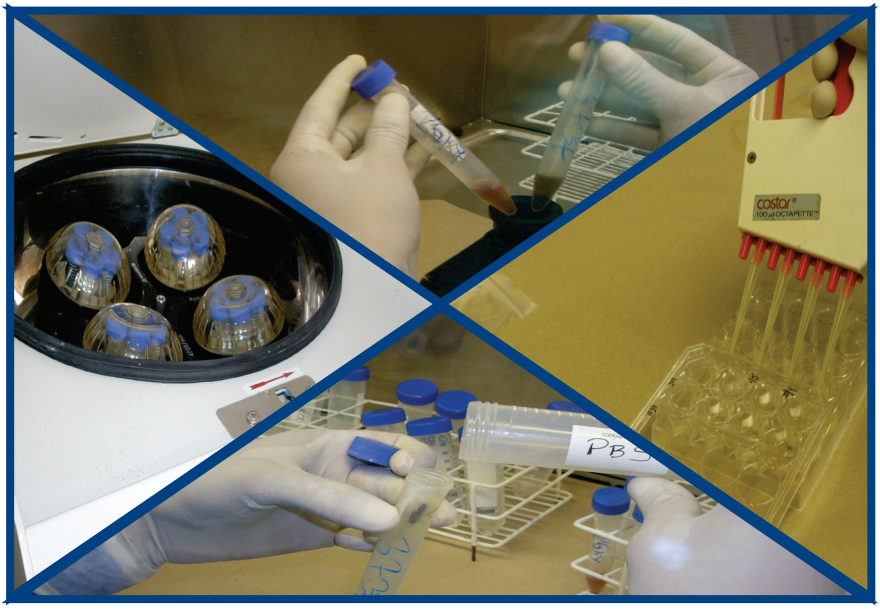
PERÚ | Ministerio de Salud | Instituto Nacional de Salud

# PROCEDIMIENTOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE LA PRUEBA RÁPIDA MODS *(Microscopic Observation Direct Susceptibility)* DE SENSIBILIDAD A LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS




Lima, 2012

## MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ

**MINISTRO**
Alberto Tejada Noriega

**VICEMINISTRO**
Enrique Jacoby Martínez

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**ALTA DIRECCIÓN**

**Jefe**
Percy Minaya León

**Subjefa**
Nora Reyes Puma

**ÓRGANOS DE LÍNEA**

**Centro Nacional de Alimentación y Nutrición**
Director General
Wilfredo Salinas Castro

**Centro Nacional de Control de Calidad**
Director General
Ruben Tabuchi Matsumoto

**Centro Nacional de Productos Biológicos**
Director General
Alberto Valle Vera

**Centro Nacional de Salud Intercultural**
Director General
Oswaldo Salaverry García

**Centro Nacional de Salud Ocupacional y Protección del Ambiente para la Salud**
Directora General
Estela Ospina Salinas

**Centro Nacional de Salud Pública**
Director General
Pedro Valencia Vásquez

**ÓRGANOS DE ASESORAMIENTO**

**Oficina General de Asesoría Técnica**
Director General
José Cárdenas Cáceres

**Oficina General de Asesoría Jurídica**
Directora General
Kirla Echegaray Alfaro

**Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica**
Directora General
Gabriela Minaya Martínez

**ÓRGANOS DE APOYO**

**Oficina General de Administración**
Director General
José Arróspide Aliaga

**Oficina General de Información y Sistemas**
Director General
Javier Vargas Herrera

## COMITÉ EDITOR

### INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

**PRESIDENTE**
César Cabezas Sánchez

**MIEMBROS**
Rosario Belleza Zamora
Zuño Burstein Alva
Daniel Cárdenas Rojas
Flor Fuentes Paredes
Lucio Huamán Espino
Charles Huamaní Saldaña
Oswaldo Salaverry García
Diana Vergara Núñez
Liliana Vigil Romero

**Secretaría Técnica**
Bertha Huarez Sosa

### PROGRAMA DE APOYO A LA REFORMA EN EL SECTOR SALUD - PARSALUD II

**Coordinadora General**
Paulina Giusti Hundskopf

**Coordinador Técnico**
Walter Vigo Valdez

**Coordinadora del Proyecto Octava Ronda Fondo Mundial**
Rosa Inés Béjar Cáceres

**Especialista en Laboratorio**
Jessica Alvarado Guerrero

PERÚ | Ministerio de Salud | Instituto Nacional de Salud

# PROCEDIMIENTOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE LA PRUEBA RÁPIDA MODS *(Microscopic Observation Direct Susceptibility)* DE SENSIBILIDAD A LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

ELABORADO POR:

Luis Asencios Solís.

Neyda Quispe Torres.

Lucy Vásquez Campos

LIMA, 2012

Catalogación hecha por el Centro de Información y Documentación Científica del INS

**Procedimientos para el control de calidad externo de la prueba rápida MODS *(Microscopic Observation Direct Susceptibility)* de sensibilidad a los fármacos antituberculosos / Elaborado por Luis Asencios Solís, Neyda Quispe Torres y Lucy Vásquez Campos. -- Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, 2012. 30 p. : tab. 14.5 x 22.5 cm.**

1. TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES MEDICAMENTOS 2. CONTROL DE CALIDAD 3. TUBERCULOSIS 4. PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD 5. ISONIACIDA 6. RIFAMPICINA 7.PERÚ

I. Asencios Solís, Luis
II. Quispe Torres, Neyda
III. Vásquez Campos, Lucy
IV. Perú. Ministerio de Salud
V. Instituto Nacional de Salud (Perú)

ISBN: 978-612-310-006-3
Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú Nº 2012-05987
1ra. Edición
Tiraje: 200 ejemplares

© Ministerio de Salud, 2012
Av. Salaverry cuadra 8 s/n, Jesús María, Lima, Perú
Teléfono: (511) 431-0410
Telefax: (511) 315-6600 anexo 2669
Página web: www.minsa.gob.pe

© Instituto Nacional de Salud, 2012
Cápac Yupanqui 1400, Jesús María, Lima, Perú
Teléfono: (511) 617-6200
Correo electrónico: postmaster@ins.gob.pe
Página web: www.ins.gob.pe

Norma Técnica aprobada con Resolución Jefatural N.º 386-2011-J-OPE/INS

Diseño y diagramación: AGL Gráfica Color SRL
Corrección de estilo: AGL Gráfica Color SRL
Impreso en: AGL Gráfica Color SRL • R.U.C. 20385898909
Psje. Monte Eucalipto 140 - Surco • Telf. 2751380 - 999709514

La versión electrónica de este documento se encuentra disponible en forma gratuita en www.ins.gob.pe

Se autoriza su reproducción total o parcial, siempre y cuando se cite la fuente.

Este manual ha sido desarrollado en el marco del Proyecto "Haciendo la diferencia: consolidando una respuesta amplia e integral contra la Tuberculosis en el Perú" Octava Ronda Fondo Mundial - Componente Tuberculosis bajo los términos de donación (Acuerdo de Subvención PER-809-G07-T suscrito entre el Ministerio de Salud y el Fondo Mundial - Receptor Principal PARSALUD II) Primera Fase y dentro de la consultoría elaborada por Consultores en Salud Integral CONSALINT SAC.

# ÍNDICE

**1.** Introducción 8
**2.** Definiciones y abreviaturas 8
**3.** Justificación 9
**4.** Finalidad 10
**5.** Objetivos 10
**6.** Base legal 10
**7.** Ámbito de aplicación 11
**8.** Marco conceptual 11
**9.** Metodología 11
**10.** Mejoramiento de la calidad 23
**11.** Informe general 24
**12.** Referencias Bibliográficas 25
**13.** Anexos 26

SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

**N° 386 -2011-J-OPE/INS**

## RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 21 de diciembre de 2011

**VISTO:**

El Informe Nº 197–2011–DG–CNSP/INS de fecha 21 de diciembre de 2011del Centro Nacional de Salud Pública, que alcanza los Manuales de Control Externo de la Calidad de los Procedimientos; y

**CONSIDERANDO:**

Que, mediante Decreto Supremo Nº 001-2003-SA, del 09 de enero del 2003, se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud, el cual señala entre sus objetivos funcionales, fortalecer la capacidad de diagnóstico en el ámbito nacional para la prevención y control de riesgos y daños asociados a las enfermedades trasmisibles y no trasmisibles, así como fortalecer el sistema de control de calidad de los alimentos, productos farmacéuticos y afines, como organismo de referencia nacional;

Que, de acuerdo a lo establecido en el artículo 36° del mismo texto normativo, el Centro Nacional de Salud Pública, es el órgano de línea del Instituto Nacional de Salud, encargado de normar, desarrollar, evaluar y difundir de manera integral 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 orienten la atención de salud en el área de su competencia;

Que, la Evaluación Externa de la Calidad (EEC) es una herramienta que permite mejorar los procesos a través de las evaluaciones de las diferentes condiciones operativas. De ese modo, la comparación del desempeño de un laboratorio con el resto de participantes, y de cada uno de ellos, con estándares de calidad predefinidos, permiten optimizar la confiabilidad de los resultados reportados por cada uno de ellos;

Que, el Instituto Nacional de Salud ha establecido la EEC para la Prueba Rápida MODS (Microscopic Observation Direct Susceptibility) para aplicar a los laboratorios de referencia de Salud Pública, que actualmente vienen desarrollando el diagnóstico de Tuberculosis y la detección de la resistencia a determinados fármacos utilizados en su tratamiento, en condiciones operacionales;

Que, el Laboratorio Nacional de Referencia de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud, es el responsable del monitoreo, supervisión y evaluación externa de la calidad, por lo cual ha considerado necesaria la elaboración de la presente norma para la evaluación externa de la calidad de la Prueba Rápida MODS (Microscopic Observation Direct Susceptibility), en los Laboratorios de la Red;

Que, es finalidad del presente Manual, estandarizar y dar a conocer en forma clara y definida los procesos sobre evaluación externa de la calidad de la Prueba Rápida MODS (Microscopic Observation

Direct Susceptibility); lo cual contribuirá a incrementar los niveles de seguridad diagnóstica y de tratamiento de la Tuberculosis;

Que, mediante documento del Visto, el Centro Nacional de Salud Pública alcanza entre otros el "Manual de Procedimientos para el Control de Calidad Externo de la Prueba Rápida MODS (Microscopic Observation Direct Susceptibility) de Sensibilidad a los Fármacos Antituberculosos - V.01", para la aprobación de esta jefatura institucional;

Estando a lo propuesto por el Centro Nacional de Salud Pública, con el visto bueno de la Sub Jefatura, de la Oficina General de Asesoría Técnica y de la Oficina General de Asesoría Jurídica, y;

En uso de las atribuciones establecidas en el literal h) del artículo 12º del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud aprobado por Decreto Supremo Nº 001-2003-SA y en concordancia con lo dispuesto en la Directiva Nº 001-INS/OGAT-V.02 "Directiva para la Elaboración, Revisión, Aprobación, Difusión, Actualización y Control de los Documentos Normativos del Instituto Nacional de Salud" aprobada mediante Resolución Jefatural Nº 310-2010-J-OPE/INS;

**SE RESUELVE:**

**Artículo 1º.- Aprobar** el **"Manual de Procedimientos para el Control de Calidad Externo de la Prueba Rápida MODS (Microscopic Observation Direct Susceptibility) de Sensibilidad a los Fármacos Antituberculosos - V.01".**

**Artículo 2º.- Encargar** a los Directores Generales, dentro del ámbito de su competencia, comunicar y difundir entre el personal a su cargo la presente Resolución.

**Artículo 3º.- Encargar** a la Oficina Ejecutiva de Organización, la difusión de la presente Resolución en el Portal de Normatividad Virtual.

Regístrese y comuníquese.

Percy Luis Minaya León
Jefe
Instituto Nacional de Salud

# 1. INTRODUCCIÓN

La evaluación externa de calidad (EEC) es una herramienta que permite mejorar los procesos a través de las evaluaciones de las diferentes condiciones operativas. La comparación del desempeño de un laboratorio con el resto de los participantes y de cada uno de ellos, con estándares de calidad predefinidos, permitirán optimizar la confiabilidad de los resultados reportados por cada laboratorio.

La EEC, también ayuda a identificar los errores y proporciona un mejor desempeño de los laboratorios participantes. Por otra parte proporciona información actualizada y objetiva del método analítico, instrumentos y reactivos de diagnóstico empleados durante el proceso de la prueba.

El Instituto Nacional de Salud ha establecido la EEC para la prueba rápida MODS *(Microscopic Observation Direct Susceptibility)* a ser aplicada en los laboratorios de referencia de salud pública que actualmente vienen desarrollando el diagnóstico de TB y la detección de la resistencia a isoniacida y rifampicina en condiciones operacionales.

# 2. DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

- **TB-MDR:** tuberculosis multidrogorresistente, infección humana con cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes a por lo menos INH y RIF simultáneamente.
- **Control de calidad (CC):** medidas internas y externas adoptadas para garantizar la precisión y exactitud del procedimiento de la prueba.
- **Aseguramiento de la calidad (AC)**: garantiza que todas las acciones necesarias del laboratorio, se ejecuten de una forma tal que se logre

mantener la excelencia; para garantizar la calidad del procedimiento, incluidas las etapas preanalítica, analítica y postanalítica de la prueba.

- **TB:** tuberculosis
- **MDR:** multidrogorresistente
- **MODS:** susceptibilidad a drogas por observación microscópica.
- **PSF:** prueba de susceptibilidad final
- **PE**: prueba de eficiencia
- **EEC**: evaluación externa de la calidad
- **CC**: control de calidad
- **MC:** mejoramiento continuo
- **INH**: isoniacida
- **RIF**: rifampicina
- **INS**: Instituto Nacional de Salud del Perú

## 3. JUSTIFICACIÓN

La evaluación externa de la calidad de la prueba rápida MODS, para diagnóstico de TB y la detección de TB MDR debe evaluar y documentar el desempeño de todos los aspectos de los procedimientos técnicos que se ejecutan durante el desarrollo de la prueba.

La EEC, es un elemento vital en el laboratorio, que permite detectar deficiencias técnicas que pueden reflejarse en el rendimiento de la prueba, ayuda en la confiabilidad de los resultados, asegura la calidad de los materiales, reactivos, equipos empleados y mejora la autoconfianza del personal que realiza la prueba.

## 4. FINALIDAD

El presente manual da a conocer los procedimientos técnicos de evaluación externa de la calidad de la prueba MODS en los laboratorios de referencia de salud pública donde se ha implementado y validado esta prueba.

## 5. OBJETIVOS

- Evaluar la concordancia de los resultados de la prueba MODS, reportados por los laboratorios implementados, en comparación con la prueba de susceptibilidad que es el estándar de referencia, la cual es realizada por el INS.
- Contribuir con el aseguramiento de la calidad del diagnóstico de tuberculosis y detección de la TB multidrogorresistente.

## 6. BASE LEGAL

- Constitución Política del Perú.
- Ley N.º 26842 - Ley General de Salud.
- Norma técnica de control de la tuberculosis RM N.º 383-2006/MINSA.
- Decreto Supremo N.º 001-2003-SA que aprueba el reglamento de organización y funciones del Instituto Nacional de Salud.
- Ley N.º 27657 Ley del Ministerio de Salud.
- Decreto Supremo N.º 013-2002-SA que aprueba el Reglamento de Ley N.º 27657 Ley del Ministerio de Salud.
- Documento Normativo MAN-INS-001 "Manual de bioseguridad en laboratorios de ensayos, biomédicos y clínicos" serie de normas técnicas N.º 18.

## 7. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El presente manual es de aplicación para el Laboratorio Nacional de Referencia de Micobacterias del Centro Nacional de Salud Pública/ INS y los laboratorios de referencia donde se ha implementado la prueba MODS.

## 8. MARCO CONCEPTUAL

El control de calidad de los métodos de ensayo ejecutados en el laboratorio, es conocer el desempeño de los laboratorios de la red, el cual permitirá tomar medidas correctivas para su mejoramiento y la necesidad de implementar normas que permitan a la red de laboratorios someterse a un control de calidad de manera regular y periódica, lo que contribuirá a la solución rápida y eficaz de problemas.

El control de calidad, además de los procedimientos, debe considerar, la validación de los métodos a implementar; la capacitación continua, elementos de bioseguridad, monitoreo y supervisión a los laboratorios de la red.

En tal sentido, se debe tener claro lo que implica el control de calidad, el cual, nos permitirá incorporar este sistema para una mejor gestión del laboratorio.

## 9. METODOLOGÍA

La evaluación externa de la calidad (EEC) del método MODS, estará a cargo del Laboratorio de Referencia Nacional de Micobacterias del INS. La EEC se llevará a cabo mediante dos modalidades:

- Verificación a ciegas de los resultados obtenidos por los laboratorios que desarrollan el método MODS.
- Comprobación de la muestra y evaluación *in situ*.

## 9.1. VERIFICACIÓN A CIEGAS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS POR LOS LABORATORIOS QUE DESARROLLAN EL MÉTODO MODS.

La "verificación a ciegas" es un método alternativo de verificación de los resultados obtenidos en los laboratorios de referencia de salud pública implementados y está a cargo del Laboratorio de Referencia Nacional del INS.

El laboratorio de referencia de salud pública que realiza la prueba rápida MODS enviará los cultivos para la confirmación de los resultados al INS, en los casos siguientes:

| Muestras enviadas a INS | Frecuencia | Confirmación |
|---|---|---|
| Cepas MDR por MODS | Todas las cepas MDR por MODS | MDR ( resistentes a INH+RIF) |
| Cepas resistentes a INH por MODS | Todas las cepas monorresistentes a INH | Monorresistente a INH |
| Cepas resistentes a RIF por MODS | Todas las cepas monorresistentes a RIF | Monorresistencia a RIF |
| Cepas sensibles a RIF/INH por MODS | Todos los sensibles a RIF/ INH por MODS en período determinado solicitado por el INS | Sensibilidad a RIF/ INH |
| Muestras MODS negativas al cultivo | Cada frotis positivo, negativo al cultivo | Cultivo negativo |
| Muestras MODS positivas al cultivo | Frotis negativo, positivo al cultivo | Cultivo positivo |

En caso de muestras para cultivo se debe considerar lo siguiente:

- Una muestra de frotis positivo que se envía para cultivo por Ogawa y prueba MODS da como resultado negativo al cultivo Ogawa y negativo al MODS.

  *Acción correctiva*: el laboratorio de referencia nacional debe realizar la visita al laboratorio donde se realiza la prueba MODS y hacer una revisión conjunta del cuaderno de registro, insumos y el proceso de la prueba.

- Una muestra frotis negativo que se envía al laboratorio para cultivo Ogawa y prueba MODS da como resultado negativo al cultivo por Ogawa y positivo al cultivo por prueba MODS

  *Acción correctiva*: el laboratorio de referencia nacional debe realizar la visita al laboratorio donde realiza la prueba MODS e identificar las áreas de una probable contaminación cruzada y verificar los procedimientos, número de muestras que procesan hacer una revisión conjunta de todo el proceso de la prueba.

  **Estándar de referencia:** el estándar para la detección de la resistencia a rifampicina e isoniacida es mayor de 90% de concordancia de los resultados para sensibilidad y especificidad combinadas o "eficiencia". La eficiencia es la suma de verdaderos positivos o verdaderos negativos divididos entre los resultados totales. La concordancia de los resultados para la eficiencia entre los laboratorios regionales y el laboratorio nacional de referencia serán evaluados trimestralmente.

## 9.2. COMPROBACIÓN DE LA MUESTRA Y EVALUACIÓN *IN SITU*.

El Laboratorio de Referencia Nacional de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud realiza la verificación de los procesos de la prueba en toda su extensión.

### 9.2.1. Calidad de la muestra de esputo

#### 1. Calidad de la muestra

Requerimiento fundamental para el diagnóstico rápido de TB y prueba de susceptibilidad son la buena calidad de la muestra de esputo, para lo cual, estas deben ser monitoreadas rutinariamente a fin de identificar las deficiencias sistemáticas en la obtención y manejo de la muestra, para así permitir realizar acciones correctivas donde sea necesario. Para ello se debe tener en cuenta los siguientes indicadores:

**Indicador 1:** transporte adecuado de las muestras hacia el laboratorio de destino. (presencia o ausencia de derrames). Los datos serán analizados mensualmente.

- El 100% de los empaques son apropiados.

Todos los envíos de muestras deberán ser evaluados; el correcto empaque y registro de la presencia o ausencia de derrames.

La observación del empaque inapropiado y la presencia de derrames deben ser notificados y solicitados. El reenvío de

las muestras al centro de salud de referencia y los datos serán analizados mensualmente.

**Indicador 2:** todas las muestras deben ser correctamente rotuladas y llenar los formatos adecuadamente.

- El 100% de las muestras están rotuladas adecuadamente (datos correctos de cada paciente**).**

Todas las muestras y formatos deben ser evaluadas en la recepción y deberán registrarse las deficiencias. Los datos deben ser analizados mensualmente.

**Indicador 3:** el tiempo de recepción de las muestras a los laboratorios de referencia debe estar dentro de las 72 horas después de la obtención de la muestra del paciente.

- Las muestras llegan dentro de las 72 horas de colección de la toma de la muestra del paciente deberán ser ≥ 90%.

**Acción correctiva**: el intervalo entre la fecha de la toma de muestra del paciente (según lo registrado en el formato requerido) y la fecha de llegada de la muestra (según lo registrado en el laboratorio que recibe). Los datos deben ser revisados mensualmente.

**Indicador 4: muestras de esputo de buena calidad**

- Las muestras de suficiente cantidad (3 mL) y de buena calidad deberán ser del 80%.

Los datos deben ser analizados trimestralmente.

**Acciones correctivas** (para los cuatro indicadores): en las visitas a los laboratorios, se revisarán los procesos, conjuntamente con los responsables del laboratorio en el establecimiento de salud con el objetivo de identificar la(s) fuente(s) del problema (necesidad de entrenamiento del personal, necesidad de fácil acceso a la refrigeración, problemas con el sistema de transporte, etc.) y desarrollar un plan de acciones correctivas.

Si se detecta las deficiencias, se debe incrementar la frecuencia del monitoreo o revisar el tipo de seguimiento hasta que se resuelvan las deficiencias hasta por seis meses sucesivos.

### 2. Descontaminación

La descontaminación es el proceso por el cual se destruye la flora acompañante de la muestra, pero sin la destrucción excesiva de las micobacterias, la cual podría producir resultados falsos negativos del cultivo. Las tasas de contaminación menor del 2% sugieren una descontaminación excesivamente severa; las tasas de contaminación mayores de 5-8% se deben a una insuficiente descontaminación las cuales conducen a exceso de trabajo, retraso por la repetición de cultivos y exceso de gastos en el laboratorio.

**Indicador 1:** tasas de contaminación del cultivo deben estar dentro de un rango aceptable entre el 2-8%. Los datos deben ser analizados mensualmente.

**Acciones correctivas:** los reactivos y los procesos de descontaminación deben ser revisados con el personal y varias rondas de descontaminación deben ser observadas para buscar errores que conduzcan a sobre o subdescontaminación.

**3. Cultivo**

El control de calidad del cultivo de TB por MODS indica la necesidad de verificar rutinariamente:

- La esterilidad del medio por 48 horas de incubación a 37 °C antes de ser utilizado.
- Cada placa de MODS debe contener una columna libre de muestra conteniendo todos los componentes del medio, que servirá como un control negativo interno.
- Una placa de control positivo debe ser procesada en paralelo con los cultivos de las muestras, a fin de verificar la habilidad del medio preparado para el crecimiento bacteriano.

**Indicador 1:** alta correlación entre frotis de pacientes positivos y positividad del cultivo.

- De las muestras con frotis positivo de pacientes positivos que no reciben terapia TB, el 95% deberán ser cultivos MODS positivos.

**Seguimiento:** los datos deben ser analizados semanalmente.

**Acciones correctivas:** revisar los frotis repetidos para detectar discrepancias con los resultados de frotis reportados en la solicitud de investigación bacteriológica. Si el frotis repetido es negativo, puede haber problemas con la muestra remitida, o con los resultados reportados por el centro de salud. Si el frotis es confirmado como un verdadero positivo, revisar el medio para asegurar el crecimiento normal de los controles positivos.

Revisar los procedimientos de centrifugación para asegurar que están siendo utilizados 3000g (hasta 3800g).

Revisar el procedimiento de descontaminación y la tasa de contaminación para asegurar que el procedimiento de descontaminación no es excesivamente severo.

**Indicador 2: la contaminación cruzada debe ser observada de una manera continua.**

Un número inusualmente alto de cultivos positivos entre muestras de frotis negativos procesadas el mismo día debe originar preocupación de que haya ocurrido contaminación cruzada. Con el procedimiento MODS, el crecimiento de *M. tuberculosis* en los pozos del control negativo es una clara señal de que ha ocurrido contaminación cruzada.

- No existe crecimiento de *M. tuberculosis* en ningún pozo de control negativo.
- La contaminación cruzada debe ser considerada cuando se identifique cualquier agrupamiento inusual de cultivos positivos procesados en el mismo día o si un resul-

tado positivo del cultivo es inconsistente con otros resultados del mismo paciente. Se deberán tomar medidas correctivas al respecto.

**Seguimiento:** los datos deben ser analizados diariamente. La revisión trimestral del número de episodios sospechosos de contaminación cruzada.

**Acciones correctivas:** la placa de MODS con crecimiento TB en los pozos de control negativo deben ser descartadas y se deberá reinocular las muestras originales. Todas las otras placas MODS preparadas en el mismo día deben ser evaluadas para la detección de la contaminación cruzada.

Revisar el cuaderno de registro del laboratorio para detectar otras muestras positivas al cultivo procesadas al mismo tiempo.

Revisar los frotis (original y repetido) y las historias del paciente para todas las muestras en cualquier grupo inusual de cultivos positivos; considerar el requerimiento de nuevas muestras de los pacientes involucrados.

Revisar los procedimientos del laboratorio.

**Indicador 3**: en los laboratorios que utilizan el MODS en paralelo con otro método estándar de cultivo, los resultados MODS deben ser similares.

- La positividad del cultivo MODS cuando el cultivo estándar es positivo, deberá ser ≥ 97%.

- La negatividad del cultivo estándar cuando el cultivo MODS es negativo, deberá ser ≥ 97%.

**Seguimiento:** los datos deben ser analizados mensualmente, tomando en cuenta el tiempo de retraso en la disponibilidad de los resultados del cultivo estándar.

**Acciones correctivas:** deben ser evaluados los medios de cultivo, a fin de detectar si este influye en el crecimiento o no de las micobacterias. Así también, se deberá evaluar la descontaminación y la observación de una posible contaminación cruzada.

**4. Reporte de resultados**

Es esencial que el reporte de los resultados sea lo más pronto posible. La demora para reportar los resultados afecta el beneficio de la rapidez técnica del MODS.

**Indicador 1:** los resultados positivos de cultivo de TB y la identificación de MDR-TB deben ser reportados al médico responsable del centro de salud o al personal del programa de TB de una manera oportuna**.**

- El ≥ 90% de los resultados positivos TB/MDR-TB deben ser reportados dentro de las 24 horas (48 horas en los fines de semana.

**Seguimiento:** al intervalo entre la disponibilidad del resultado positivo y notificación del resultado monitoreado trimestralmente.

**Acciones correctivas:** los procedimientos para la transmisión del resultado deben ser revisados e identificados las causas del retraso/fracaso de la notificación (determinar si el problema está en el laboratorio referencial, en el centro receptor o ambos). Las potenciales soluciones serán desarrolladas por el personal involucrado y sus supervisores y evaluando mensualmente por seis meses sucesivos hasta que el estándar sea satisfecho, después se reanudará el monitoreo a intervalos trimestrales.

## 5. Controles internos

El uso de controles internos tanto negativos (en cada placa con las muestras) como positivos (cada día de lote procesado) son esenciales para garantizar los resultados válidos de MODS. Los controles internos deben ser examinados e interpretados correctamente antes de que los resultados de las muestras puedan ser considerados válidos.

**Control de calidad interno negativo.** Los pozos "control" negativos son leídos e interpretados de la misma manera que los pozos con muestra. Estos pozos pertenecen a la columna tres de las placas para inoculación de muestras, los cuales no deberán presentar ningún crecimiento. Si alguna colonia de micobacteria es observada en cualquiera de estos pozos, se debe sospechar que se ha producido una contaminación cruzada, por lo que todas las placas deberán ser descartadas; reprocesar las alícuotas guardadas si se dispone de ellas, o solicitar nuevas muestras. Además, se deberá realizar una búsqueda de posibles fuentes de con-

taminación cruzada, si las fuentes son identificadas deben adoptarse medidas correctivas adecuadas.

**Control de calidad interno positivo.-** Estos controles deben ser trabajados en una placa aparte cada día que se procesan las muestras. En cada columna encontraremos cuatro pozos (dos pozos sin droga y dos con droga).

- **Pozos sin drogas**: los pozos sin drogas deben de tener un crecimiento de micobacterias ≥ dos ufc. La ausencia de crecimiento en estos pozos, puede sugerir que el medio de cultivo no favoreció al crecimiento, por lo cual, las muestras procesadas ese día no serán válidas, por tanto, todas las muestras pertenecientes a este lote deberán ser reprocesadas con un nuevo lote de medio de cultivo. Si el crecimiento de micobacterias es en un solo control positivo, una nueva y fresca suspensión bacteriana debería ser usada para reevaluar la susceptibilidad.

- **Pozos con drogas:** así como en las muestras de esputo, solo se deben leer los pozos con antibióticos si los pozos sin drogas son positivos. El control sensible (cepa H37Rv u otra) no debe crecer en ninguno de los pozos con drogas. Un crecimiento en dicho pozo indicaría incorrecta concentración del antibiótico o una inadecuada actividad de la isoniacida o rifampicina. La cepa control resistente (cepas monorresistente a INH y monorresistente a RIF) deben crecer en los pozos que contienen las drogas. La ausencia de crecimiento indica que las concentraciones finales de isoniacida o rifampicina son demasiado

elevadas. Si los controles positivos no funcionan como se espera en los pozos con drogas, los resultados de susceptibilidad para las muestras procesadas el mismo día no son válidos (indeterminado), por lo que se deberá descartar todas las placas y reprocesar las muestras de las alícuotas guardadas o procesar nuevas muestras de esputo utilizando un nuevo *stock* de antibióticos y nuevas soluciones de trabajo.

- **Nota:** la ausencia de crecimiento de la cepa control en todos los pozos con drogas, también puede indicar la no viabilidad de la cepa. Considerar la preparación de nuevas cepas control para volver a evaluar la susceptibilidad.

La reducción de la actividad de los antibióticos puede ser debido a incorrectas concentraciones o la reducción de su potencia relacionada con una inadecuada manipulación o almacenamiento del *stock* original (antibióticos en polvo) o de la solución *stock* de antibióticos.

## 10. MEJORAMIENTO DE LA CALIDAD

Los laboratorios que no cumplan con los estándares de CC y EEC, se les harán visitas y revisiones de procedimientos operativos estándar así como una revisión de equipos, según lo indicado.

Además, como parte de la rutina del mejoramiento continuo (MC9 /EEC), todos los laboratorios participantes tendrán una revisión anual exhaustiva con el fin de revisar los procedimientos de prueba, los resultados y la do-

cumentación de CC así como el mantenimiento del equipo. Se desarrollará con este propósito una lista de revisión estándar.

## 11. INFORME GENERAL

Este documento proporciona información sobre el desempeño general de los laboratorios participantes en el método evaluado. Esta información es de manejo exclusivo del LNR del INS.

Los laboratorios participantes recibirán una constancia de participación o evaluación, solo si han enviado todas las respuestas dentro de los plazos establecidos.

# 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moore, DJ. MODS User Guide. http://www.upch.edu.pe/facien/fc/dbmbqf/mods/index.htm.

2. Laszlo A, Rahman M, Raviglione M, Bustreo F. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Laboratory Network: first round of proficiency testing. Int J Tuberc Lung Dis. 1997 Jun;1(3):231-8.

3. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M; WHO/IUATLD Network ofSupranational Reference Laboratories. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994-1998. Int J Tuberc Lung Dis. 2002 Sep;6(9):748-56.

4. Moore D, Evans C, Gilman R, Caviedes L, Friedland J. Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay for the Diagnosis of TB. N Engl J Med 2006; 355 (15): 1539-1550.

5. Moore D, Roper M, Comunicación escrita - Borrador sobre los procedimientos para el Aseguramiento de la Calidad MODS. Lima Mayo 2008.

# 13. ANEXOS

**Apendice A: control de calidad de medio 7H9 para MODS**

| Fecha (dd/mm/aaaa)/ Iniciales | Número de muestra | Lote de medio | Expiración (dd/mm/aaaa) | Tipo de inóculo (Pos/Neg) | Frotis | Resultado: MTB[1] | | Resultado: control negativo[2] (Pos/NC) | CC OK? (Si/No) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | (Pos/Neg) | Tiempo (Días) | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| [1]MTB cepa probada | H37Rv | | [2] control negativo | | | | | | |

**Apéndice B: conservación de muestras para control de calidad de MODS por repetitibilidad**

| Número de nivel de congeladora | Número de caja | Número de posición en la caja | Número de muestra | Número de sintomático respiratorio | Número de paciente | Mes de tratamiento | Número de MODS | Fecha de colección (dd/mm/aaaa) | Fecha de congelación (dd/mm/aaaa)/ Iniciales |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

**Apéndice B: conservación de muestras para control de calidad de MODS por reprocesamiento**

| Número de nivel de congeladora | Número de caja | Número de posición en la caja | Número de muestra | Número de síntomático respiratorio | Número de paciente | Mes de tratamiento | Número de MODS | Fecha de colección (dd/mm/aaaa) | Fecha de congelación (dd/mm/aaaa)/ Iniciales |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

## Apendice C: resultados de MODS y sensibilidad por repetición

**Muestra #:** _____

| | *Isoniacida* | | | *Rifampicina* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Concentración*** | | | | | | |
| *Resultado original:* | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Repetición 1: | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| *Comentario:* | | | | | | |
| *Resultado original:* | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Repetición 2: | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| *Comentario:* | | | | | | |
| *Resultado original:* | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Repetición 3: | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| *Comentario:* | | | | | | |

| Apéndice D: resultados de MODS y sensibilidad por reprocesamiento | | |
|---|---|---|
| **Muestra #:**_____ | | |
| | ***Isoniacida*** | ***Rifampicina*** |
| ***Concentración*** | | |
| *Resultado original:* | | |
| | | |
| | | |
| Reprocesamiento 1: | | |
| | | |
| | | |
| *Comentario:* | | |
| *Resultado original:* | | |
| | | |
| | | |
| Reprocesamiento 2: | | |
| | | |
| | | |
| *Comentario:* | | |
| *Resultado original:* | | |
| | | |
| | | |
| Reprocesamiento 3: | | |
| | | |
| | | |
| *Comentario:* | | |

Este documento se terminó de imprimir
en los talleres gráficos de AGL gráfica color SRL
Pasaje Monte Eucalipto 140-Santiago de Surco
Telf.: (511) 242-7199
2012
.

ISBN: 978-612-310-006-3

Instituto Nacional de Salud
Jirón Cápac Yupanqui 1400, Lima 11, Perú
Teléfonos: (0511) 617-6200 Fax: (0511) 617-6244
Correo electrónico: postmaster@ins.gob.pe
Página web: www.ins.gob.pe

parsalud II
PROGRAMA DE APOYO A LA REFORMA DEL SECTOR SALUD
MINISTERIO DE SALUD

CONAMUSA
COORDINADORA NACIONAL MULTISECTORIAL EN SALUD

Invirtiendo en nuestro futuro
El Fondo Mundial
De lucha contra el SIDA, la tuberculosis y la malaria