

Organización

SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N° 466-2012-J-OPE/INS

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 28 de diciembre de 2012

VISTO:

Visto el expediente N° 00032296-2012, que contiene el Informe N° 188-2012-DG-CNSP-OPE/INS y el documento denominado "Lineamientos para la universalización de las pruebas rápidas para el diagnóstico de la tuberculosis multidrogo resistente" propuesto por la Dirección General del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud;

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución Jefatural N° 136-2012-J-OPE/INS de fecha 25 de mayo de 2012, se aprobó el documento normativo DIRECTIVA N° 025-INS/CNSP-V.01, denominado, Universalización de la Prueba Rápida de MODS (Microscopic Observation Drug susceptibility) para la detección de la Tuberculosis Multidrogo Resistente (TB MDR) en el Perú;

Que, de acuerdo a lo establecido en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 001-2003-SA, constituye uno de sus objetivos funcionales, fortalecer la capacidad de diagnóstico a nivel nacional para la prevención y control de riesgos y daños asociados a las enfermedades transmisibles y no transmisibles, además de proponer políticas, planes y normas en el ámbito de su competencia;

Que, el Centro Nacional de Salud Pública, Órgano de línea del Instituto Nacional de Salud, tiene a su cargo entre otras, las funciones de Promover el establecimiento, implementación, fortalecimiento y coordinación de la Red Nacional de Laboratorios en Salud Pública y actuar como Centro de Referencia de los Laboratorios del país, en la vigilancia de las enfermedades de interés en salud pública, asimismo, en formular políticas y proponer lineamientos de políticas para contribuir al desarrollo de actividades de prevención y control en salud pública para las poblaciones expuestas a riesgos y daños;

Que en tal sentido, con documento del Visto, la Dirección General del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, propone el documento denominado "Lineamientos para la universalización de las pruebas rápidas para el diagnóstico de la tuberculosis multidrogo resistente";

Que, estando a lo propuesto por la Dirección General del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud;

Con los vistos del Sub Jefe, los Directores Generales del Centro Nacional de Salud Pública y Oficina General de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Salud, y;



M. MERCADO Z.



M. BARTOLO M.



En uso de las facultades y atribuciones establecidas en el literal h) del artículo 12° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 001-2003-SA;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Aprobar el documento denominado "Lineamientos para la universalización de las pruebas rápidas para el diagnóstico de la tuberculosis multidrogo resistente", el mismo que forma parte integrante de la presente Resolución.

Artículo 2°.- Remitir copia de la presente Resolución a los órganos de la entidad y las instituciones que corresponda para los fines pertinentes.

Artículo 3°.- Encargar a la Oficina Ejecutiva de Organización, la difusión de la presente Resolución en el Portal Web Institucional. www.ins.gob.pe

Regístrese y Comuníquese,



César A. Cabezas Sánchez
César A. Cabezas Sánchez
Jefe
Instituto Nacional de Salud



M. MERCADO Z.



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

CERTIFICADO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al documento que he tenido a la vista, que he devuelto en el acto al interesado. Registro N° 1136 Lima, 11/11/2011

SR. CARLOS A. VELASQUEZ DE VELASCO
SECRETARIO

Lineamientos de una Política de universalización de las pruebas rápidas para el diagnóstico de la tuberculosis multidrogo resistente

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

2013





UNIVERSALIZACION DE LAS PRUEBAS RAPIDAS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE

LINEAMIENTOS DE LA POLITICA

1. Universalización de las pruebas rápidas.

Todo paciente con diagnóstico de tuberculosis con baciloscopia positiva, nuevo o antes tratado, debe ser examinado con una prueba rápida de susceptibilidad a medicamentos tuberculostáticos en las DISAS/DIRESAS a nivel nacional, para identificar resistencia a rifampicina e isoniazida.

Evidencia

La tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR) puede desarrollarse espontáneamente a partir de la exposición a las drogas antituberculosas o debido a la transmisión comunitaria de cepas resistentes a los medicamentos. El control de esta condición implica tomar en cuenta las diferencias que existen en relación a la tuberculosis sensible, sobre todo en lo que respecta al tratamiento, puesto que para TB-MDR implica seis meses de terapia inyectable, 24 meses de terapia en total y un costo por tratamiento mucho mayor. La evidencia sugiere que un diagnóstico rápido de la resistencia contribuiría a reducir esta transmisión y consecuentemente sería una herramienta clave para el control de esta condición (1).

La OMS promueve en sus políticas la utilización de pruebas rápidas para el diagnóstico de TB-MDR, las cuales incluyen pruebas fenotípicas y pruebas moleculares (2). La recomendación es implementar las pruebas moleculares puesto que dan una respuesta más rápida, mientras que las pruebas fenotípicas pueden ser una solución para contextos con recursos muy limitados. La pertinencia del uso de las pruebas moleculares debe ser evaluada de acuerdo a cada contexto específico. Las pruebas que se utilicen deberían estar en capacidad de detectar las mutaciones asociadas a la resistencia a rifampicina y preferiblemente también detectar mutaciones relacionadas con resistencia de alto y bajo nivel a isoniazida (3).

La reciente recomendación de la OMS para el manejo de pacientes con TB-MDR recomienda que los pacientes que son diagnosticados de tuberculosis con baciloscopia positiva deberían ser evaluados para detectar resistencia a drogas, preferentemente contra isoniazida y rifampicina o al menos esta última (4). Esta recomendación es considerada como condicional y está basada en un modelo y estudio de costo efectividad (5). Este estudio de Oxlade et al. evaluó la intervención de tamizaje con pruebas moleculares para detectar resistencia a rifampicina e isoniazida en todos los pacientes, previo al inicio del tratamiento. Se asumió que la sensibilidad y especificidad de esta





prueba molecular era de 100% y un costo de \$40 por prueba. Esta intervención fue comparada con otras: no tamizaje, tamizaje con pruebas convencionales al momento del diagnóstico de TB, tamizaje de resistencia a rifampicina previo al inicio del tratamiento, diagnóstico de resistencia a isoniazida y rifampicina si la baciloscopia es positiva a los dos meses de tratamiento o a los 3 o a los 5 meses o al momento de diagnosticar fracaso o recaída. En un contexto de moderada prevalencia de TB-MDR (resistencia a isoniazida no MDR de 5.8% y MDR de 2.1%) y sin coinfección con VIH, el tamizaje con pruebas moleculares fue la intervención más costo efectiva frente a las otras alternativas. El costo incremental por DALY (años de vida ajustados a discapacidad), por muerte evitada y por caso de TB-MDR evitado fueron \$744, \$34 218 y \$75 972 respectivamente (6).

En conclusión, existe evidencia que el uso de una prueba rápida para evaluar resistencia a rifampicina e isoniazida que entregue los resultados dentro de un periodo de 15 días es una intervención costo efectiva; también es importante considerar que la OMS recomienda el uso de pruebas rápidas, tanto fenotípicas como genotípicas antes del inicio de tratamiento y debemos tomar en cuenta que en nuestro país existe el problema de monoresistencia a isoniazida

2. Técnicas de laboratorio disponibles en el país.

El país utilizará las pruebas rápidas fenotípicas MODS y Griess, así como métodos moleculares para el diagnóstico de TB-MDR puesto que cumplen el criterio de adecuado rendimiento diagnóstico para la evaluación de la susceptibilidad a isoniazida y rifampicina.

Evidencia

Luego de la revisión de la evidencia científica, la OMS ha recomendado las siguientes pruebas fenotípicas para el diagnóstico rápido de TB-MDR, basándose fundamentalmente en la sensibilidad y especificidad reportadas (7):

- Método indicador colorimétrico redox (CRI)
- Susceptibilidad a drogas observada microscópicamente (MODS)
- Prueba de nitrato reductasa (NRA, Griess)

En el Perú tenemos implementadas las dos últimas metodologías microbiológicas. La recomendación es usar la evaluación directa, es decir a partir de muestra de esputo, para lo cual son útiles tanto MODS como Griess.

Un meta análisis sobre las pruebas rápidas para la evaluación directa a partir de muestras de esputo para el diagnóstico de TB-MDR mostró que las pruebas MODS y Griess, así como las pruebas moleculares (Genotype) tienen una alta sensibilidad y especificidad para detectar resistencia a rifampicina e isoniazida (8), como se puede ver en la tabla N°1. En el mismo estudio reportaron que el tiempo promedio para tener resultados fue de 23 días,





tanto para Griess como para MODS. Para las pruebas moleculares (Genotype), el tiempo reportado fue de dos días.

Tabla N°1
Performance de las pruebas rápidas para la evaluación directa de TB-MDR

Pruebas rápidas	Resistencia a Isoniazida		Resistencia a Rifampicina	
	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)
Griess	94% (89-97%)	100% (98-100%)	99% (95-100%)	100% (99-100%)
MODS	92% (89-95%)	96% (94-97%)	96% (92-98%)	96% (95-98%)
Genotype MTBDR	71% (62-78%)	100% (96-100%)	99% (92-100%)	98% (94-99%)
Genotype MTBDR _{plus}	96% (93-98%)	100% (99-100%)	99% (96-100%)	99% (98-100%)

- Tomado de: Bwanga et al. Direct susceptibility testing for multi drug resistant tuberculosis: a meta-analysis. BMC Infect. Dis. 2009; 9:67. (8).

Un meta análisis posterior (9) también reportó una performance similar de la prueba MODS, detallando los resultados para el método directo y utilizando diferentes concentraciones de isoniazida (Tabla N°2).

Tabla N°2
Performance de la prueba MODS en el método directo

Drogas	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)
Rifampicina 1 ó 2 µg/mL	96.8% (95% IC 92.4 – 98.7%)	99.0% (95% IC 94.3 – 99.8%)
Isoniazida 0.1 µg/mL	96.4% (95% IC 92.4 – 98.4%)	94.2% (95% IC 83.6 – 98.1%)
Isoniazida 0.4 µg/mL	88.6% (95% IC 82.7 – 92.7%)	98.5% (95% IC 96.8 – 99.3%)

- Tomado de: Minion et al. Microscopic-observation drug susceptibility and thin layer agar assays for the detection of drug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010 Oct; 10(10):688–98. (9)

Un estudio realizado en Uganda comparó la evaluación directa de muestras de esputo con MODS y Griess para detectar TB – MDR (10). La sensibilidad, especificidad e índice kappa fueron buenos para ambas pruebas comparándolas con el método de proporciones en Lowenstein-Jensen. La prueba de Griess tuvo una mayor sensibilidad y especificidad, 97% (95% IC 85 – 100%) y 98% (95% IC 95 – 100%) respectivamente, pero los intervalos de confianza se superponen con los obtenidos con la prueba MODS, 87% (95% IC 71 – 96%) y 95% (95% IC 90 – 98%). El índice de concordancia Kappa fue 0.93 para Griess y 0.78 para MODS. El tiempo promedio de resultados fue siete días para MODS y 10 días para Griess.





El Perú tiene experiencia en el uso de estas pruebas rápidas fenotípicas. La prueba MODS en el contexto de estudios epidemiológicos mostró una sensibilidad para diagnosticar TB-MDR de 100% en pre tratamiento y 90.9% durante el tratamiento (11). Posteriormente, un estudio operacional siguiendo los estándares de evaluación de performance de pruebas diagnósticas, reportó una concordancia entre MODS y Lowenstein Jensen para detectar la susceptibilidad a rifampicina, isoniazida y ambas de 100%, 96.7% y 98.8% respectivamente (12). También se ha desarrollado experiencia en la descentralización de esta prueba a laboratorios regionales. Como parte de un proceso de acreditación, se trabajaron mediante la prueba MODS 209 aislamientos por dos laboratorios regionales (Lima Sur y Callao) y un laboratorio experto (13). Sus resultados fueron comparados con los resultados obtenidos por la prueba Genotype MTBDRplus, obteniéndose una concordancia de la evaluación de susceptibilidad a rifampicina de 97.4%, 97.9% y 97.1% para los laboratorios de Lima Sur, Callao y laboratorio experto, mientras que para isoniazida fue de 94.7%, 95.7% y 94.6%, respectivamente. También se ha evaluado la concordancia en la detección de resistencia a medicamentos a partir de muestras de esputo de tres laboratorios regionales (Lima Sur, Callao y Arequipa) con el laboratorio de referencia regional (14). La concordancia para la evaluación de la susceptibilidad a isoniazida fue 97 – 98%, la susceptibilidad a rifampicina fue 95 – 97% y para TB-MDR fue 96.7 – 98%.

La prueba Griess también ha sido descentralizada en el Perú y se ha estudiado su rendimiento. Una evaluación realizada al laboratorio de Lima Ciudad mostro una precisión para la evaluación de susceptibilidad a isoniazida de 98% (95%IC 89.4 – 100.0%) y para rifampicina también de 98% (95%IC 89.4 – 100%) (15).

Con relación a las pruebas moleculares, actualmente se cuenta con las pruebas Genotype y Xpert. La prueba Genotype fue evaluada como hemos descrito anteriormente (8), observándose una menor sensibilidad para la detección de resistencia a isoniazida por Genotype MTBDR, como también ha sido descrito en otras publicaciones (16). En tanto, la prueba Genotype MTBDRplus tiene una mejor sensibilidad para detectar esta resistencia. La prueba ha sido evaluada en condiciones operacionales en cuatro laboratorios de Europa del Este (17), evidenciando que la concordancia entre Genotype MTBDRplus y el MGIT 960 para el diagnóstico de resistencia a rifampicina e isoniazida a partir de muestras fue de 92.6% y 92.2% respectivamente, mientras que la concordancia con el Lowenstein Jensen fue más baja (90.1% y 88.5% respectivamente). Esta prueba también ha sido evaluada en el Perú (18); comparándose con el APP como prueba confirmatoria, se observó que tenía una sensibilidad para detectar resistencia a rifampicina e isoniazida, así como MDR, de 95.6%, 96.7% y 95.2% respectivamente.

Una nueva prueba molecular ha sido desarrollada con el objetivo de detectar solo resistencia a rifampicina, el Xpert MTB/RIF. En un estudio multicentrico desarrollado en varios países, incluido el Perú, mostro una sensibilidad para detectar resistencia a rifampicina de 99.1% (95% IC 96.6 – 99.7%) y una especificidad de 100.0% (95% IC 99.2 – 100.0%) (19). La resistencia a rifampicina se considera un indicador cercano de TB – MDR. En el estudio descrito, la prueba identificó al 99% (95% IC 96.4 – 99.7%) de los casos de TB – MDR, sin embargo no describe cual fue la proporción de falsos positivos. Un estudio





realizado en Perú, evaluó esta prueba en el diagnóstico de tuberculosis y detección de la resistencia a rifampicina en pacientes infectados por VIH y sospecha de tuberculosis (20). En 39 de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis, se encontró una sensibilidad y especificidad de 100% (95% IC 61.0 – 100.0%) y 91.0% (95% IC 76.4 – 96.9%), con un valor predictivo positivo de 66.7% (95% IC 35.4 – 87.9%), debido a tres resultados falsos positivos. Posteriormente, un meta análisis mostró que la sensibilidad y especificidad para detectar la resistencia a rifampicina fue 94.1% (95% IC 91.6 - 96.0%) y 97.0% (95%IC 96.0 - 97.7%), respectivamente (21). Un estudio multicéntrico (incluido Perú) de implementación de esta prueba obtuvo resultados similares (22), sin embargo, debido a la preocupación por los falsos positivos, ajusto los valores de detección de rifampicina por la técnica molecular y obtuvo una sensibilidad y especificidad de 94.4% y 98.3%, respectivamente. El 6.8% de los casos detectados como resistentes a rifampicina fueron sensibles a isoniazida.

En conclusión, existe suficiente evidencia científica en la literatura internacional, así como en estudios hechos en el Perú, sobre el adecuado rendimiento de las pruebas rápidas Griess, MODS y Genotype para evaluar la susceptibilidad a isoniazida y rifampicina.

3. Criterios epidemiológicos en el uso de las pruebas rápidas.

Las pruebas rápidas se implementarán en todas las DISAs/DIRESAs del país. Debido al alto costo de las pruebas moleculares, estas se priorizarán para ser utilizadas en las áreas de mayor prevalencia de TB-MDR.

El estudio de Oxlade et al. (5) demostró que era costo efectivo la estrategia de evaluación mediante pruebas moleculares a todos los pacientes, previo al inicio del tratamiento, en contextos de moderada y alta prevalencia de TB – MDR. No ocurrió así cuando la prevalencia era muy baja.

Un estudio realizado en el Perú (23), tomando solo en cuenta los costos de laboratorio, coincide en que el uso de pruebas moleculares tiene un menor costo por caso de TB-MDR diagnosticado en comparación con las pruebas fenotípicas en contextos de alta prevalencia de TB-MDR, como es en el grupo de pacientes antes tratados. Cuando los recursos son escasos, la OMS recomienda el uso de las pruebas fenotípicas (2,7).

En el caso de Perú puede tomarse una estrategia diferenciada por escenarios epidemiológicos, puesto que en Lima la prevalencia de TB-MDR en pacientes nuevos es

4. Organización de la red de laboratorios y control de calidad.

Las pruebas rápidas se realizarán en laboratorios descentralizados para un acceso más rápido por parte de los pacientes. El Instituto Nacional de Salud es el responsable del control de calidad de estas pruebas.





mayor (8.1%) que en el resto del país (2.1%) (6).

Las pruebas rápidas tanto fenotípicas como moleculares pueden ser descentralizadas a laboratorios locales como los Laboratorios de Referencia Regional y/o los laboratorios de hospitales que tengan las condiciones adecuadas y planifiquen la cobertura de todos los pacientes de su ámbito geográfico. Las condiciones de bioseguridad requeridas son de nivel 2 para todas las pruebas rápidas (7).

Los laboratorios deben pasar por evaluaciones externas del desempeño de manera periódica para asegurar la fiabilidad de sus resultados (24). Es condición necesaria pasar satisfactoriamente estas evaluaciones para que sus resultados de las pruebas puedan ser usados para las decisiones de manejo clínico de los pacientes.

El flujo de las muestras para su procesamiento y de los resultados se describe en la Figura N°1. El laboratorio responsable de la prueba rápida y de la prueba confirmatoria puede ser el mismo laboratorio. En caso no tenga implementada esta prueba, el INS asumirá este rol.

Las pruebas rápidas pueden ser las pruebas fenotípicas o moleculares según lo que se haya planificado de acuerdo a la epidemiología del ámbito, la disponibilidad de recursos y de infraestructura adecuada. La implementación de estos laboratorios se dará de manera progresiva en la medida que se cuenten con los recursos necesarios.

5. Investigación en la universalización de las pruebas rápidas

La investigación debe orientarse hacia el desarrollo de nuevas pruebas para el diagnóstico de TB-MDR, así como en la evaluación operacional y de impacto de esta intervención.

En los últimos años ha habido un rápido avance en el desarrollo de nuevas pruebas rápidas para la identificación de la TB-MDR. Esto ha permitido diseñar nuevas recomendaciones para el control de la tuberculosis. A su vez, estas pruebas han ido progresivamente disminuyendo sus costos. Sin embargo, estos costos aún son una limitación para la extensión de esta estrategia a nivel nacional (23). La innovación tecnológica es posible incluso desde países en desarrollo que tienen que enfrentar este problema, como es el caso del MODS (25).

La universalización de las pruebas rápidas es una nueva intervención para el control de la TB-MDR y como ya se mencionó, poco es lo que se ha estudiado sobre su efectividad. Por ello es importante evaluar el impacto que puede tener esta intervención en el Perú y facilitar su extensión a otros países. La evaluación operacional constante es importante también para identificar nudos críticos en el desarrollo de esta intervención e implementar mejoras en el proceso.





PERÚ

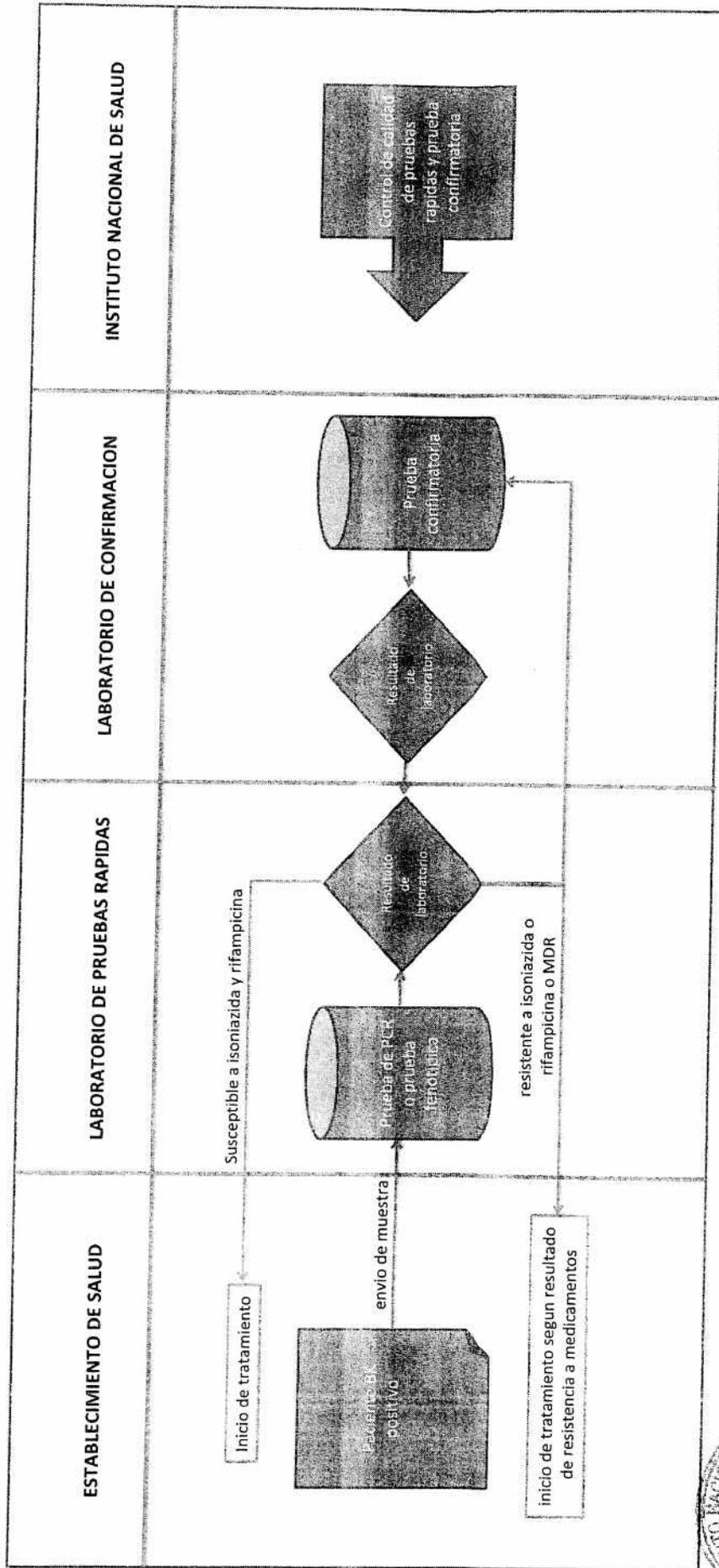
Ministerio de Salud

Centro Nacional de Referencia de Tuberculosis



Grafico N°1

Flujograma de laboratorios para el diagnóstico de TB-MDR mediante pruebas rápidas





EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA POLÍTICA

La política de implementación de las pruebas rápidas para la identificación temprana de la TB-MDR es una nueva estrategia que se está empezando a implementar a partir de recientes recomendaciones de la OMS. Como toda política, deben evaluarse los resultados sanitarios obtenidos con ella, así como el proceso de implementación. Para ello se usaran los siguientes indicadores:

1. Prevalencia de TB-MDR.

- Descripción del indicador: número de casos de TB-MDR pulmonar dividido por el número de casos nuevos de tuberculosis pulmonar con confirmación bacteriológica.
- Frecuencia de medición: cada cinco años (26).
- Ámbito: Nacional.
- Metodología de medición: encuesta nacional basada en los servicios de salud, siguiendo la metodología de la OMS para encuestas periódicas (26).
- Responsable de la medición del indicador: Instituto Nacional de Salud.

2. Proporción de pacientes con diagnóstico de tuberculosis con baciloscopia positiva que han sido evaluados mediante una prueba rápida.

- Descripción del indicador: número de pacientes con diagnóstico de tuberculosis con baciloscopia positiva evaluados mediante una prueba rápida dividido por el número de pacientes con diagnóstico de tuberculosis con baciloscopia positiva.
- Frecuencia de medición: cada seis meses.
- Ámbito: nacional y estratificado por Direcciones de Salud.
- Metodología de medición: los datos serán recogidos a partir de los diferentes sistemas de información regular disponibles actualmente. La fuente para el número de pacientes con una prueba rápida será el NETLAB. La fuente para el número de pacientes con diagnóstico de tuberculosis con baciloscopia positiva será el informe operacional de la Estrategia Sanitaria Nacional de Tuberculosis.
- Responsable de la medición del indicador: Instituto Nacional de Salud y Estrategia Sanitaria Nacional de Tuberculosis.

3. Proporción de pacientes en tratamiento de TB-MDR que han sido diagnosticados con una prueba rápida.

- Descripción del indicador: número de pacientes en tratamiento de TB-MDR que han sido diagnosticados con una prueba rápida dividido por el número de pacientes en tratamiento de TB-MDR.
- Frecuencia de medición: cada seis meses.
- Ámbito: nacional y estratificado por Direcciones de Salud.
- Metodología de medición: los datos serán recogidos a partir de los diferentes sistemas de información regular disponibles actualmente. La fuente para ambos números será el Registro Médico Electrónico de la Estrategia Sanitaria de Tuberculosis.
- Responsable de la medición del indicador: Estrategia Sanitaria de Tuberculosis.





- 4. Número promedio de días para emitir un resultado de prueba rápida de susceptibilidad a tuberculostáticos.**
- Descripción del indicador: suma del número total de días para emitir un resultado de prueba rápida desde la fecha de diagnóstico de tuberculosis con baciloscopia positiva hasta la fecha de emisión del resultado a través del NETLAB dividido por el número de pruebas rápidas realizadas.
 - Frecuencia de medición: cada seis meses.
 - Ámbito: nacional y estratificado por Direcciones de Salud.
 - Metodología de medición: los datos serán recogidos a partir de los diferentes sistemas de información regular disponibles actualmente. La fuente para ambos números será el NETLAB.
 - Responsable de la medición del indicador: Instituto Nacional de Salud.
- 5. Número promedio de días para ingresar al tratamiento de TB-MDR desde el momento del diagnóstico con una prueba rápida.**
- Descripción del indicador: suma del número total de días para ingresar al tratamiento de TB-MDR desde la fecha de emisión del resultado en el NETLAB hasta la fecha de inicio del tratamiento dividido por el número de pacientes con diagnóstico de TB-MDR mediante una prueba rápida.
 - Frecuencia de medición: cada seis meses.
 - Ámbito: nacional y estratificado por Direcciones de Salud.
 - Metodología de medición: los datos serán recogidos a partir de los diferentes sistemas de información regular disponibles actualmente. La fuente para ambos números será el Registro Médico Electrónico de la Estrategia Sanitaria de Tuberculosis.
 - Responsable de la medición del indicador: Estrategia Sanitaria de Tuberculosis.





14. Mendoza A, Castillo E, Gamarra N, Huamán T, Perea M, Monroi Y, et al. Reliability of the MODS assay decentralisation process in three health regions in Peru. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2011 Feb;15(2):217–222, i.
15. Asencios L, Yale G, Yagui M, Quispe N, Taylor A, Blaya J, et al. Programmatic implementation of rapid DST for Mycobacterium tuberculosis in Peru. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008 Jul;12(7):743–9.
16. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2008 Nov;32(5):1165–74.
17. Mironova S, Pimkina E, Kontsevaya I, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, Skenders G, et al. Performance of the GenoType® MTBDRPlus assay in routine settings: a multicenter study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012 Jul;31(7):1381–7.
18. Asencios L, Galarza M, Quispe N, Vásquez L, Leo E, Valencia E, et al. [Molecular test Genotype® MTBDRplus, an alternative to rapid detection of multidrug resistance tuberculosis]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2012 Mar;29(1):92–8.
19. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N. Engl. J. Med.* 2010 Sep 9;363(11):1005–15.
20. Carriquiry G, Otero L, González-Lagos E, Zamudio C, Sánchez E, Nabeta P, et al. A diagnostic accuracy study of Xpert®MTB/RIF in HIV-positive patients with high clinical suspicion of pulmonary tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS ONE.* 2012;7(9):e44626.
21. Chang K, Lu W, Wang J, Zhang K, Jia S, Li F, et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *J. Infect.* 2012 Jun;64(6):580–8.
22. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet.* 2011 Apr 30;377(9776):1495–505.
23. Solari L, Gutiérrez A, Suárez C, Jave O, Castillo E, Yale G, et al. [Cost analysis of rapid methods for diagnosis of multidrug resistant tuberculosis in different epidemiologic groups in Perú]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011 Sep;28(3):426–31.
24. Instituto Nacional de Salud. Procedimientos para el control de calidad externo de la prueba rápida MODS de sensibilidad a los fármacos antituberculosos [Internet]. 2011 [cited 2012 Nov 15]. Available from: <http://www.parsalud.gob.pe/phocadownload/fondomundial/ProductoMaterialIEC/MBT/MANUAL%20MODS.pdf>
25. Caviedes L, Lee TS, Gilman RH, Sheen P, Spellman E, Lee EH, et al. Rapid, efficient detection and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in sputum by microscopic observation of broth cultures. The Tuberculosis Working Group in Peru. *J. Clin. Microbiol.* 2000 Mar;38(3):1203–8.





26. WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis [Internet]. WHO. [cited 2012 Nov 30]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/2009/surveillance_guidelines/en/index.html

