

REVISIONES

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE EQUIPAMIENTO DIAGNÓSTICO *IN VITRO* DE TUBERCULOSIS EN UN SISTEMA DE SALUD PÚBLICO

Health Technology Assessment of In Vitro Diagnostic Equipment for Tuberculosis in a Public Health System

Santiago Hasdeu¹, Gabriela Carrasco¹, Virginia Giuliano¹, Alejandra Paterniti¹, María Huerga², Gladys Gonzalez², Carolina Pincheira¹, Sabrina Lovera¹, Susana Montalva², Fernanda Bulgheroni³, Jéscica Torres³

¹ Ministerio de Salud de Neuquén, Argentina. ² Hospital Provincial Neuquén, Argentina. ³ Hospital Horacio Heller, Neuquén, Argentina.

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: La tuberculosis representa un desafío para la salud pública, entre otras causas, por las dificultades diagnósticas. La baciloscopia y el cultivo en medio sólido presentan obstáculos técnicos y demandan tiempo. **OBJETIVOS:** Realizar una evaluación completa de tecnología sanitaria sobre incorporación de nuevos equipamientos de diagnóstico *in vitro* para tuberculosis en el sistema de salud pública de Neuquén. **MÉTODOS:** Un equipo multidisciplinario e independiente analizó los recursos locales, efectuó una búsqueda sistemática con análisis de rendimiento diagnóstico, impacto económico, organizacional y en la equidad. **RESULTADOS:** Se identificaron como potenciales incorporaciones la microscopía de fluorescencia, los cultivos en medio líquido y la biología molecular. Los tres presentan evidencias de mayor sensibilidad y especificidad que la baciloscopia. La biología molecular acorta los tiempos de diagnóstico, requiere mínima capacitación del personal y presenta un costo muy superior a otras tecnologías. El cultivo en medio líquido acorta el tiempo al diagnóstico y es factible de ser incorporado. **CONCLUSIONES:** Se observaron tensiones entre escenarios, donde la maximización de la eficiencia incrementa inequidades en el acceso. La metodología de consenso facilita la toma de decisiones sobre incorporación de tecnologías. Se recomienda incorporar microscopía por fluorescencia en laboratorios de cabecera y un equipo de cultivo en medio líquido, centralizando las muestras.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis; Técnicas de Laboratorio Clínico; Diagnóstico; Evaluación de la Tecnología Biomédica; Equidad en Salud.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad transmisible que continúa representando un desafío para la salud pública^{1,2}. Es una de las principales causas transmisibles de mortalidad a nivel mundial e impone su mayor carga sobre las personas más pobres y vulnerables del mundo, agravando así las desigualdades existentes. A las dificultades para su

ABSTRACT. INTRODUCTION: Tuberculosis represents a challenge for public health, among other causes, due to diagnostic difficulties. Bacilloscopy and culture in solid media present technical difficulties and take time. **OBJECTIVES:** To carry out a complete health technology assessment, evaluating the incorporation of new *in vitro* diagnostic equipment for tuberculosis in the public health system of Neuquén. **METHODS:** A multidisciplinary and independent team analyzed the local resources, carried out a systematic search with analysis of diagnostic performance, economic, organizational and equity impact. **RESULTS:** Fluorescence microscopy, cultures in liquid medium and molecular biology were identified as potential additions. All three show evidence of greater sensitivity and specificity than smear microscopy. Molecular biology shortens times with minimal staff training and it has a much higher cost than other technologies. The culture in liquid medium shortens the time to diagnosis and is feasible to be incorporated. **CONCLUSIONS:** Tensions were observed between scenarios where efficiency maximization increases inequalities in access. The consensus methodology facilitates decision-making on the incorporation of technologies. It is recommendable to incorporate fluorescence microscopy in reference laboratories and equipment for culture in liquid medium, centralizing samples.

KEY WORDS: Tuberculosis; Clinical Laboratory Techniques; Diagnosis; Biomedical Technology Assessment; Health Equity.

diagnóstico oportuno, se han agregado en los últimos años la coinfección con VIH y la aparición de cepas resistentes³. En Argentina, se considera que la enfermedad tiene una carga moderada. Se notificaron 11 560 casos en 2016, y la tasa de notificación 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 TBC en grupos jóvenes².

El sistema de salud pública de la provincia del Neuquén⁴ organiza su red de laboratorios por niveles de complejidad, establece la confirmación bacteriológica, monitorea el progreso y éxito del tratamiento y apoya estudios de vigilancia. La red busca resolver la demanda de análisis en tiempo adecuado, con un empleo racional de los recursos y utilizando de manera complementaria y cooperativa la capacidad instalada. 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 al Instituto Malbrán de la ciudad de Buenos Aires para identificar y detectar la sensibilidad a drogas.

A petición del Servicio de Bacteriología del Hospital Provincial Neuquén, el Comité Provincial de Biotecnología realizó una ETS cuyo objetivo fue evaluar los nuevos equipamientos de diagnóstico *in vitro* para tuberculosis disponibles en Argentina para su incorporación al sistema de Salud Pública neuquino.

MÉTODOS

Se conformó un equipo independiente y multidisciplinario para realizar un informe completo de ETS con enfoque de mapa sanitario, análisis de factibilidad e impacto presupuestario (AIP) y potencial impacto en la accesibilidad y en la equidad.

Se relevó información epidemiológica. Se mapeó capacidad instalada, indicadores de producción, recursos humanos y organización del servicio solicitante y del resto de los laboratorios públicos. Se buscaron las tecnologías diagnósticas registradas en Argentina ante la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y, para cada una de ellas, las evidencias de eficacia comparativa, los costos y los requerimientos de capacitación y edilicios para su instalación y funcionamiento.

- Búsqueda bibliográfica

Dos investigadores realizaron una búsqueda bibliográfica exhaustiva en forma independiente, priorizando metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios controlados y aleatorizados, ETS, guías de práctica clínica y evaluaciones económicas. Se complementó la búsqueda con información epidemiológica oficial, aportes efectuados por los servicios interesados, consultas con expertos de laboratorios provistos de esta tecnología y con sus proveedores.

Se consultaron buscadores y bases de datos de Internet: Cochrane, Medline, Lilacs, directrices clínicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y guías de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Base Regional de Informes de ETS de las Américas (BRISA), repositorio de la Red Argentina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedArets), Epistemonikos, Tripdatabase y CRD York. Se incluyeron estudios publicados en castellano e inglés en

los últimos 5 años, hasta febrero 2019. Se excluyeron los estudios específicos sobre tecnologías no comercializadas en Argentina y aquellos para problemáticas de baja prevalencia en Neuquén (como la multiresistencia y las altas tasas de co-infección con VIH). Así fueron excluidos estudios relacionados con el TB-LAMP, LAM urinario, tecnología PCB, entre otros. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y meta-análisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias y Guías de práctica clínica basadas en la evidencia.

Los motores de búsqueda incluyeron distintas combinaciones de términos que se observan en la tabla 1 (ver Tabla 1). Para el análisis de calidad de los estudios sobre precisión diagnóstica se utilizó la herramienta STARD⁵; para los metaanálisis, PRISMA; para las guías de práctica clínica, AGREE-II; para los estudios controlados, CONSORT; y para estudios observacionales, STROBE, de acuerdo con las recomendaciones de la red EQUATOR⁶.

Para el AIP se desarrolló un modelo en Excel. Se asumió un horizonte temporal de tres años, comparando los diferentes escenarios respecto a la instalación de las nuevas tecnologías sobre la base de las recomendaciones del fabricante y centros de referencia nacionales, la cantidad de determinaciones y de equipos a incorporar, así como los costos en dólares, la inflación y la cotización del dólar en Argentina. Los costos de las tecnologías ya disponibles fueron tomados del nomenclador de la obra social provincial en 2019, y los costos de las nuevas tecnologías de los presupuestos correspondieron a los enviados por los vendedores en 2019. La perspectiva fue del financiador, utilizando la demanda estimada a partir de bases de datos epidemiológicas y de producción locales.

Al evaluar el impacto organizacional en la red, ante la incertidumbre y falta de consenso inicial sobre el laboratorio más adecuado donde instalar la nueva tecnología, se utilizó una metodología Delphi modificada. Participaron los referentes de TBC de laboratorios efectores de la provincia, médicos y bioquímicos a cargo de la Red de Tuberculosis, la Red de Laboratorios, la Dirección de Abastecimiento y el personal de Epidemiología, de Infectología y de ETS. Se contemplaron los posibles escenarios con distintas implicancias en la eficiencia, la accesibilidad y la equidad. Se elaboró un resumen de la información disponible, que analizó la situación de cada laboratorio, sus recursos humanos, equipamiento y aspectos edilicios, teniendo en cuenta la producción y los flujos de derivación de muestras biológicas de la red. Esta información

TABLA 1. Términos utilizados para las búsquedas en Medline y LILACS.

Términos MeSH (Medical Subject Headings)	Términos DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud)
<i>Tuberculosis</i>	Tuberculosis
<i>Clinical Laboratory Techniques</i>	Técnicas de Laboratorio Clínico
<i>Diagnosis</i>	Diagnóstico
<i>Microbiological Techniques</i>	Técnicas Microbiológicas
<i>Diagnostic Equipment</i>	Equipo para Diagnóstico
<i>Reagent Kits, Diagnostic</i>	Juego de Reactivos para Diagnóstico
<i>Diagnostic Tests, Routine</i>	Pruebas Diagnósticas de Rutina
<i>Point of care systems</i>	Sistemas de Atención de Punto

resumida se envió junto a un cuestionario estructurado para conocer las opiniones de todos los actores clave. Se indagaron opiniones acerca de la necesidad de instalar el nuevo equipamiento en la provincia, la posibilidad de que ese equipamiento analice solamente las muestras de un solo hospital, dónde instalarlo, el grado de acuerdo con las distintas opciones y su potencial impacto en la accesibilidad de esta tecnología para la población. Se realizaron rondas sucesivas, donde se analizó y resumió la información provista por quienes respondieron en forma anónima, y se volvió a enviar a los participantes en forma iterativa hasta alcanzar un consenso de mayoría.

Las recomendaciones finales se realizaron sobre la base de una adaptación de la metodología GRADE⁷, señalando la dirección y fuerza de cada una. Más detalles sobre la metodología y resultados del estudio se encuentran disponibles en el artículo completo en la base BRISA de la OPS⁸.

RESULTADOS

En base a los resultados de la búsqueda bibliográfica (Ver Anexo electrónico 1 en: <http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/Volumen40/RASP40-REVHasdeuAnexo1.pdf>), se identificaron tres posibles incorporaciones de nuevas tecnologías diagnósticas para TBC en Neuquén: microscopía de fluorescencia LED, cultivos en medio líquido y herramientas basadas en el ADN.

- Microscopía LED: La OMS recomienda que esta reemplace a la microscopía convencional/tinción de Ziehl-Neelsen (ZN)^{9,10}. Las tinciones con fluorocromos emplean como colorante la auramina-rodamina. En una jornada laboral de un solo observador entrenado, pueden diagnosticarse unas 15-20 tinciones de ZN, mientras que podrían verse 50-60 tinciones fluorescentes¹¹. Se identificaron equipos disponibles que eran utilizados para otros fines en laboratorios de la red; se recomienda capacitar personal para este uso.

- Cultivos en medio líquido: Son equipos que incuban y monitorean continuamente la actividad metabólica de la muestra. Comparados con el medio sólido, la sensibilidad para el crecimiento de *M. tuberculosis* es un 20% mayor, y el tiempo de detección baja de 4-8 semanas a 10-14 días. El BACTEC® MGIT® 960 (Beckton-Dickinson)¹²⁻¹⁴ utiliza como indicador de crecimiento micobacteriano un tubo con caldo Middlebrook 7H9 modificado. Este sistema requiere de personal entrenado y de mayores medidas de bioseguridad, ya que se deben manipular medios con alta carga infectiva. Debe ser instalado en una institución con cabina de bioseguridad. Presenta mayor riesgo de contaminación en comparación con el medio sólido. La OMS recomienda continuar con el uso del medio sólido convencional en paralelo junto con el medio líquido para el aislamiento primario de micobacterias.

- Herramientas basadas en el ADN^{15,16}: Metodologías basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con uso de cebadores oligonucleótidos para amplificar un fragmento de ADN específico para este microorganismo. El test XPERT MTB/RIF®^{17,18} (Cepheid) integra procesamiento

del esputo, extracción de ADN y amplificación en un solo paso de preparación de la muestra. Esta tecnología detecta en menos de dos horas y simultáneamente la presencia de *M. tuberculosis* y la resistencia a la rifampicina¹⁹. Las ventajas de esta tecnología radican en que puede ser manipulada por personal con entrenamiento mínimo y ser instalada en cualquier laboratorio de la provincia con requisitos mínimos de bioseguridad, debido a que trabaja con carga bacteriana reducida. Según documentos de la OMS, se recomienda el uso de Xpert-MTB/RIF® en lugares con alta prevalencia y resistencia a fármacos. Por la situación epidemiológica de Neuquén, donde es baja la prevalencia de resistencia y de coinfección con VIH, sumada al elevado costo, estas recomendaciones no se ajustan a las necesidades del contexto local.

Se realizó un análisis económico, incluyendo la estimación de costos actuales con baciloscopía y cultivo en medio sólido, y ante la incorporación de microscopía LED, BACTEC® MGIT® y GENE XPERT®.

La red pública de Neuquén realiza 1718 baciloscopías anuales. El costo por baciloscopía con tinción convencional es de ARS56,45, y el costo total anual es de ARS96.998,28. Incorporar la microscopía LED saldría ARS282,30 por determinación. El uso de esta metodología para las baciloscopías en los hospitales de cabecera implicaría procesar 822 muestras anuales, con un costo anual de ARS232.050,60. Dado que los microscopios de fluorescencia ya se encuentran disponibles, el costo sería aún menor (sólo para reactivos y capacitación del personal en la misma provincia).

Se realizan 1463 cultivos anuales en la provincia (promedio de los últimos 6 años). El costo del cultivo en medio sólido es de ARS225,84, lo que equivale a ARS330.403,92 anuales. La incorporación de BACTEC® MGIT® costaría ARS1.024.100,00 adicionales por año, mientras que el GENE XPERT® costaría ARS8.778.000,00 por año. Comparado con BACTEC® MGIT®, GENE XPERT® tendría entonces una diferencia de costo marginal de ARS7.753.900 más por año (ver Tabla 2). Como se observa en dicha tabla, implementar alguna de las dos tecnologías mencionadas conlleva un aumento en el presupuesto destinado a TBC, dado que se deben mantener las tecnologías actualmente utilizadas. La incorporación de BACTEC® MGIT® incrementa los costos 4 veces, mientras que la de GENE XPERT®, si se compara con la tecnología hoy disponible, aumenta los costos más de 27 veces. Por este motivo, sumado al contexto epidemiológico, se desestima la incorporación de la tecnología GENE XPERT®.

La implementación de microscopía de fluorescencia LED en los hospitales de cabecera que ya poseen microscopio de fluorescencia es económica, factible y sencilla. Sería necesario comprar insumos y reactivos, cuyo valor es muy bajo. La capacitación podría ser gerenciada por la misma red y realizarse en terreno, sin que esto conlleva traslados extraprovinciales ni una pérdida de productividad significativa. El laboratorio del Hospital Provincial Neuquén cuenta con personal capacitado y motivado, así como con el espacio

físico adecuado para la instalación del BACTEC® MGIT®. Debido a que las muestras tomadas en el interior provincial deben ser derivadas para su completo procesamiento en el equipo, se debe elegir entre analizar en el nivel local o derivar al único efector donde se instale el equipo (centralizar), con lo que se pierde la capacidad de resolución en la mediana complejidad y se sobrecarga al único efector central.

Se analizaron tres posibles alternativas organizacionales:

- Escenario A: Instalación de un equipo BACTEC® MGIT® en el hospital de mayor complejidad para la atención de todos los pacientes. La falta de personal para procesar todas las muestras de la provincia, sumada a la decisión estratégica de mantener la capacidad operativa para realizar cultivos en todos los efectores, insta a desalentar esta opción.

- Escenario B: Instalación de un equipo en el hospital de mayor complejidad para la atención de sus pacientes, sumada a derivaciones (se estiman 1000 muestras anuales) que cumplan determinados criterios consensuados entre todos los laboratorios, con laboratorios del interior que continúan cultivando en medio sólido las muestras no derivadas.

- Escenario C: Instalación de dos equipos, uno en el hospital de mayor complejidad y otro en un efector diferente de la provincia, que procesarían la mitad de las muestras cada uno (750 muestras anuales cada centro).

El Gráfico 1 del AIP permite observar los tres escenarios planteados.

Sobre la base del número mínimo de determinaciones ofrecido en el convenio de comodato por el proveedor, se analizó la eficiencia de las determinaciones y se utilizó la información para una negociación de precios por cantidades. Ante el escenario de un solo equipo provincial, el costo por determinación sería de US\$ 34,21. En el escenario donde se incorporan dos equipos, el costo por determinación se elevaría a US\$ 44,37.

El Laboratorio del Hospital Provincial Neuquén solicitó instalar allí el nuevo equipamiento BACTEC® MGIT®. Pese a que cuenta con cabina de seguridad, personal entrenado y motivado, no es actualmente el nodo referente de TBC en la organización de la red. Otro inconveniente es que tanto los referentes del Instituto CONI como el fabricante descartan la posibilidad de derivar el tubo de MGIT® para ser inoculado en los laboratorios que realizan cultivo, ya que el suplemento no puede ser fraccionado y congelado. Además, se incrementaría la posibilidad de contaminaciones cruzadas al abrir los tubos y recibir en un laboratorio el sedimento de las muestras descontaminadas. Esto generó distintas

TABLA 2. Comparación de costos de las tecnologías actuales y las posibles tecnologías a implementar (en pesos argentinos -ARS-) para la cantidad de estudios realizados por año.

Tecnología	Cultivo + Baciloscopia	Cultivo + Baciloscopia + Bactec® Mgit®	Cultivo + Baciloscopia + Xpert Mtb/Rif®
Costo por determinación	225,84	925,84	6225,84
Costo anual	330.403,92	1.354.503,92	9.108.403,92

opiniones acerca del laboratorio donde la incorporación sería más adecuada, factible, eficiente y equitativa²⁰. Para trabajar estas divergencias de opinión, que no se resolvieron tras las reuniones multidisciplinarias iniciales, se implementó una metodología de consenso. El consenso de mayoría, luego de tres iteraciones, fue el de instalar un único equipo BACTEC® MGITR (consenso 100%), hacerlo en el Laboratorio del Hospital Provincial Neuquén (consenso 89%) y recibir derivaciones desde el interior de muestras seleccionadas sobre la base de criterios consensuados (consenso 100%).

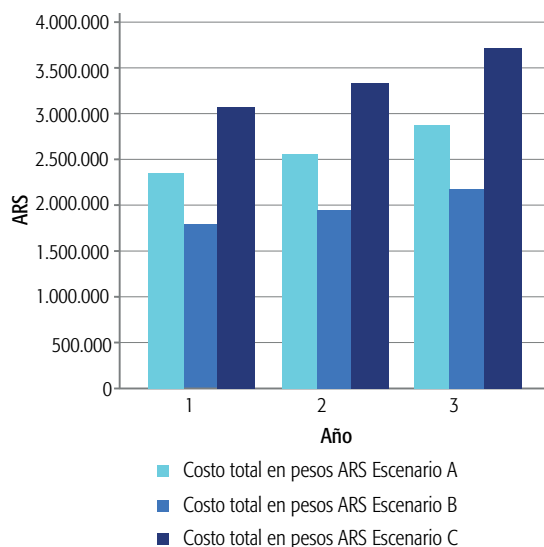
DISCUSIÓN

Este informe de ETS permitió descartar la incorporación de la tecnología GENE XPERT®, que no se adecuaba a las necesidades del contexto local y tenía un costo mayor que otras opciones. Además, llevó a recomendar, por un lado, la capacitación y compra de insumos para iniciar el uso de microscopía LED ya disponible y, por el otro, la compra de un equipo BACTEC® MGIT® para cultivo en medios líquidos. Esta tecnología acorta el tiempo al diagnóstico, mejora el rendimiento diagnóstico y ofrece una implementación factible. El enfoque de diversas dimensiones de las nuevas tecnologías para el diagnóstico de TBC permitió evaluar las tensiones entre la eficiencia, la equidad y el impacto organizacional a la hora de instalar la tecnología que parece más adecuada al contexto local.

Mantener el statu quo se muestra como la alternativa más equitativa, ya que cualquier incorporación se vería asociada a un beneficio para parte de la población, pero no para el conjunto.

La instalación de dos equipos BACTEC® MGIT® aumenta la cobertura poblacional frente a un solo equipo, pero conlleva un mayor costo por determinación. Se reduce así la eficiencia, y persisten algunos problemas de equidad por la baja estabilidad de la muestra a la hora de la derivación desde el interior provincial.

GRÁFICO 1. Análisis del impacto presupuestario de la incorporación de cultivos en medios líquidos según tres escenarios planteados.



El consenso fue la adquisición de un solo equipo de cultivo en medio líquido para procesar muestras del hospital de mayor complejidad y otras derivaciones del interior provincial (67% de las muestras totales) que cumplan criterios estrictos (inmunosuprimidos, pediátricos, etc.). Aunque con este escenario se evidencia algún tipo de desigualdad en el acceso, se consideró la potencial mejora en los procesos diagnósticos para una mayoría de los pacientes, teniendo en cuenta la disposición geográfica de los laboratorios, el estado de rutas en invierno y la organización y funcionamiento de la red.

En las ETS hay tensiones entre los posibles escenarios, donde la maximización de la eficiencia incrementa inequidades en el acceso. Para tomar mejores decisiones en contextos de incertidumbre y recursos limitados, es útil contemplar los

distintos escenarios y utilizar metodologías de consenso, involucrando a todos los actores y ofreciendo información completa, transparente e independiente. Existe así una recomendación fuerte a favor de incorporar la compra de reactivos y capacitar al personal para la observación de baciloscopías por microscopía de LED en laboratorios ya equipados. También surge una recomendación débil a favor de incorporar un equipo BACTEC® MGIT® para la detección de TBC en el Hospital Provincial Neuquén, recibiendo las derivaciones del interior que cumplan criterios específicos, y una recomendación débil en contra de la incorporación de la tecnología GENE XPERT®.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

Cómo citar este artículo: Hasdeu S, Carrasco G, Giuliano V, Paterniti A, Huerga M, Gonzalez G y col. Evaluación de tecnologías sanitarias de equipamiento diagnóstico *in vitro* de tuberculosis en un sistema de salud público. Rev Argent Salud Pública, 2019; 10(40): 39-43

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ministerio de Salud de la Nación. *Boletín sobre Tuberculosis en la Argentina*. Nº 1, Año 1, 2018. [Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001141cnt-2018-04_boletin-epidemiologico-tuberculosis.pdf] [Último acceso: 18/09/2019]
- Organización Mundial de la Salud. *Tuberculosis. Datos y cifras*. 2018. [Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>] [Último acceso: 18/09/2019]
- Organización Mundial de la Salud. *La estrategia. Fin de la tuberculosis*. 2015. [Disponible en: https://www.who.int/tb/Spanish_EndTBStrategy.pdf] [Último acceso: 18/09/2019]
- Ministerio de Salud de Neuquén. *Organización sectorial*. [Disponible en: <http://www.saludneuquen.gov.ar/institucional/organizacion-sectorial>] [Último acceso: 18/09/2019]
- Equator Network. *STARD 2015 Checklist*. 2019. [Disponible en: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>] [Último acceso: 18/09/2019]
- Equator Network. *Enhancing the Quality and Transparency Of health Research*. 2019. [Disponible en: <http://www.equator-network.org/>] [Último acceso: 18/09/2019]
- Guyatt GH. GRADE: An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations. *BMJ*. 2008;336:924.
- Carrasco G, Hasdeu S. Comité Provincial de Biotecnología. *Solicitud de incorporación de nuevo equipamiento para diagnóstico microbiológico de la tuberculosis*. 2019. [Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/07/1006312/nuevo-equipamiento-para-diagnostico-microbiologico-de-la-tuberculosis.pdf>] [Último acceso: 18/09/2019]
- Organización Mundial de la Salud. *World Health Organization Model List of Essential In Vitro Diagnostics*. Primera edición. 2018. [Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23461en/s23461en.pdf>] [Último acceso: 18/09/2019]
- Organización Mundial de la Salud. *Systematic Screening for Active Tuberculosis Principles and Recommendations*. 2013.
- Cuevas LE. LED Fluorescence Microscopy for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: A Multi-Country Cross-Sectional Evaluation. *PLoS Medicine*. 2011;8(7):e1001057. [Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001057>] [Último acceso: 18/09/2019]
- Kit BACTEC MGIT 960 SIRE - Para la prueba de sensibilidad antimicrobiana de *Mycobacterium tuberculosis*. Beckton-Dickinson. 2016. [Disponible en: <http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=18298>] [Último acceso: 18/09/2019]
- Hongler J, Musazi J, Ledergerber B, Eberhard N, Sekaggya-Wiltshire C, Keller PM, et al. Comparison of Löwenstein-Jensen and BACTEC MGIT 960 Culture for Mycobacterium Tuberculosis in People Living with HIV. *HIV Med*. 2018;19(9):654-661. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29971898>] [Último acceso: 18/09/2019]
- Consenso de los Laboratorios Supranacionales (LSN), Centros Colaboradores (CC) y Laboratorios Nacionales de Referencia (LNR) de "países priorizados" para la aplicación del Xpert-MTB/Rif® en Las Américas. *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*. Guatemala. 2011 [Disponible en: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Implementacion_Xpert-MTB-Rif_AMRO_Guatemala.pdf] [Último acceso: 18/09/2019]
- Organización Mundial de la Salud. *Implementing Tuberculosis Diagnostics. Policy Framework*. 2015. [Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162712/9789241508612_eng.pdf?sequence=1] [Último acceso: 18/09/2019]
- Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri. Xpert® MTB/RIF Assay for Pulmonary Tuberculosis and Rifampicin Resistance in Adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;1. Art. No.: CD009593 [Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009593.pub3/epdf/full>] [Último acceso: 18/09/2019]
- WHO/TB/2013. Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children. Expert Group Meeting Report 2013 [Disponible en: https://www.who.int/tb/laboratory/expert_group_report.pdf?ua=1] [Último acceso: 18/09/2019]
- Organización Mundial de la Salud. *Hoja de ruta para incorporar el Xpert MTB/RIF como método de diagnóstico rápido de la tuberculosis y la tuberculosis multirresistente*. 2010. [Disponible en: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Hoja-Ruta-Introduccion-Xpert-MTB-RIF.pdf>] [Último acceso: 18/09/2019]
- Organización Panamericana de la Salud. *Iniciativa Global de Laboratorio - Entrenamiento en Xpert MTB/RIF*. 2016. [Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-genexpert-mod-1.pdf>] [Último acceso: 18/09/2019]
- Huerga M. Trabajo final. Curso de Epidemiología Intermedia. INE. *Actualización de la situación de diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis en la provincia de Neuquén*. 2010-2015.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Compartir igual – Si se realizan obras derivadas deben distribuirse bajo la misma licencia del original.