecnología: baciloscopías, cultivos en medio sólido, inmunocromatografía de flujo lateral para identificación del complejo MTB y derivaciones al Instituto Malbrán para el estudio de sensibilidades e identificación de cepas.

#### **Técnicas de tinción o baciloscopías**

Tienen por objeto, poder visualizar en el microscopio la presencia o no de BAAR en las muestras. Actualmente siguen constituyendo la forma más rápida y económica para diagnosticar la TB. No obstante, dado que su sensibilidad (40-70% en muestras respiratorias) y su especificidad no son absolutas, es necesario realizar siempre cultivos (incorporado en el algoritmo provincial desde el 2011) para un diagnóstico de certeza.

- **La tinción de Ziehl-Neelsen.** Utiliza fucsina y fenol junto con el calentamiento de las preparaciones. Las micobacterias se tiñen de rojo, colorante que perdura pese a la posterior decoloración con una mezcla de alcohol-clorhídrico, sobre un fondo azul o verde, según se utilice como colorante de contraste el azul de metileno o el verde malaquita. Exige la observación con el objetivo de inmersión (1.000 aumentos), por lo que, debido a que en muchas preparaciones la presencia de bacilos puede ser escasa, es necesario un mínimo de 30 minutos de observación antes de valorar el examen como negativo.

#### **Cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* en medios sólidos<sup>7</sup>:**

El cultivo de micobacterias proporciona un diagnóstico definitivo de TUBERCULOSIS. Por lo tanto, es el estándar de oro para la confirmación bacteriológica. Los medios utilizados en la provincia son: Löwenstein-Jensen y Stonebrink, a base de huevo, es posible desarrollar los bacilos presentes en las muestras de los pacientes in vitro, hasta ser visibles, formando colonias rugosas, secas, amarillentas en el medio.

El cultivo para aislar micobacterias es un método de diagnóstico de gran sensibilidad, que permite detectar un mínimo de 10 a 100 bacilos viables en el volumen del material de cultivo y puede agregar entre un 20% y 30% al número total de casos de TUBERCULOSIS pulmonar microscópicamente confirmados. Esto lo diferencia de la baciloscopía que requiere una carga mayor de bacilos. La especificidad del cultivo para el diagnóstico de la tuberculosis es superior al 99%; debe ser complementada siempre con técnicas de identificación de especie.

#### **Las desventajas que presenta son:**

- Lentitud de tiempo requerido (de 4 a 8 semanas) para el crecimiento de micobacterias en un medio sólido y retrasos en el inicio del tratamiento a la espera de un diagnóstico confirmado.
- El método requiere una infraestructura adecuada que incluye medidas de bioseguridad, como cabina de bioseguridad biológica,
- Es operador dependiente, requiere los conocimientos técnicos del personal del laboratorio.
- Se debe esperar hasta ocho semanas para informar un cultivo como negativo.



## Comité Provincial de **Biología**

### **La identificación del bacilo se realiza con Inmunocromatografía de flujo lateral<sup>9</sup>:**

Contribuye a la diferenciación entre cepas del complejo *M. tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas (MNT):

La técnica<sup>9</sup> consiste en una membrana de nitrocelulosa en la que se inmoviliza un biorreactivo de interés. Posteriormente, la muestra y otros reactivos se mueven por capilaridad a unas zonas preparadas como “zona de prueba” y “zona de control”. La aparición de una mancha coloreada o dos se atribuye a un test negativo o positivo.

Estos inmunoensayos implican el flujo de la muestra a través de la membrana porosa, colocada sobre un papel absorbente colocado debajo. El antígeno es retenido en la membrana donde se ha inmovilizado previamente un Anticuerpo de captura y la detección se realiza por formación de un ensayo tipo “sándwich” con otro Anticuerpo marcado. En estos tipos de tests la prioridad es conseguir una sensibilidad y efectividad adecuadas para tomar decisiones inmediatas sobre el problema analítico a resolver.

El BD y el SD Bioline detectan el antígeno MPT64, mientras que el Capilia detecta el antígeno MPB64; ambas proteínas secretoras específicas del complejo MTB.

Tanto medios sólidos como líquidos pueden ser usados como muestras. El tiempo de lectura es de 15 minutos.

Este test ha demostrado ser altamente sensible (>95%) y específico (>95%) en varios estudios clínicos.

Es importante considerar que según lo establecen las normas nacionales de diagnóstico de tuberculosis todos los casos con BACILOSCOPIAS negativas /cultivo positivo, así como los aislamientos de muestras extrapulmonares deben tener acceso a identificación de especie micobacteriana.

**Gráfico 20:** Inmunocromatografía de flujo lateral para la identificación de especie.

### Identificación de especie





---

## Comité Provincial de **Bioteología**

---

### **Estudios de sensibilidad**

Su finalidad es poder predecir, si la cepa aislada responderá al tratamiento tuberculostático convencional o bien si presenta algún mecanismo de resistencia que indican que una determinada droga no va a ser efectiva.

Son estudios que se realizan en laboratorios de referencia. Hoy en día la Red de Tuberculosis deriva las cepas al Instituto Malbrán para estudiar diversas sensibilidades utilizando una técnica de biología molecular para la detección de mutaciones en el gen rpoB (Gene Xpert, Cepheid) y cultivos en medio líquido con diferentes antibióticos (BACTEC MGIT, BD).

### **5. ¿Qué tecnologías se encuentran disponibles para diagnóstico microbiológico de la TBC en Argentina?**

En Argentina se encuentran disponibles y con registro de comercialización por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) los métodos disponibles en Neuquén (ya mencionados), así como sistemas de cultivo automatizado en base a medios líquidos (como MGIT-BACTEC) y sistemas de amplificación de ácidos nucleicos como el Gene Xpert.

Otros sistemas, como el “loop-mediated isothermal amplification” (LAMP), no han ingresado al país para comercializarse hasta el día de la fecha.



# tecnologías alternativas - metodología

**6. ¿Qué tecnologías diagnósticas para laboratorio de TB hay disponible en Argentina?**

**7. ¿Existe necesidad de incorporar nuevas tecnologías para el diagnóstico de la TB? ¿Si es así, cuáles y donde serían más prioritarias?**

**8. ¿Cuáles son sus valores de Sensibilidad, Especificidad, etc.?**

**9. ¿Qué métodos y equipos tienen diagnósticos más precoces?**

**10. ¿Qué ventajas tiene cada tecnología para las co-infecciones TB-VIH?**

**11. ¿Qué tecnologías permiten detectar Resistencia a antimicrobianos?**

**12. ¿Qué tecnologías son operador dependiente?  
¿Pueden instalarse en cualquier Laboratorio de la provincia?**



## Comité Provincial de **Biología**

---

### **6. ¿Qué tecnologías diagnósticas para laboratorio de TBC hay disponible en Argentina?<sup>10</sup>**

#### **Descripción de nuevas tecnologías actualmente no disponibles en el subsector público de salud de Neuquén:**

##### **MEJORAS EN MICROSCOPIA<sup>11</sup>:**

En la actualidad se realiza la coloración de Ziehl-Neelsen y la observación en microscopio óptico en los laboratorios del Sistema Público de la provincia de Neuquén.

La microscopía es recomendada para TODOS los niveles de laboratorios (periféricos y niveles especializados) debido a que requiere precauciones mínimas de bioseguridad. Algunos laboratorios de cabecera cuentan con lámparas LED, una de las mejoras propuestas es permitir a todos los laboratorios de la provincia acceder a dicha tecnología.

La microscopía tiene sensibilidad limitada, que se reduce aún más en personas con VIH. Este es un punto crítico debido al aumento de casos de coinfecciones TB-HIV de los últimos años en la ZONA METROPOLITANA.

Es muy útil debido a que se requiere para monitorear la respuesta al tratamiento de TB.

La OMS recomienda que la microscopía de fluorescencia LED debe ir introduciéndose y reemplazar la microscopía convencional y la tinción de ZN en todos los laboratorios, por lo que desde fines del 2018 se está poniendo a punto dicha técnica que en el 2019, luego de diversas capacitaciones, será ejecutada por los hospitales cabecera de zona que tengan microscopios de fluorescencia.

##### **Las tinciones con fluorocromos<sup>12</sup>**

Emplean como primer colorante la auramina-rodamina. Se tiñen en frío y, como en el caso anterior, tampoco se decolora con la mezcla de alcohol-clorhídrico. Al observarlos en un microscopio de fluorescencia, las micobacterias emiten una luz fluorescente. Esta luz emitida puede ser detectada rápidamente. Las preparaciones se observan con un objetivo de menor aumento, con lo que la superficie visualizada es mayor, lo cual hace que la tinción resulte más sensible y requiera menos tiempo de observación (1-2 minutos).

Inconvenientes de esta técnica son la dificultad del enfoque, que requiere un microscopio de fluorescencia, que algunas micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido puede que no se tiñan, que puede a la larga dañar la vista del observador y, sobre todo, que es necesario personal con suficiente experiencia para visualizarlas. La decisión de utilizar una u otra en cada laboratorio está en función del número de baciloscopias que se realizan, la dotación de personal (su número y su experiencia) y del material disponible.

En una jornada laboral de un solo observador es prácticamente imposible que pueda ver más de 15-20 tinciones de Ziehl-Neelsen con garantías, mientras que podría ver 50-60 tinciones fluorescentes.

##### **Cultivos en medio líquido<sup>13</sup>:**

Son medios líquidos que se introducen en aparatos que incuban los frascos y a su vez realizan una monitorización continua de la actividad metabólica que hay en su interior para ver si hay crecimiento o no.

Tienen una incrementada sensibilidad para el crecimiento de *M. tuberculosis* (hasta un



## Comité Provincial de **Biotechnología**

---

20% de incremento en la positividad) y un reducido tiempo de detección (10-14 días versus 2-4 semanas). **El inconveniente es la tasa de contaminación del medio líquido, el cual parece ser más alto en comparación con el sólido.**

**La OMS recomienda el uso del medio sólido convencional junto con el medio líquido para el aislamiento primario de micobacterias.** Deben seguir realizándose en paralelo.

El medio líquido consiste en caldo Middlebrook 7H9 suplementado con 10% de OADC (ácido oleico, albúmina, dextrosa y catalasa) y, para evitar la contaminación con otros microorganismos, se agrega PANTA (una mezcla de antibióticos: polimixina, anfotericina B, ácido nalidíxico, trimetoprim y azlocilina).

### **BACTEC MGIT 960**<sup>14</sup>

#### **PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO**

El tubo indicador de crecimiento micobacteriano BD BBL MGIT de 7 mL es un tubo que contiene Caldo Middlebrook 7H9 modificado que permite el crecimiento y detección de micobacterias. El tubo BD MGIT contiene un compuesto fluorescente embebido en silicona que está en la parte inferior de un tubo de 16 x 100 mm de fondo redondo. El compuesto fluorescente es sensible a la presencia de oxígeno disuelto en el caldo. La concentración inicial del oxígeno disuelto apaga las emisiones procedentes del compuesto y se puede detectar muy poca fluorescencia. Más tarde, la respiración activa de los microorganismos consume el oxígeno, que permite la fluorescencia del compuesto.

Es un análisis cualitativo que dura 4-13 días. La prueba se basa en la comparación del crecimiento del aislado de *Mycobacterium tuberculosis* en un tubo con antibiótico con otro sin antibiótico (control de crecimiento). El instrumento BD BACTEC MGIT monitorea los tubos para detectar un aumento de su fluorescencia. El análisis de la fluorescencia del tubo que contiene antibiótico comparada con la fluorescencia del tubo de control de crecimiento es utilizado por el instrumento para determinar los resultados de la sensibilidad.

El instrumento BD BACTEC MGIT interpreta estos resultados automáticamente utilizando algoritmos previamente definidos (que comparan el crecimiento en el tubo que contiene antibiótico y en el tubo de control de crecimiento) y el instrumento informa un resultado de sensibilidad o resistencia.

#### **LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO**

Se debe permitir que las suspensiones preparadas a partir de medios sólidos reposen durante el tiempo prescrito antes de realizar la estandarización. Las preparaciones de inóculos hechas a partir de medios sólidos sin usar un estándar de turbidez de 0,5 McFarland y las diluciones apropiadas pueden producir resultados inexactos. Utilice únicamente cultivos puros de *M. tuberculosis*. Los cultivos que están contaminados o que contienen varias cepas de micobacterias pueden producir resultados erróneos. Si no se reconstituyen los antibióticos con los volúmenes apropiados de agua estéril desionizada, pueden obtenerse resultados inexactos.



## Comité Provincial de **Biología**

---

La tasa de cultivos aislados por el BACTEC MGIT 960® es mejor que en el medio LJ (80-100% contra 59,7-87,2%).

### **HERRAMIENTAS BASADAS EN EL ADN PARA EL DIAGNÓSTICO DE TB**

Tests clásicos para la amplificación de ácidos nucleicos (NAATs, del inglés, Nucleic Acid Amplification Tests):

Desde inicios de los años noventa, varias metodologías han sido publicadas para la detección de *M. tuberculosis* con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), usando cebadores oligonucleótidos para amplificar un fragmento de ADN específico para este microorganismo. Estos NAATs pueden arrojar resultados en 3-6 horas e incluyen a aquellos comerciales y a los “hechos en casa”, basados en un protocolo desarrollado en un laboratorio no-comercial.

Cada NAAT usa un método diferente para amplificar regiones específicas del ácido nucleico del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Varios NAATs comerciales existen y la FDA (U.S. Food and Drug Administration) ha aprobado el uso de algunos de ellos para muestras respiratorias solamente.

Estos kits incluyen:

- el GenProbe Amplified *M. tuberculosis* Direct test (AMTD),
- el Roche Amplicor MTB test
- el Cobas Amplicor test
- el Abbott LCx test
- el BD-ProbeTec (SDA) test (8).
- El LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) de Eiken Chemical Co. (Japón)

<sup>15</sup>Un grupo experto de la OMS concuerda en que la tecnología LAMP tiene potencial para ser una herramienta diagnóstica rápida de TB, pero que la evidencia disponible de este ensayo es insuficiente para recomendarlo como prueba que sustituya a la microscopía tradicional. Por el momento no está disponible en el país.

El uso de la prueba rápida Xpert MTB/RIF® se ha ampliado considerablemente desde 2010, cuando la OMS recomendó su empleo por primera vez. La prueba detecta de forma simultánea la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina, que constituye el fármaco más importante contra esta enfermedad. Este método, que permite obtener un diagnóstico en el plazo de dos horas, está recomendado por la OMS como prueba de diagnóstico inicial en todas las personas con signos y síntomas de la tuberculosis.

Más de 100 países han empezado ya a utilizarlo, y se han adquirido a nivel mundial un total de 6,9 millones de cartuchos en 2016.



## Comité Provincial de **Biología**

---

### **XPert MTB/RIF (Cepheid)<sup>16</sup>**

El Xpert MTB/RIF test para el diagnóstico de TB resistente a drogas. Los métodos NAATs disponibles para la detección de ADN de *M. tuberculosis*, incluyen procesamiento de la muestra de esputo y extracción del ADN como dos pasos separados. El Xpert MTB/RIF integra procesamiento del esputo, extracción de ADN y amplificación en un solo paso de preparación de la muestra. Este método automatizado basado en cartuchos detecta directamente del esputo y en menos de dos horas, simultáneamente el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la rifampicina.

La tecnología se basa en la plataforma GeneXpert. Esta plataforma posibilita la detección de resistencia a la rifampicina a través de la detección de mutaciones en el gen *rpoB*. El sistema cerrado de esta tecnología, disminuye el riesgo de contaminación y no son necesarias instalaciones de bioseguridad especiales.

Una revisión sobre la precisión de este método y que incluye 27 estudios, concluye que en comparación con la microscopía, el Xpert® MTB/RIF incrementa la detección de TB entre casos confirmados por cultivo en un 23%. Para la detección de resistencia a la rifampicina, el Xpert® MTB/RIF muestra una sensibilidad acumulada de 95% y una especificidad acumulada de 98%.

La OMS recomendó en diciembre del 2010, el uso del Xpert® MTB/RIF y en la actualidad, está promoviendo la introducción global de esta tecnología. Con la finalidad de facilitar el acceso a esta tecnología, el sector público de ciertos países puede adquirir los cartuchos a precios significativamente reducidos. Hasta el 31 de diciembre del 2014, cerca de 4,000 GeneXpert instrumentos y más de 10 millones de cartuchos MTB/RIF han sido adquiridos por el sector público de 116 de los 145 países elegidos para acceder a ese precio especial.

### **Nuestro país no cuenta al día de hoy con el acceso a ese beneficio.**

Steingart et al citan<sup>17</sup> que en adultos que se cree que tienen TB, con o sin infección por VIH, Xpert MTB / RIF es sensible y específico. Xpert MTB / RIF tiene una mayor sensibilidad para la detección de TB en pacientes con baciloscopia positiva que los pacientes con frotis negativo. No obstante, también puede ser valioso como una prueba complementaria en pacientes con baciloscopias negativas.

Para la detección de la resistencia a la rifampicina, en adultos que se cree que tienen TB-MDR, Xpert MTB / RIF proporciona resultados exactos y puede permitir el inicio rápido del tratamiento de la TB-MDR, a la espera de los resultados del cultivo convencional y la DST.

### **Recomendaciones de OMS sobre diagnóstico de Laboratorio:**

La OMS ha recomendado en 2016 cuatro nuevas pruebas diagnósticas: una prueba molecular rápida para la detección de la tuberculosis en centros de salud periféricos en los que no es posible emplear la prueba rápida Xpert MTB/RIF, y tres pruebas para detectar la resistencia a fármacos antituberculosos de primera y segunda línea.

En los niños es particularmente difícil diagnosticar esta enfermedad, y la prueba Xpert MTB/RIF es por ahora el único método generalmente disponible para el diagnóstico de la tuberculosis pediátrica.

## Comité Provincial de **Biología**

### Mejoras en los tests de sensibilidad a drogas (DST):

La realización del antibiograma en medios líquidos cada vez es más frecuente por su relativa sencillez, reproducibilidad y rapidez, ya que los resultados pueden obtenerse en 5-10 días, frente a 3 semanas que requieren los medios sólidos.

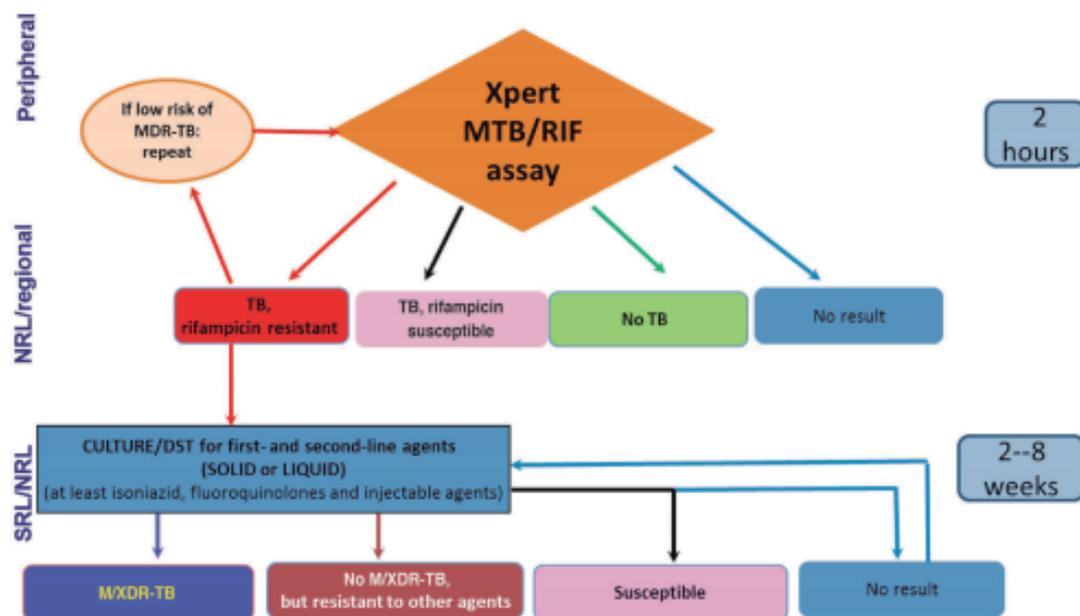
Se han descrito diversos genes cuya mutación se asocia con la resistencia a drogas. Así, la resistencia a rifampicina en más del 96% de los casos se debe a una mutación en el gen *rpo*. En cuanto a la isoniacida, se han descrito diversos genes *katG*, *inhA*, *ahpC*, *kasA*, que en su conjunto son responsables de la resistencia a esta droga aproximadamente en un 90% de los casos; la resistencia a etambutol en un 47-65% de los casos, se debe a una mutación en el gen *embB* y la resistencia a estreptomycin en un 70% se debe a la mutación del gen *rpsL*. Se han desarrollado múltiples métodos moleculares para detectar la posible existencia de estos mecanismos de resistencia con el objeto de no tener que esperar los 5-10 días que puede tardar el antibiograma a partir de que la cepa este aislada, pero todavía no son lo suficientemente simples como para incorporarlos a la rutina diagnóstica<sup>32</sup>.

Hoy en día, cuando es necesario, se derivan las muestras al centro de referencia (Instituto Malbrán) para que se realicen dichos estudios.

### Algoritmos propuestos para la implementación de la tecnología Xpert MTB/RIF:<sup>18 19</sup>

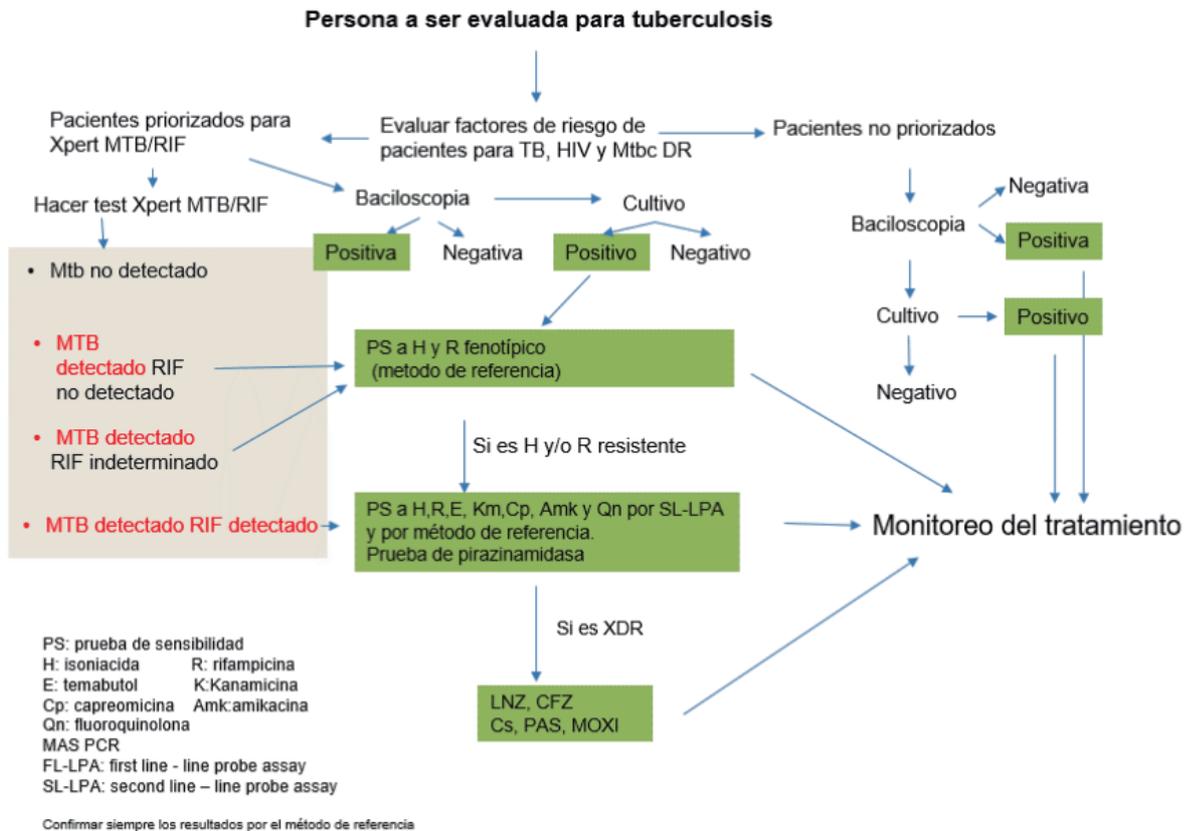
**Gráfico 21:** algoritmo recomendado por OMS para la implementación de Xpert MTB/RIF. IMPLEMENTING TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS, Policy framework.

**Algorithm 3.** Using the Xpert MTB/RIF assay as an initial diagnostic test for TB followed by drug-susceptibility testing for second-line anti-TB agents when necessary



## Comité Provincial de Biotecnología

**Gráfico 22:** Algoritmo propuesto por El Laboratorio De Referencia Iner-Coni (Santa Fe, Argentina).



### Otros métodos para la detección de M. tuberculosis que no se realizan en la provincia:<sup>20</sup>

- Identificación cromatográfica mediante análisis de los ácidos micólicos
- Identificación mediante estudios genético-moleculares
- Secuenciación del DNA
- Hibridación en fase sólida
- Técnicas moleculares para tipificación de MTC. Interés epidemiológico: IS6110 RFLP, Spoligotyping, Número variable de repeticiones en tándem (variable number tandem repeat, VNTR), Métodos que utilizan el genoma completo.



---

## Comité Provincial de **Biología**

---

### **7. ¿Cómo se organiza la red prestacional de diagnóstico de laboratorio de la TBC en el Subsector Público?**

#### **Organización de la red prestacional de laboratorios de Neuquén:<sup>21</sup>**

##### **Rol del laboratorio de TB**

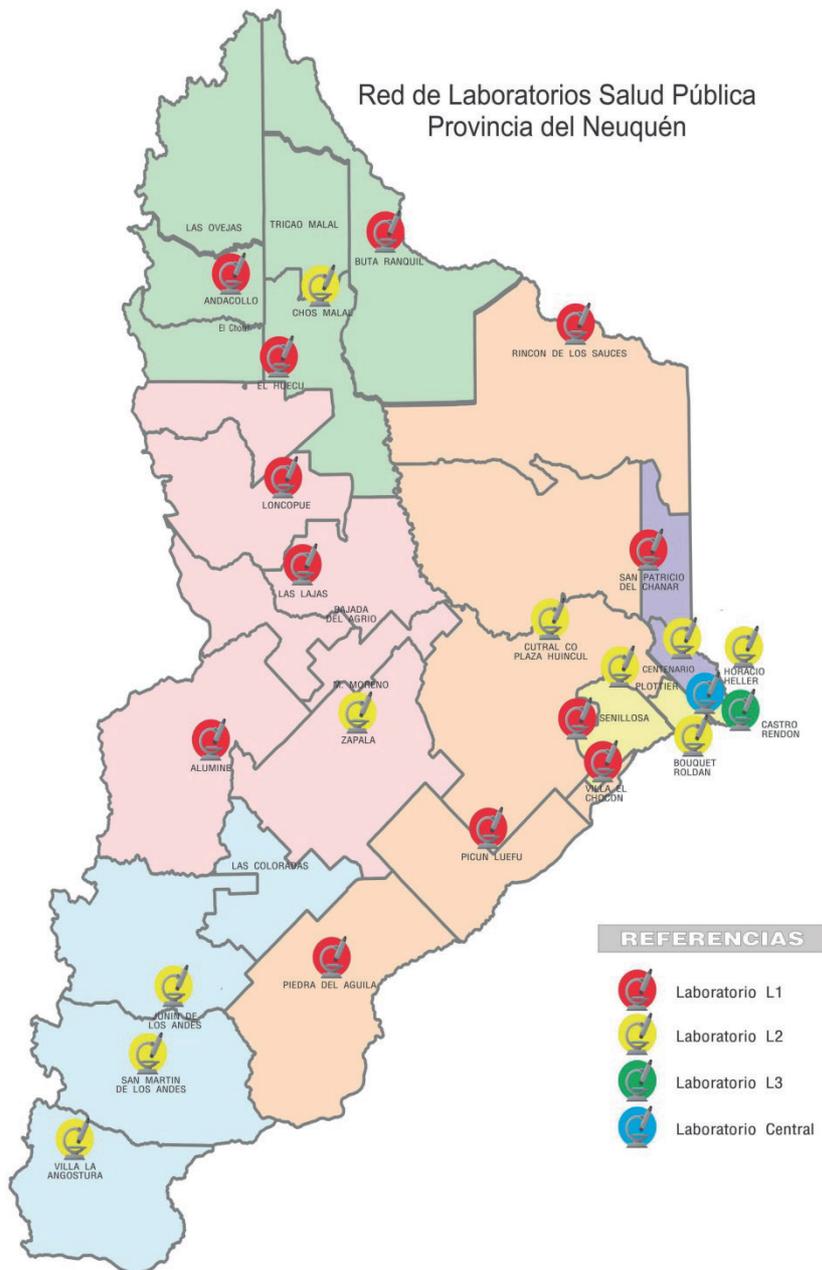
Las redes de laboratorios de TB juegan un rol vital en el control de esta enfermedad dado que:

- Establecen la confirmación bacteriológica de TB y TB MDR
- Monitorean el progreso y éxito del tratamiento
- Apoyan los estudios de vigilancia (ej. Encuestas de resistencia a drogas, encuestas de prevalencia).



### Comité Provincial de Biotecnología

**Gráfico 23:** Organización de la Red de Laboratorios de Salud Pública de la provincia de Neuquén.





## Comité Provincial de **Biotecnología**

### **Características de la red de laboratorios de TB de la provincia del Neuquén:**<sup>22</sup>

Para que los servicios de laboratorio sean más eficientes y potentes, éstos se integran en una red de laboratorios de TB, de tal manera que se asegure a los enfermos un diagnóstico bacteriológico oportuno, preciso y accesible.

La red de laboratorios provincial funciona con el objetivo de garantizar la resolución de la demanda de análisis, en tiempo adecuado, con la oportunidad necesaria, con calidad analítica y prestacional, teniendo en cuenta permanentemente la utilización racional de los recursos, utilizando de manera complementaria y cooperativa la capacidad instalada.

La red de laboratorios de TB de la provincia de Neuquén está organizada considerando la implementación y puesta a punto de las técnicas bacteriológicas de manera estandarizada y con coberturas suficientes, de acuerdo al nivel de complejidad de los laboratorios.

Todos los laboratorios dan garantías de la bioseguridad, de acuerdo a los niveles de riesgo asociados con las actividades que realizan.

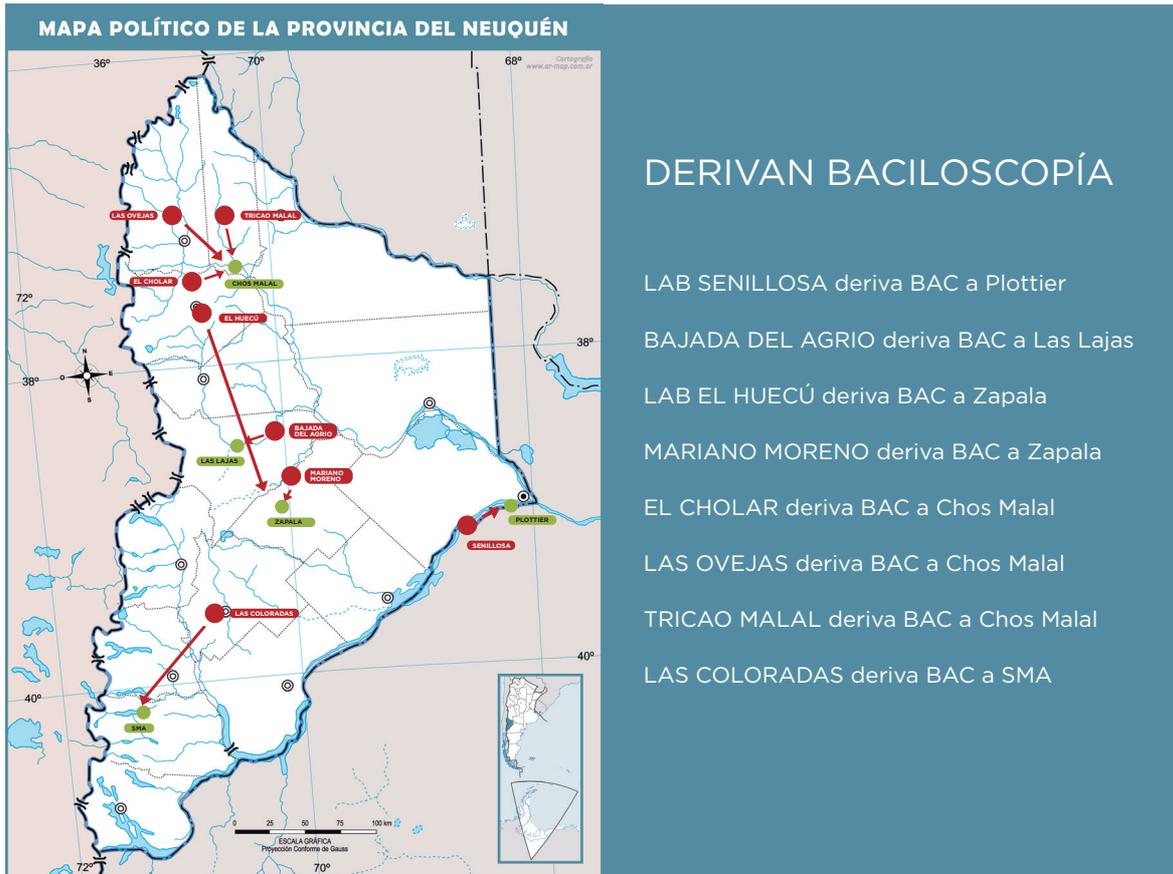
**Tabla:** nivel de riesgo del laboratorio de TBC

Nivel de riesgo del laboratorio de Tuberculosis	Actividades del laboratorio	Evaluación del riesgo
Bajo riesgo	Baciloscopía	Bajo riesgo de generar aerosoles  Baja concentración de partículas infectantes
Riesgo moderado	Procesamiento y concentración de muestras para inoculación en medios de cultivo	Moderado riesgo de generar aerosoles  Baja concentración de partículas infectantes
Alto riesgo	Manipulación de cultivos para identificación y Pruebas de Sensibilidad	Alto riesgo de generar aerosoles  Alta concentración de partículas infectantes



Comité Provincial de **Biotechnología**

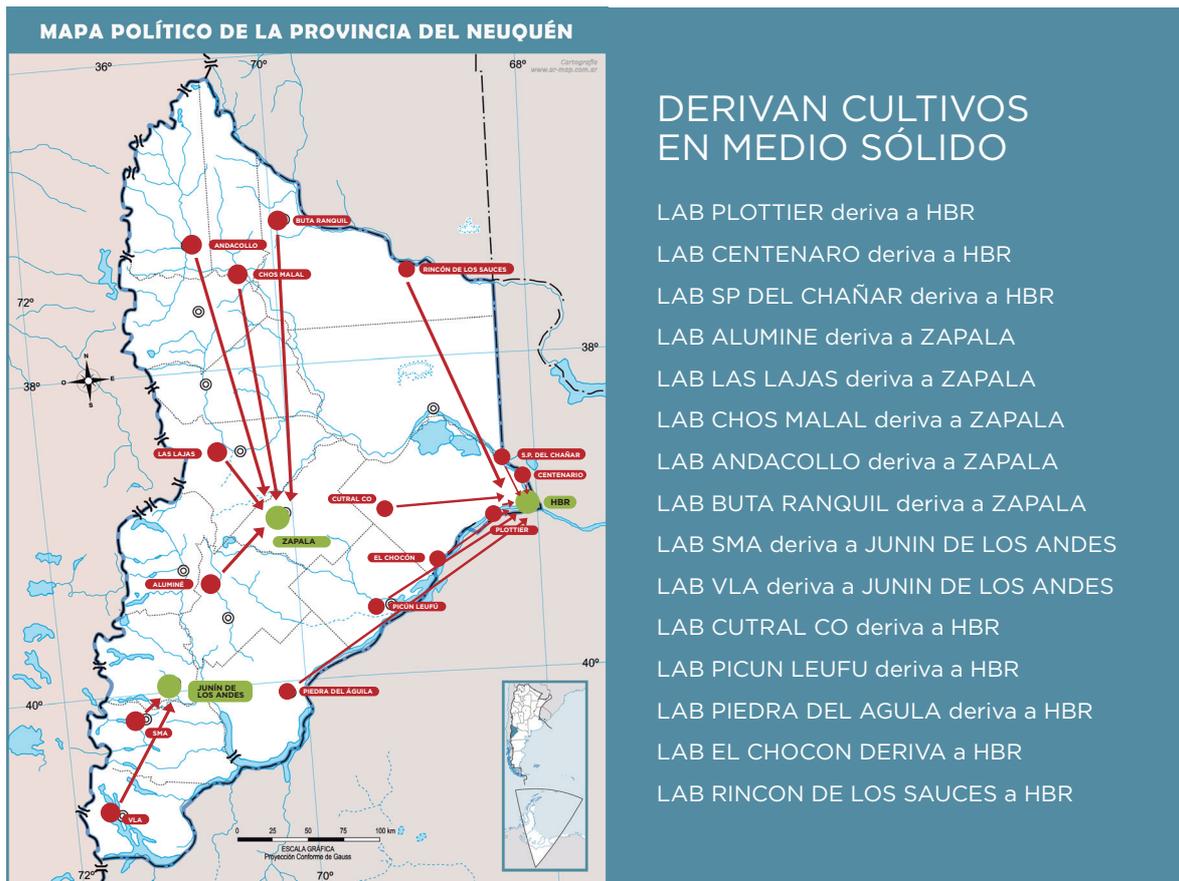
**Gráfico 24:** Organización de derivaciones para baciloscopía, Red de Tuberculosis de la provincia de Neuquén.





## Comité Provincial de Biotecnología

**Gráfico 25:** Organización de derivaciones para cultivo en medio sólido.



### Datos adicionales de la Red de Tuberculosis:<sup>23</sup>

Los Laboratorios con cabina son: Hospital Junin de los Andes, Hospital Bouquet Roldan, Hospital Zapala, Hospital Heller y Hospital Castro Rendón (los últimos 3 con salida al exterior).

Junin de los Andes procesa sus muestras y todas las de la Zona IV.

HPN procesa todas sus muestras, de sitios estériles y no estériles.

HBR continúa preparando reactivos utilizados en casos de escasez de medios comerciales para la siembra.



## Comité Provincial de **Bioteología**

---

### **8. ¿Existe necesidad de incorporar nuevas tecnologías para el diagnóstico de la TB? ¿Si es así, cuáles y dónde serían más prioritarias?**

La baciloscopía con microscopía tradicional es un método con baja sensibilidad y operador dependiente, y el cultivo en medio sólido, método engorroso y que brinda resultados alrededor de los 45 días, hacen que el diagnóstico se realice de manera tardía, con riesgo de pérdida del seguimiento del paciente y la propagación del microorganismo. Es necesario incorporar una nueva tecnología que acorte esos tiempos para brindar un mejor servicio a la comunidad y disminuir los casos nuevos de TB (según normativas OMS: fin a la TB en 2035).

Desde Agosto de 2018 se están realizando reuniones con diversos actores de la Red de Tuberculosis para lograr un consenso sobre el tipo de tecnología a implementar y población afectada, tratando de garantizar el acceso de todos los pacientes de las distintas zonas sanitarias.

Las principales tecnologías en las que esta evaluación se enfocó son:

- Biología molecular (Gene Xpert, Cepheid)
- Cultivo en medio líquido (BACTEC MGIT, BD)

El consenso de expertos es que sería adecuado que se instale alguna de las dos tecnologías en ZONA METROPOLITANA por el número mayor de casos que se presentan y por la confluencia de derivaciones de pacientes o muestras de todas las ZONAS SANITARIAS.

Dada la organización de atención de salud en red, por un sistema de derivaciones por complejidad (referencia-contrareferencia), resulta de gran importancia considerar si es factible derivar muestras biológicas sin riesgos de contaminación, o de pérdida de la viabilidad de las mismas.

Se realizaron averiguaciones con especialistas a nivel nacional por ambos tipos de tecnología, se detallan en la siguiente tabla los puntos a consensuar:

Según los algoritmos citados el cultivo en medio sólido debe mantenerse aunque se instalen ambas tecnologías, por lo que la muestra inicial debería ser fraccionada en dos:

- Una parte sería procesada para la baciloscopia y cultivo en medio sólido (LJ-Stonebrik), en los laboratorios habilitados para dicha tarea.
- La fracción restante se enviaría para ser testeada por la nueva tecnología a implementar.

Una de las desventajas que plantea esta forma de derivación de muestra es que el inóculo disminuye al dividir la muestra inicial (lo que se agrava en poblaciones pediátricas debido a que la muestra es menor), como también que el mayor manipuleo y traslado llevaría a un aumento de casos falsos positivos (en BACTEC MGIT).

- La derivación de las muestras de todos los pacientes de la provincia puede que no afecte el total de casos positivos con la tecnología XPERT MTB/RIF, pero requeriría de un personal de salud abocado y capacitado para esa función específica.
- Otra de las alternativas que se planteó es el testeo por la nueva tecnología a implementar solamente en el Hospital Provincial de Neuquén (hospital de mayor



## Comité Provincial de **Biotechnología**

complejidad de la provincia de Neuquén), aduciendo a la gran población de pacientes atendidos con VIH.

Como se mencionó anteriormente, estos puntos continúan siendo estudiados y a la espera de un consenso provincial.

### 9. ¿Qué métodos y equipos tienen diagnósticos más precoces?<sup>24</sup>

El tiempo promedio transcurrido hasta la detección fue de < 1 día con el Xpert MTB/RIF, 1 día con la microscopía, 17 días con el cultivo en medio líquido y > 30 días con el cultivo en medio sólido. La detección de resistencia a la rifampicina tomó < 1 día con el Xpert MTB/RIF. Cuando no se utilizaron los resultados del Xpert MTB/RIF para iniciar el tratamiento, los pacientes con baciloscopia negativa comenzaron el tratamiento después de 58 días en promedio, mientras que los que lo utilizaron, comenzaron tratamiento después de 4 días en promedio.

### 10. ¿Cuáles son sus valores de Sensibilidad, Especificidad?<sup>25 26 27</sup>

El XPERT MTB/RIF presenta 98% de Sensibilidad y 99% de Especificidad para muestras de tuberculosis pulmonar en adultos. En niños los valores de Sensibilidad son de 66% y Especificidad 98%.

Con respecto a muestras extrapulmonares, en adultos, tiene buena performance para nódulos linfáticos, tejidos, LCR, pero la Sensibilidad decae con los líquidos pleurales (44%, se aconseja realizar biopsia).

**Gráfico 26:** valores de Sensibilidad y Especificidad de muestras pulmonares y extrapulmonares en adultos, detección de la resistencia a Rifampicina. (WHO Automated real time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance).

### Xpert MTB/RIF

	Publicaciones	Pacientes		Sensibilidad		Especificidad	
				%	(IC 95%)	%	(IC 95%)
TBC pulmonar adultos	23	1952	Bac +	98	(97-99)	99	(98-99)
	23	7151	Bac - Cult +	68	(61-74)		
	5	1789	Bac - Cult + HIV +	61	(42-79)		
TBC extrapulmonar	14	1952	Cult + Nódulo linfático	85	(72-92)	92	(90-97)
	12	699	Tejidos	81	(68-90)	98	(87-100)
	13	709	LCR	80	(62-90)	99	(96-100)
	17	1385	Liq pleural	44	(25-65)	98	(95-99)
Resistencia a R	17	555	resistente a R	95	(90-97)	98	(95-97)
		2069	sensible a R				



## Comité Provincial de **Biotecnología**

**Gráfico 27:** valores de Sensibilidad y Especificidad en población pediátrica, detección de la resistencia a la Rifampicina. WHO Automated real time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance.

### Xpert MTB/RIF

	Publicaciones	Pacientes		Sensibilidad		Especificidad	
				%	(IC 95%)	%	(IC 95%)
TBC pulmonar niños	10	1546	esputo cultivo +	66	(52-77)	98	estrechos intervalos
	8	995	clinica +	4	(1-12)		
	7	1319	Lav gástrico cultivo +	66	(51-81)		
	3	269	clinica +	15	(5-31)		
Resist. a R				86	(53-98)		

El BACTEC MGIT<sup>28</sup> la estimación combinada de la sensibilidad fue del 100% (IC del 95%: 96 a 100) y la estimación de la especificidad combinada fue del 96% (IC del 95%: 93 a 98).

Ambas tecnologías presentan parámetros altos de Sensibilidad y Especificidad, no encontramos estudios que las comparen directamente.

### 11. ¿Qué ventajas tiene cada tecnología para las co-infecciones TB-H

<sup>29</sup>La coinfección por el VIH y la tuberculosis (TB) es una de las principales fuerzas impulsoras de la epidemia mundial de TB y ha generado varios desafíos en el diagnóstico de la TB pulmonar. La presentación clínica, los hallazgos radiográficos y la detección de casos se ven gravemente afectados por la inmunosupresión relacionada con el VIH. Varios estudios han demostrado que la coinfección por el VIH conduce a una respuesta inmunitaria celular reducida.

La microscopía no es una prueba adecuada en el diagnóstico de TB pulmonar, ya que tiene una sensibilidad baja, especialmente en individuos VIH positivos. En los últimos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha respaldado el uso de la prueba molecular Xpert MTB / RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EE. UU.) Como una herramienta de diagnóstico inicial para la detección de TB en pacientes VIH positivos. Sin embargo, esta nueva herramienta de diagnóstico no puede sustituir por completo al cultivo de Myco-



## Comité Provincial de **Biología**

bacterium tuberculosis (MTB), ya que solo proporciona información sobre la susceptibilidad de la rifampicina y no se puede utilizar para el monitoreo del tratamiento. Los métodos basados en el cultivo siguen siendo el estándar de oro en el diagnóstico de la TB, las pruebas de sensibilidad a los medicamentos (DST) y el monitoreo del tratamiento. Se ha demostrado que la coinfección por VIH y la disminución de los recuentos de células CD4 no solo dificultan el diagnóstico de la TB, sino que también aumentan la probabilidad de una enfermedad más grave y diseminada.

### **12. ¿Qué tecnologías permiten detectar Resistencia a antimicrobianos? ¿y a otros antibióticos?**

El sistema BACTEC MGIT realiza una prueba de sensibilidad a diversos antibióticos (isoniacida, rifampicina, etambutol), en cambio el GENE XPERT solo detecta la resistencia a la Rifampicina por medio de la amplificación de ácidos nucleicos.<sup>30</sup>

### **13. ¿Qué tecnologías son operador-dependientes? ¿Pueden instalarse en cualquier LABORATORIO de la provincia?**

El sistema BACTEC MGIT requiere de personal entrenado y de mayores medidas de bioseguridad al manipular medios de cultivo con alta carga infectiva. Debe ser instalado en una institución que tenga cabina de bioseguridad.

La tecnología GENE XPERT presenta ventajas con respecto a este punto, puede ser manipulado por personal con entrenamiento mínimo y puede ser instalado en cualquier laboratorio de la provincia con requisitos mínimos de bioseguridad, debido a que se trabaja con carga bacteriana reducida.

Con respecto al lugar de instalación, la OMS en el documento “Implementación<sup>31</sup> y aplicación costo-efectiva del sistema cerrado de PCR en tiempo real (RT-PCR) Xpert-MTB/Rif® avalado por OMS para la detección del complejo Mycobacterium tuberculosis y resistencia a rifampicina”, recomienda la instalación de un equipo XPERT MTB/RIF en algún Laboratorio Nacional de Referencia.

En otro apartado, el consenso también desarrolla que XPERT MTB/RIF debería ser usado en primera instancia en la mayoría de los casos sospechosos (en los pacientes Sintomáticos Respiratorios con alto riesgo de TB-MDR o casos con TB pulmonar diagnosticada y con alto riesgo de TBMDR, en las personas con VIH sospechosas de TB, en los pacientes Sintomáticos Respiratorios sin riesgo de TB-MDR ni TB asociada a VIH con: Rayos X de Tórax que evidencia anormalidades y Sintomáticos Respiratorios con baciloscopia negativa que siguen siendo sospechosos de TB), casi como rutina en los diferentes hospitales.

Este consenso brinda información relevante, sin embargo, se considera que, dadas las características epidemiológicas de la TB en Neuquén, sus recomendaciones de equipamiento no se ajustan a las necesidades del contexto local. Los puntos anteriormente analizados llevan al equipo redactor a la conclusión que un sistema BACTEC-MGIT sería el más adecuado para incorporar por Salud Pública de Neuquén.

Inicialmente el Laboratorio del Hospital Castro Rendón se ofrece como la principal plaza donde instalar el nuevo equipamiento. El laboratorio mencionado cuenta con la cabina de seguridad, remodelaciones edilicias realizadas para tal fin, cuenta con personal entrenado y dispuesto a hacerlo. Sin embargo no es actualmente el nodo referente de TB en la organización de la red y cuando se profundiza en la posibilidad de realizar los cultivos surgen datos al comunicarnos con referentes del Centro de Referencia (CONI) y del fabricante (Beckton Dickinson):



## Comité Provincial de **Biotecnología**

\* Queda descartada la posibilidad de derivar el tubo de MGIT para ser inoculados en los laboratorios que realizan cultivo: ya que el suplemento no puede ser fraccionado y freezado, y por otro lado se aumentaría la posibilidad de contaminaciones cruzadas al abrir los tubos.

\* Queda descartada la posibilidad también de recibir en un laboratorio el sedimento de las muestras decontaminadas ya que no se cumpliría el requisito de inocular el tubo de MGIT inmediatamente e introducirlo al equipo y también aumenta mucho la posibilidad de contaminarse.

\* BD no tiene experiencia y no recomienda el defasaje en la siembra de los tubos de MGIT

Dada la organización actual de la red de diagnóstico microbiológico de la TB, se encuentran distintas opiniones acerca del laboratorio donde la incorporación sería más adecuada, factible, eficiente y equitativa. Para intentar resolver esta cuestión, desde Agosto de 2018 se realizaron reuniones e intercambios vía mail para llegar a un consenso. Luego de analizar la situación de cada laboratorio, sus recursos humanos, equipamiento y aspectos edilicios, y teniendo en cuenta los flujos de derivación de muestras biológicas, se elaboró un cuestionario con las siguientes preguntas para conocer las opiniones de todos los actores clave convocados a participar:

### **1) CONSIDERA QUE INCORPORAR EL MGIT EN SALUD PÚBLICA DE NEUQUÉN EN LAS CONDICIONES ACTUALES REPRESENTARÍA UNA DECISIÓN ACERTADA:**

- TOTALMENTE DE ACUERDO
- BASTANTE DE ACUERDO
- NI ACUERDO NI DESACUERDO
- BASTANTE EN DESACUERDO
- TOTALMENTE EN DESACUERDO

Comentarios: .....

EN CASO DE HABER RESPONDIDO PARA LA PREGUNTA ANTERIOR LAS OPCIONES "TOTALMENTE DE ACUERDO" O "BASTANTE DE ACUERDO" RESPONDER:

### **2) CONSIDERA QUE LA INCORPORACIÓN DEL MGIT PARA ANALIZAR SOLAMENTE LAS MUESTRAS DE UN SOLO HOSPITAL REPRESENTARÍA UNA DECISIÓN ACERTADA:**

- TOTALMENTE DE ACUERDO
- BASTANTE DE ACUERDO
- NI ACUERDO NI DESACUERDO
- BASTANTE EN DESACUERDO
- TOTALMENTE EN DESACUERDO

Comentarios: .....

### **3) CONSIDERA QUE INCORPORAR EL MGIT EN UN SOLO HOSPITAL PARA QUE PROCESA TODAS LAS MUESTRAS DE TBC DE LA PROVINCIA ES UN CAMBIO FACTIBLE:**

- TOTALMENTE DE ACUERDO
- BASTANTE DE ACUERDO
- NI ACUERDO NI DESACUERDO
- BASTANTE EN DESACUERDO
- TOTALMENTE EN DESACUERDO

Comentarios: .....



Comité Provincial de **Biología**

		PREG 1	PREG 2	PREG 3
Laboratorio de Microbiología del Hospital Castro Roldán (laboratorio de mayor complejidad en la provincia)	1-TOTALMENTE DE ACUERDO	■	■	■
	2-BASTANTE DE ACUERDO	■	■	■
	3-NI ACUERDO NI DESACUERDO	■	■	■
	4-BASTANTE EN DESACUERDO	■	■	■
	5- TOTALMENTE EN DESACUERDO	■	■	■

		PREG 1	PREG 2	PREG 3
Laboratorio de Microbiología del Hospital Bouquet Roldán (ZONA METROPOLITANA)	1-TOTALMENTE DE ACUERDO	■	■	■
	2-BASTANTE DE ACUERDO	■	■	■
	3-NI ACUERDO NI DESACUERDO	■	■	■
	4-BASTANTE EN DESACUERDO	■	■	■
	5- TOTALMENTE EN DESACUERDO	■	■	■

		PREG 1	PREG 2	PREG 3
REFERENTE PROVINCIAL DE LABORATORIO PARA LA RED DE TUBERCULOSIS	1-TOTALMENTE DE ACUERDO	■	■	■
	2-BASTANTE DE ACUERDO	■	■	■
	3-NI ACUERDO NI DESACUERDO	■	■	■
	4-BASTANTE EN DESACUERDO	■	■	■
	5- TOTALMENTE EN DESACUERDO	■	■	■



Comité Provincial de **Biotechnología**

		PREG 1	PREG 2	PREG 3
Laboratorio de Microbiología del Hospital Horacio Heller (ZONA METROPOLITANA)	1-TOTALMENTE DE ACUERDO			
	2-BASTANTE DE ACUERDO			
	3-NI ACUERDO NI DESACUERDO			
	4-BASTANTE EN DESACUERDO			
	5- TOTALMENTE EN DESACUERDO			

		PREG 1	PREG 2	PREG 3
REFERENTE MÉDICO DE LA RED DE TUBERCULOSIS	1-TOTALMENTE DE ACUERDO			
	2-BASTANTE DE ACUERDO			
	3-NI ACUERDO NI DESACUERDO			
	4-BASTANTE EN DESACUERDO			
	5- TOTALMENTE EN DESACUERDO			

SERVICIO DE INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL CASTRO RENDÓN		NC	NC	NC
---	--	----	----	----

		PREG 1	PREG 2	PREG 3
Laboratorio de Microbiología del Hospital de Junin de los Andes (ZONA IV)	1-TOTALMENTE DE ACUERDO			
	2-BASTANTE DE ACUERDO			
	3-NI ACUERDO NI DESACUERDO			
	4-BASTANTE EN DESACUERDO			
	5- TOTALMENTE EN DESACUERDO			



### Comité Provincial de **Biotechnología**

		PREG 1	PREG 2	PREG 3
Laboratorio de Microbiología del Hospital de Zapala (ZONA SANITARIA II)	1-TOTALMENTE DE ACUERDO			
	2-BASTANTE DE ACUERDO			
	3-NI ACUERDO NI DESACUERDO			
	4-BASTANTE EN DESACUERDO			
	5- TOTALMENTE EN DESACUERDO			

		PREG 1	PREG 2	PREG 3
DIRECCIÓN DE RED DE LABORATORIOS (SUBSECRETARÍA DE SALUD)	1-TOTALMENTE DE ACUERDO			
	2-BASTANTE DE ACUERDO			
	3-NI ACUERDO NI DESACUERDO			
	4-BASTANTE EN DESACUERDO			
	5- TOTALMENTE EN DESACUERDO			



## Comité Provincial de **Bioteología**

---

Se analiza a continuación el agregado de respuestas por cada una de las preguntas:

Pregunta 1) CONSIDERA QUE INCORPORAR EL MGIT EN SALUD PÚBLICA DE NEUQUÉN EN LAS CONDICIONES ACTUALES REPRESENTARÍA UNA DECISIÓN ACERTADA:

Respuestas:

<b>PREGUNTA 1</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	4
BASTANTE DE ACUERDO	3
BASTANTE EN DESACUERDO	1
NO CONTESTA	1

Como se observa la gran mayoría acuerda con que se incorpore el equipo MGIT en el subsector público de Salud de Neuquén y no aparecen opiniones en contra.

Pregunta 2) CONSIDERA QUE LA INCORPORACIÓN DEL MGIT PARA ANALIZAR SOLAMENTE LAS MUESTRAS DE UN SOLO HOSPITAL REPRESENTARÍA UNA DECISIÓN ACERTADA:

Respuestas:

<b>PREGUNTA 2</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	1
BASTANTE EN DESACUERDO	3
TOTALMENTE EN DESACUERDO	3
NO CONTESTA	1

El 75% de los encuestados se encuentra en desacuerdo (totalmente o bastante) con que el MGIT sea incorporado para analizar las muestras de un solo hospital. La mayoría sostiene que si se incorpora deberían analizarse todas las muestras de la provincia, dado que, en el caso contrario, se estaría generando una inequidad. Sólo un hospital está totalmente de acuerdo con esto, y se trata del mismo servicio que pide la incorporación (HPN). Uno de los argumentos que plantean los solicitantes, es que en ese hospital se encontrarían la mayoría de los casos de co-infección TB-VIH, que podrían requerir un resultado con mayor urgencia.



## Comité Provincial de **Biotecnología**

---

Pregunta 3) CONSIDERA QUE INCORPORAR EL MGIT EN UN SOLO HOSPITAL PARA QUE PROCESE TODAS LAS MUESTRAS DE TBC DE LA PROVINCIA ES UN CAMBIO FACTIBLE

Respuestas:

<b>PREGUNTA 3</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	3
BASTANTE DE ACUERDO	3
BASTANTE EN DESACUERDO	1
TOTALMENTE EN DESACUERDO	1
NO CONTESTA	1

En la última pregunta, las respuestas están orientadas hacia la factibilidad de que un solo centro analice todas las muestras provinciales. El único centro que considera estar en desacuerdo es el solicitante, que considera que sólo realizaría las muestras de su propio hospital.

De lo hablado personalmente sumado a las respuestas de esta encuesta se desprende que la mayoría del personal de salud desea que la tecnología sea accesible para toda la población neuquina en caso de ser incorporado.

La desventaja que se plantea es que la centralización del cultivo de muestras en el pasado fue insostenible e hizo que comenzaran el cultivo en más de un laboratorio, ampliándose la red.

Una alternativa que las solicitantes plantean es la instalación de dos equipamientos en lugar de uno solo. Esto disminuiría la carga laboral en una sola institución a la hora de procesar todas las muestras de la provincia. Por el momento el proveedor local no acuerda con esa alternativa, no está dispuesto a mantener un precio accesible con la adquisición de un segundo equipamiento.

Se deberá seguir trabajando en el futuro en la evaluación previa para detectar las aptitudes edilicias y la disponibilidad de recurso humano abocado a dicha tarea, mejorar el flujograma de derivación de muestras y capacitar a todo el personal involucrado en la RED DE TUBERCULOSIS. Por el momento no hay un acuerdo ni consenso que permita recomendar la instalación en un laboratorio.



GOBIERNO  
DE LA PROVINCIA  
DEL NEUQUÉN

MINISTERIO DE  
SALUD Y DESARROLLO  
SOCIAL  
SUBSECRETARÍA DE SALUD

NEUQUÉN  
PROVINCIA

JUNTOS  
PODEMOS  
MÁS

Comité Provincial de **Biotechnología**

---

# Costos

14. ¿Cuál/es son las tecnologías más accesibles y menos costosas?



## Comité Provincial de Biotecnología

### 14. ¿Cuál/es son las tecnologías más accesibles y menos costosas?

A continuación, se realizó un análisis económico:  
Estimación de cantidad de estudios necesarios:

**Gráfico 15:** baciloscopías realizadas en la provincia de Neuquén desde el 2013 al 2018.  
Fuente: Tablero de control de salud, PECAS.

LABORATORIO	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
HOSPITAL ANDACOLLO "DR. ANTONIO M. GORGNI"	6	23	6	15	18	9	77
HOSPITAL BOUQUET ROLDAN	317	296	282	231	152	140	1418
HOSPITAL CENTENARIO "DR. NATALIO BURD"	57	136	270	196	179	97	935
HOSPITAL CHOS MALAL - DR. GREGORIO ALVAREZ	135	77	106	98	76	61	553
HOSPITAL CUTRAL CO-PLAZA HUINCUL "DR. ALDO V. MAULU"	41	77	101	42	101	45	407
HOSPITAL HORACIO HELLER	266	202	273	217	215	214	1387
HOSPITAL JUNIN DE LOS ANDES	30	14	12	25	51	13	145
HOSPITAL LONCOPIE "DR. JOSE E. CUEVAS"	0	0	0	0	0	7	7
HOSPITAL PICUN LEUFU "DRA. NANCY FERRARI DE DIBY"	0	1	5	5	2	1	14
HOSPITAL PIEDRA DEL AGUILA	0	19	12	10	5	71	117
HOSPITAL PLOTTIER	89	137	183	179	177	101	866
HOSPITAL PROVINCIAL NEUQUEN "DR. EDUARDO CASTRO RENDON"	269	24	444	747	505	479	2468
HOSPITAL RINCON DE LOS SAUCES	0	3	10	16	12	6	47
HOSPITAL SAN MARTIN DE LOS ANDES - DR. RAMON CARRILLO	25	57	48	38	58	31	257
HOSPITAL SAN PATRICIO DEL CHAÑAR	0	8	16	35	35	13	107
HOSPITAL VILLA LA ANGOSTURA "DR. OSCAR ARRAIZ"	13	36	33	31	25	18	156
HOSPITAL ZAPALA	319	292	229	169	238	102	1349
<b>Total</b>	<b>1567</b>	<b>1402</b>	<b>2030</b>	<b>2054</b>	<b>1849</b>	<b>1408</b>	<b>10310</b>

#### Fórmula de cálculo promedio de baciloscopías en los últimos 6 años:

suma de baciloscopías de los años 2013 a 2018 / años del 2013 a 2018.

$(1567+1402+2030+2054+1849+1408) / 6 = 1718$  baciloscopias por año

Ante la eventualidad de celebrar un convenio con la obra social provincial (ISSN) se solicitó información sobre la cantidad de estudios anuales que pagan.

#### DATOS de Instituto de Seguridad Social de Neuquén (ISSN) del 2018:

- BACILOSCOPIA DIRECTA ZIEHL-NEELSEN (POR MUESTRA): 56,46\$ cada una.

Se pagaron en el año 2018 unos 1718 estudios de baciloscopía.

**1718 baciloscopias por año: 96.998,28\$ (pesos argentinos).**

- BACILOSCOPIA IFI (COSTO POR MUESTRA): 282,30 \$

Baciloscopias por año del total de hospitales de cabecera de la provincia (ZAPALA, HELLER, CASTRO RENDON, JUNIN DE LOS ANDES Y BOUQUET ROLDAN): 822

**El costo de 822 baciloscopías por año equivale a 232.050,60 \$ (pesos arg.).**



## Comité Provincial de **Biotecnología**

### Cultivos:

**Gráfico 16:** Cultivos en medio sólido realizados en la provincia. Fuente: Tablero PECAS

LABORATORIO	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
HOSPITAL BOUQUET ROLDAN	860	998	998	963	1257	1306	1044	338	7764
HOSPITAL HORACIO HELLER	0	0	0	188	234	213	225	116	976
HOSPITAL JUNIN DE LOS ANDES	0	0	0	0	0	10	93	24	127
HOSPITAL PROVINCIAL NEUQUEN "DR. EDUARDO CASTRO RENDON"	0	0	146	9	109	165	119	273	821
HOSPITAL ZAPALA	0	455	342	253	264	286	326	83	2009
<b>Total</b>	<b>860</b>	<b>1453</b>	<b>1486</b>	<b>1413</b>	<b>1864</b>	<b>1980</b>	<b>1807</b>	<b>834</b>	<b>11697</b>

**PROMEDIO:** 11697/ 8 años: 1463 cultivos anuales

### DATOS DE INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DE NEUQUÉN:

- BACILOSCOPIA DIRECTA Y CULTIVO (POR MUESTRA): 225,84 \$  
1463 x 225,84 = 330.403,92 \$ (pesos argentinos)

- CULTIVO/ IDENTIFICACIÓN DEL GERMEN: 141,15\$  
1463 x 141,15 = 205.502,45 \$ (pesos argentinos)

### Muestras potencialmente testeadas por GENE-XPRT:1463 x año

- UTILIZANDO GENE-XPRT: 1463 X 150 DÓLARES: 219.450 \$ DÓLARES (8.778.000 \$ pesos argentinos.)

### Muestras posiblemente testeadas por BACTEC MGIT:

700\$ costo de cultivo en medio líquido: 1463 x 700 \$= 1.024.100 \$ argentinos.

**TABLA 5:** COMPARACIÓN DE AMBAS TECNOLOGÍAS, costo incremental.

Muestras (N)	BACTEC MGIT (costo en pesos argentinos)	XPRT MTB/RIF (costo en pesos argentinos)	Costo incremental entre ambas tecnologías (pesos argentinos)
1463	1.024.100	8.778.000	7.753.900



## Comité Provincial de **Biotecnología**

**TABLA 6:** comparación de costos de las tecnologías actuales y las posibles tecnologías a implementar.

Promedio de los últimos 6 años: - 1463 cultivos	CULTIVO + BACILOSCOPIA (Valor ISSN en pesos argentinos : 225.84\$)	CULTIVO+ BACILOSCOPIA + BACTEC MGIT (Valor en pesos argentinos)	CULTIVO+ BACILOSCOPIA + XPERT MTB/RIF (valor en pesos argentinos)
	330.403,92\$	1.354.503,92\$	9.108.403,92 \$

Como se observa en la TABLA 6, implementar alguna de las dos tecnologías estudiadas conlleva a un aumento en el presupuesto destinado a la Red de Tuberculosis, dado que se deben mantener las tecnologías actualmente utilizadas.

Al analizar las dos tecnologías a implementar vemos un costo incremental de 7.753.900\$ al considerar a XPERT MTB/RIF.

Con el análisis epidemiológico local, se recomienda que al no ser una población endémica no es necesario una inversión tan costosa como sería la instalación de XPERT MTB/RIF.

### **IMPLEMENTACIÓN DE MICROSCOPIA DE FLUORESCENCIA:**

Para la búsqueda de Mycobacterium tuberculosis en los hospitales cabeceras de zona (Hospital Bouquet Roldán, Hospital Horacio Heller, Hospital Castro Rendón, Hospital Zapala, Hospital Junín de los Andes). Dichas instituciones ya poseen microscopio de fluorescencia. Hay que sumar a la compra actual de insumos el valor de dichos reactivos que son muy económicos.

En el 2019 comenzarán las capacitaciones para la puesta a punto de la técnica.



GOBIERNO  
DE LA PROVINCIA  
DEL NEUQUÉN

MINISTERIO DE  
SALUD Y DESARROLLO  
SOCIAL  
SUBSECRETARÍA DE SALUD

NEUQUÉN  
PROVINCIA

JUNTOS  
PODEMOS  
MÁS

Comité Provincial de **Biotechnología**

---

# Conclusiones



## Comité Provincial de **Biotechnología**

---

1. Se recomienda mejorar la calidad del sistema de información clínica, de laboratorio y epidemiológica. En el 2019 se planifica la mejora del sistema informático junto con proyectos de capacitaciones a personal de salud de toda la provincia para impulsar la notificación de todos los casos.
2. Se recomienda implementar microscopía de fluorescencia en los laboratorios de los hospitales cabeceras de zona según factibilidad.
3. Realizar capacitaciones al personal de salud de las diversas zonas para estimular el pedido de baciloscopias, el adecuado seguimiento de contactos y de tratamientos.
4. A pesar de que la tecnología Gene Xpert muestre numerosas ventajas con respecto al BACTEC MGIT, se trata de un método muy costoso, teniendo en cuenta que nuestra provincia no es una zona endémica ni presenta resistencia a fármacos
5. Dadas las ventajas del cultivo automatizado en medios líquidos en cuanto a calidad y menores tiempos, se recomienda a favor de la implementación del cultivo en medio líquido automatizado, BACTEC MGIT de BECKTON DICKINSON. Recomendación Fuerte a favor de incorporarlo
6. Acerca del establecimiento donde incorporar al cultivo en medio líquido automatizado, BACTEC MGIT se debieron realizar reuniones y rondas de consenso arribándose a una Recomendación débil acerca del Centro Asistencial donde incorporarlo y bajo que condiciones.



## Comité Provincial de **Biología**

---

### **Bibliografía:**

- 1, 3 <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- 2, 6 Enfermedades infecciosas: Tuberculosis. Diagnóstico de Tuberculosis: GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD  
  
[http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000049cnt-guia\\_de\\_diagnostico\\_tratamiento\\_y\\_prevenion\\_de\\_la\\_tuberculosis\\_2015.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000049cnt-guia_de_diagnostico_tratamiento_y_prevenion_de_la_tuberculosis_2015.pdf)
- 4 Boletín sobre Tuberculosis en la Argentina, Ministerio de Salud de Argentina (Año I-Marzo 2018).  
[http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001141cnt-2018-04\\_boletin-epidemiologico-tuberculosis.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001141cnt-2018-04_boletin-epidemiologico-tuberculosis.pdf)
- 5, 10, 18 IMPLEMENTING TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS, Policy framework. Organización Mundial de la Salud.  
  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162712/9789241508612\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162712/9789241508612_eng.pdf?sequence=1)
- 7, 8, 22 Trabajo final: actualización de la Situación de Diagnóstico bacteriológico de la Tuberculosis en la Provincia de Neuquén, 2010-2015.  
Autor: Bioquímica María Magdalena Huerga
- 9 [www.unioviedo.es/nba/?page\\_id=280](http://www.unioviedo.es/nba/?page_id=280)
- 11 Iniciativa Global de Laboratorio - Entrenamiento en Xpert MTB/RIF  
  
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-genexpert-mod-1.pdf>
- 12, 13, 16, 20 Recientes avances en el diagnóstico de tuberculosis en el laboratorio clínico, Laboratory Medicine Perspectives from Latin America.  
  
<http://www.ifcc.org/media/334117/eJIFCC2015Vol26No4pp310-325.pdf>
- 14, 30 Kit BACTEC MGIT 960 SIRE Para la prueba de sensibilidad antimicobacteriana de Mycobacterium tuberculosis, Beckton-Dickinson.  
  
<http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=18298>
- 15 World Health Organization Model List of Essential In Vitro Diagnostics First edition (2018)
- 17 Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review) Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri.  
  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009593.pub3/epdf/full>



## Comité Provincial de **Bioteología**

---

19 LABORATORIO DE REFERENCIA INER-CONI

21 <http://www.saludneuquen.gov.ar/institucional/organizacion-sectorial>

23 Datos aportados por la Referente de la Red de Tuberculosis:  
Bioquímica Jéssica Torres, Hospital Heller.

24 Hoja de ruta para incorporar el Xpert MTB/RIF como método de diagnóstico rápido de la tuberculosis y la tuberculosis multirresistente, Organización Mundial de la Salud.

<http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Hoja-Ruta-Introduccion-Xpert-MTB-RIF.pdf>

26, 27 WHO/HTM/TB/2013.14. Automated real time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update. .

28 Diagnostic test of rifampicin resistance in mycobacterium tuberculosis:  
a meta-analysis.

<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12011001889>

29 Comparison of Löwenstein-Jensen and BACTEC MGIT 960 culture for Mycobacterium tuberculosis in people living with HIV.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29971898>

30 <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=18298>

31 Implementación y aplicación costo-efectiva del sistema cerrado de PCR en tiempo real (RT-PCR) Xpert-MTB/Rif® avalado por OMS para la detección del complejo Mycobacterium tuberculosis y resistencia a rifampicina”

[http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Implantacion\\_Xpert-MTB-Rif\\_AMRO\\_Guatemala.pdf](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Implantacion_Xpert-MTB-Rif_AMRO_Guatemala.pdf)