

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	1

“MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES”

Consultores:

Mg. ORIANA RIVERA

Dr. CESAR BONILLA

Dr. IVAN SABOGAL

Revisado por: INS

Blgo. LUIS ASCENCIOS

Blgo. NEYDA QUISPE

Blgo. LUCY VASQUEZ

Aprobado por:

Resolución Jefatural N°

Fecha:

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	2

## CONTENIDO

	Pág.
GLOSARIO DE TERMINOS	3
DEFINICIONES	4
1. INTRODUCCION	5
2. JUSTIFICACION	6
3. FINALIDAD	7
4. OBJETIVOS	8
5. BASE LEGAL	9
6. AMBITO DE APLICACIÓN	10
7. MARCO CONCEPTUAL	11
8. CONSIDERACIONES	12
8.1. LABORATORIOS PARTICIPANTES	12
8.2. PERIORIZIDAD DE EEC	12
8.2.1. Conformación Del Panel	12
8.2.2. Preparación Del Panel De Cepas	12
8.2.3. Documentación	13
8.2.4. Condiciones De Transporte	13
8.2.5. Etapa Analítica	13
9. ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL	16
9.1. INFORME INDIVIDUAL	16
9.2. INFORME GENERAL	16
10. CONSTANCIA DE PARTICIPACIÓN	17
11. RETROALIMENTACIÓN	18
BIBLIOGRAFIA	19
ANEXOS	21

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	3

## GLOSARIOS DE TERMINOS

BPL	Buenas prácticas de laboratorio
CA	Concentración absoluta
CCI	Control de calidad interno
EEC	Evaluación externa de la calidad
EMB	Etambutol
ESN PCT	Estrategia Sanitaria Nacional de Control de la Tuberculosis
INH	Isoniacida
INS	Instituto Nacional de Salud
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PP	Prueba de proficiencia
PS	Prueba de susceptibilidad a drogas
RIF	Rifampicina
SM	Estreptomina
TB MDR	Tuberculosis Multidrogoresistente
TB XDR	Tuberculosis Extremadamente resistente
UNION	Unión internacional contra la tuberculosis y enfermedades del pulmón

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	4

## DEFINICIONES

El aseguramiento de la calidad (AC): Es un sistema destinado a mejorar de manera continua la confiabilidad y la eficiencia de los servicios del laboratorio, tal como lo definido por OMS y IUATLD en un Programa de Aseguramiento de la Calidad (PAC).

Control de calidad Interno (CCI): Es un control interno sistemático de las prácticas de trabajo, procedimientos, de los materiales y equipos, así como de toda solución y medios preparados. Es realizada por el jefe de ó supervisor de cada laboratorio que ejecuta las PS.

La Evaluación Externa de la calidad (EEC): Es un procedimiento en donde se realiza la evaluación de las capacidades de los laboratorios, comparando sus resultados con aquellos obtenidos en las mismas muestras con otros laboratorios de la red. Esta evaluación además comprende: Asegurar su integración a la red, estandarizar la metodología, promover la capacitación y tomar medidas correctivas.

La EEC permite a los laboratorios participantes comparar los resultados de las PS mediante las Pruebas de Proficiencia (PP) realizadas por el Laboratorio de Referencia.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	5

## 1. INTRODUCCIÓN

La Prueba de Susceptibilidad (PS) a drogas antituberculosas, es una herramienta de laboratorio muy importante debido que el resultado de esta, permitirá que el clínico elija el mejor esquema de tratamiento antituberculoso para el paciente, por lo que se hace necesario que estas pruebas sean realizadas con los estrictos controles de calidad interno y externo, tanto por los laboratorios que lo ejecutan, como por el Laboratorio de Referencia Nacional.

El Instituto Nacional de Salud (INS) desde 2003 inició la transferencia e implementación de la PS por el método de las proporciones en medio Lowenstein–Jensen, para drogas antituberculosas de primera línea (rifampicina, isoniacida, estreptomycin y ethambutol), a seis laboratorios de la red nacional de laboratorios, cuatro laboratorios en Lima metropolitana y, dos en el interior del país (Arequipa y Lambayeque).

El método de proporciones, descrito por Canetti, Rist y Grosett, es considerado como una prueba gold estándar, por su buena reproducibilidad y costo relativamente bajo, comparado con otros métodos existentes, para realizar el test de susceptibilidad a las drogas de primera línea. Sin embargo existen varios factores que influyen en el buen desempeño de la prueba, por lo que es importante implementar el programa de evaluación externa de la calidad para los laboratorios.

El Laboratorio Nacional de Referencia de Micobacterias del INS, es el responsable del monitoreo, supervisión y de la evaluación externa de la calidad.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	6

## 2. JUSTIFICACIÓN

El presente manual busca estandarizar y dar a conocer en forma clara y definida, la metodología para evaluar la calidad y confiabilidad de la prueba de susceptibilidad a las drogas antituberculosas en los laboratorios de referencia implementados.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	7

### 3. FINALIDAD

Evaluar la calidad de la prueba de susceptibilidad a las drogas antituberculosas de primera línea, que vienen desarrollando los laboratorios implementados y, detectar errores para la investigación de causas y efectuar mejoras en los procesos.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	8

#### 4. OBJETIVO

Establecer los criterios y parámetros de evaluación de los procesos de la prueba de susceptibilidad a drogas antituberculosas de primera línea.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	9

## 5. BASE LEGAL

- Constitución Política del Perú.
- Decreto Supremo N° 013-2002-SA que aprueba el Reglamento de Ley N° 27657 Ley del Ministerio de Salud.
- Decreto Supremo N° 001-2003-SA que aprueba Reglamento de organización y funciones del Instituto Nacional de Salud.
- Documento Normativo MAN-INS-001 “Manual de Bioseguridad en Laboratorios de Ensayos, Biomédicos y clínicos” Serie de Normas Técnicas No 18
- Ley N° 26842 - Ley General de Salud.
- Ley N° 27657 Ley del Ministerio de Salud.
- Norma Técnica de control de la Tuberculosis RM N° 383-2006/MINSA.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	10

## 6. AMBITO DE APLICACIÓN

El presente manual está dirigido a dar pautas para evaluar la calidad y confiabilidad de la prueba de susceptibilidad en los laboratorios de referencia donde ella, se haya implementado y validado.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	<b>11</b>

## 7. MARCO CONCEPTUAL

El Programa de Evaluación Externa de Calidad, es una herramienta de laboratorio que permite mejorar la eficacia de los procesos, a través de la investigación de las diferentes condiciones operativas para un análisis detallado, la comparación del desempeño de un laboratorio con el resto de los participantes y de cada uno de ellos con estándares predefinidos. Una capacitación continua como manera de lograr la confiabilidad de los resultados.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	12

## 8. CONSIDERACIONES

### 8.1. LABORATORIOS PARTICIPANTES

Los laboratorios participantes del control externo de la calidad, serán todos los laboratorios de referencia que realizan la prueba de susceptibilidad a drogas antituberculosas de primera línea por el método de las proporciones en L-J, quienes serán notificados por vía telefónica y/o correo electrónico previa programación.

### 8.2. PERIODICIDAD DE EEC

Con los laboratorios que ya han sido evaluados y que presentan una buena concordancia en los resultados de la prueba se realizará una vez al año.

Se efectuarán dos veces al año con los laboratorios que inician la prueba de sensibilidad y con los laboratorios que no han presentado buena concordancia de ella.

#### 8.2.1. Conformación del panel

El panel estará conformado por 30 cepas de *M. tuberculosis*, procedentes del laboratorio supranacional OPS/OMS.

#### 8.2.2. Preparación del panel de cepas

##### Etapa Pre-Analítica

- El LNRM, recibe el panel de cepas procedente del Laboratorio supranacional OPS/OMS.
- Preparación de medio de cultivo L-J en el LNRM.
- Siembra de cepas en caldo 7H9, en el LNRM.
- Siembra en medio sólido L-J en el LNRM.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	13

- Lectura de cultivos de 21 a 28 días, para la selección de cepas.
- Preparación de paneles para cada laboratorio participante en el LNRM, codificación, etiquetado y embalaje en sistema de bioseguridad de triple empaque.
- Envío de paneles y coordinación para la recepción con los responsables de los laboratorios participantes.
- El LNRM verificará la recepción de los paneles.

#### 8.2.3. Documentación

Junto con el paquete de cepas, debe adjuntarse los instructivos para el desempaque y la nómina de los códigos de las cepas.

#### 8.2.4. Condiciones de Transporte

Los tubos deben enviarse en un sistema de triple empaque de acuerdo a la norma de transporte de sustancias peligrosas de las Naciones Unidas.

Los paquetes deben estar correctamente etiquetados con información del Laboratorio participante.

#### 8.2.5. Etapa Analítica

- El laboratorio participante, incluido el INS, efectúa la PS de acuerdo a los procedimientos técnicos de la prueba de susceptibilidad a drogas, método de las proporciones en medio L-J.
- El panel contiene cepas patógenas peligrosas, por lo que se debe manipular con extremo cuidado. La manipulación de estas muestras debe ser realizada únicamente por personal entrenado aplicando procedimientos de bioseguridad adecuados.
- Los laboratorios participantes reciben las cepas enviadas por el LRNM. Estas cepas deben ser registradas en el cuaderno de registro de cada laboratorio y procesadas de

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	14

acuerdo a los procedimientos técnicos de la prueba de susceptibilidad a drogas, método de las proporciones en medio L-J.

- Los resultados obtenidos, deben ser registrados y enviados al LRNM.

#### Post Analítico

#### Notificación de envío de resultados

- Faltando una semana para cumplir la fecha límite de entrega de resultados por los laboratorios participantes, el LRNM enviará un mensaje recordatorio a los mismos, adjuntando el archivo electrónico con el formato para el envío de resultados.
- Los resultados del laboratorio participante son verificados y transcritos al formulario adjunto al instructivo de trabajo y posteriormente son enviados al LRNM del INS, por vía electrónica e impresa.

#### Análisis estadístico de resultados

- Se realiza el análisis Bayesiano mediante el programa en Microsoft Excel Quality Control Proficiency Test, el cual permite calcular los siguientes indicadores:
  - Sensibilidad (S): habilidad para detectar verdaderos resistentes.
  - Especificidad (E): habilidad para detectar verdaderos sensibles.
  - Valor predictivo positivo (VPP): relación de verdaderos resistentes del total de resistentes.
  - Valor predictivo negativo (VPN): relación de verdaderos sensibles del total de sensibles.
  - Eficiencia: relación entre el número de resultados correctos y el número total de resultados.
  - Reproducibilidad: concordancia intralaboratorio entre cepas duplicadas.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	15

- Índice AC1: grado de concordancia, libre del factor del azar en relación a los resistentes del panel.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	16

## 9. ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL.

### 9.1. INFORME INDIVIDUAL

Este documento proporciona información sobre los resultados de los paneles y el desempeño general de los participantes en el método evaluado por el LRNM del INS. Asimismo, permite apreciar los resultados individuales de los participantes frente a los resultados de los demás laboratorios de forma confidencial, pues el laboratorio participante es el único que conoce su clave de identificación.

### 9.2. 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 LRNM del INS y la ESNCTB.

Esta información permite determinar no conformidades y solicitar la implementación de acciones correctivas, las mismas que deben ser verificadas por el personal del LRNM durante las supervisiones, en su aplicación y eficiencia para eliminar las causas que la originaron.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	17

## 10. CONSTANCIA DE PARTICIPACIÓN

Para que un laboratorio participante reciba una constancia de participación o evaluación, deberá haber enviado todas las respuestas dentro de los plazos establecidos. Por este motivo se recomienda a los participantes asegurarse de cumplir los plazos del cronograma de actividades.

La constancia de evaluación anual no es una calificación del laboratorio en su totalidad, ni tampoco una evaluación específica del profesional que realizó el procedimiento; si no es una evaluación del desempeño del método.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	18

## 11. RETROALIMENTACIÓN

El laboratorio de Referencia Nacional tendrá un tiempo máximo de un mes para emitir el informe sobre el desempeño general de los laboratorios, al igual que la emisión de la constancia, el cual, será enviado en sobre cerrado a cada uno mediante servicio Courier.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	19

## BIBLIOGRAFIA

- A. Laszlo, M. Rahman, M. Raviglione, F. Bustreo. (1997) WHO/IUATLD. Supranational Reference Laboratories. “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 1(3): 231-238. IUATLD.
- Bioseguridad en Laboratorios de Microbiología y Biomedicina. CDC. Jonathan Y. Richmond, Robert W. McKinney.
- Capacitación Para El Manejo De Las Redes De Laboratorio En Los Programas Nacionales De Control De La Tuberculosis. (2007). Módulo 3: La Red de Laboratorios. OPS/OMS.
- Clinical Laboratory Technical Procedure Manuals; (2002). Approved Guideline-Four Edition. Vol 22 Number 5 April. NCCL. The National Committee for Clinical Laboratory Standard.
- Canetti G, Rist N, Grosset J. (1963). Measurement Of Sensitivity Of The Tuberculous Bacillus To Antibacillary Drugs By The Method Of Proportions. Methodology, Resistance Criteria, Results And Interpretation. Rev Tuberc Pneumol. 27: 217-272.
- El Laboratorio De Salud Pública Frente A La Emergencia De La Tuberculosis Resistente. (2001). Documento Técnico N° 3. Instituto Nacional de Salud, 60 pp.
- Evolution of an External Quality Assesment Program in Canadian Mycobacteriology Laboratories. (2004). Three Years of Proficiency Testing Data. The Canadian Tuberculosis Laboratories Technical Network and the National Reference Centre for Mycobacteriology. Am J Clin Pathol. 121: 566-573.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	20

- F. Portaels & Van Deun, Quality Assurance Programme For Drug Susceptibility Testing Of Mycobacterium Tuberculosis In The Network Of Supranational Tuberculosis Laboratories (SRLN) Coordinator of the WHO/IUALTD Supranational Reference Laboratory Network Mycobacteriology Unit Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium. (Documento personal de trabajo enviado).
- Gill-Han Bai, Sang-Jae Kim, Chulhum L. Chang, and Members of National and Regional Tuberculosis Reference Laboratories. (2007). Proficiency Analysis of Drug Susceptibility testing by National-Level Tuberculosis Reference laboratories from 1995 to 2003. Journal of Clinical Microbiology, Nov. p. 3626-3630
- Guide to Regulatory Requirements. A Special Supplement for users of the Clinical Microbiology Procedures. Hand book. Edited by Henry D. Isenberg. ASM Press. Washington DC.
- Isabel N. De Kantor. (1988). Bacteriología de la Tuberculosis. Serie de Monografías Científicas y Técnicas. N°II/REV I. Martínez. Centro Panamericano de Zoonosis. Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la OMS. Martínez, Bs. Aires, Argentina.
- L. Fattorini, E. Iona, D. Cirillo, Et Al. (2008). External Quality Control Of Mycobacterium Tuberculosis Drug Susceptibility Testing: Results Of Two Rounds In Endemic Countries. Int J Tuberc Lung Dis 12(2): 214-217.
- Tuberculosis. Bacteriología De La Tuberculosis. Parte III. (1986). Sensibilidad De M. Tuberculosis A Las Drogas. La Identificación De Micobacterias. Nota Técnica N° 28. CEPANZO/OPS/OMS, Martínez, Bs Aires, Argentina.

	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	21

ANEXOS

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD  
CENTRO NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA  
LABORATORIOS DE MICOBACTERIAS

Formulario 1

Solicitud De Pruebas De Sensibilidad

Fecha de envío: \_\_\_\_\_

Nombre del Laboratorio a evaluar: \_\_\_\_\_

N° de cepa	Código de la cepa
1	600
2	
30	630

Fecha de Recepción: \_\_\_\_\_

Recepcionado por: \_\_\_\_\_



	MANUAL	Edición N° 001
	MANUAL PARA EL CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: METODO DE LAS PROPORCIONES	23

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**  
**CENTRO NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA**  
**LABORATORIOS DE MICOBACTERIAS**

Formulario 3

Indicadores De Evaluación

Fecha: \_\_\_\_\_

Responsable: \_\_\_\_\_

N° de cepa	Código de la cepa	H	R	E	SM
Sensibilidad(S)					
Especificidad (E)					
Valor Predictivo Resistente (VPR)					
Valor Predictivo Positivo (VPP)					
Eficiencia					
Reproducibilidad					
Índice AC1					