

Tabla 20. Control calidad externo de SEIMC y técnicas utilizadas en los laboratorios participantes. España, año 2016.

Técnicas* (N=80)	Laboratorios		Categoría		
	N	%	0/1 n=70	2 n=53	3 n=18
Microscopía	42	52,5	9	25	8
Cultivo	71	88,7	13	43	15
Antibiograma de primera línea	65	81,2	4	43	18
Antibiograma de segunda línea	19	23,7	3	2	14

*Más de una respuesta era posible

Todos los laboratorios que participan en el control de calidad externo de la OMS/UNION lo hacen del antibiograma de primera línea y el 37,5% del antibiograma de segunda línea (Tabla 21).

Tabla 21. Control calidad externo de OMS/UNION y técnicas utilizadas en los laboratorios participantes. España, año 2016.

Técnicas* (N=16)	Laboratorios		Categoría		
	N	%	0/1 n=70	2 n=53	3 n=18
Microscopía	2	12,5	0	2	0
Cultivo	3	18,7	0	3	0
Antibiograma de primera línea	16	100,0	0	7	9
Antibiograma de segunda línea	6	37,5	0	0	6

*Más de una respuesta era posible

Todos los laboratorios que participan en el control de calidad externo de otro organismo lo realizan para la microscopía y el 66,7% para el cultivo y el antibiograma de primera línea (Tabla 22).

Tabla 22. Control calidad externo de otro organismo y técnicas utilizadas en los laboratorios participantes. España, año 2016.

Técnicas* (N=3)	Laboratorios	
	N	%
Microscopía	3	100,0
Cultivo	2	66,7
Antibiograma de primera línea	2	66,7
Antibiograma de segunda línea	1	33,3

*Más de una respuesta era posible

5.8. Nivel de contención

Según el Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo, los laboratorios se clasifican en tres niveles de contención en base a unas medidas que se aplicarán según la naturaleza de las actividades, la evaluación del riesgo para los trabajadores y las características del agente biológico de que se trate (Anexo 4).

Todos los laboratorios cumplen con los criterios establecidos para el nivel de contención 2 (Tabla 23). Las medidas para obtener nivel de contención 3 que menos laboratorios cumplen son las numeradas como 14, 6 y 10, es decir, disponer de un incinerador para destrucción de animales muertos (96,5%), seguida de mantener el lugar de trabajo con una presión negativa respecto a la presión atmosférica (53,9%) y disponer de almacenamiento de seguridad para agentes biológicos (53,2%), respectivamente.

Trece laboratorios (9,2%) cumplen todas las medidas de contención **excepto una de ellas** (Tabla 24). De estos laboratorios, nueve (69,2%) no tienen incinerador para destrucción de animales muertos, tres (23,1%) no tienen almacenamiento de seguridad para agentes biológicos, uno (7,7%) no maneja el material infectado en un armario de seguridad o en un aislador u otra contención propia. Por categoría de laboratorios, un 5,5% (n=1) de los laboratorios de categoría 3, un 17% (n=9) de los laboratorios de categoría 2 y un 4,3% (n=3) de los laboratorios de categoría 0 ó 1.

Treinta y cuatro laboratorios cumplen todas las medidas de contención para obtener nivel de contención 3 **excepto dos**. Doce laboratorios (35,3%) no tienen incinerador para destrucción de animales muertos ni manejan el material infectado en un armario de seguridad o en un aislador u otra contención propia. Nueve laboratorios (26,5%) no tienen incinerador para destrucción de animales muertos ni tienen almacenamiento de seguridad para agentes biológicos. Seis laboratorios (17,6%) no tienen incinerador para destrucción de animales muertos ni realizan control eficiente de vectores. Por categoría de laboratorios, un 27,8% (n=5) de los laboratorios de categoría 3, un 28,3% (n=15) de los laboratorios de categoría 2 y un 20% (n=14) de los laboratorios de categoría 0 ó 1.

Considerando los **laboratorios de categoría 3**, el 5,5% de ellos (n=1) no cumplen una medida de contención, no disponer de un almacenamiento de seguridad para agentes biológicos. El 27,8% (n=5) no cumplen dos medidas de contención, siendo una medida en todos ellos no tener un incinerador para destrucción de animales muertos. La otra medida que no cumplen en el 60% de éstos es no disponer de un almacenamiento de seguridad para agentes biológicos. El 66,7% restante no cumplen 3 o más medidas de contención.

Tabla 23. Número de laboratorios que cumplen las medidas de contención por categoría. España, año 2016.

Medidas de contención*	Laboratorios N=141		Categoría		
	N	%	0/1 n=70	2 n=53	3 n=18
1. El lugar de trabajo se encontrará separado de toda actividad que se desarrolle en el mismo edificio	86	61	46	28	12
2. El aire introducido y extraído del lugar de trabajo se filtrará mediante la utilización de filtros de aire para partículas de elevada eficacia (HEPA) o de forma similar	108	76,6	48	43	17
3. Solamente se permitirá el acceso al personal designado	104	73,8	47	42	15
4. El lugar de trabajo deberá poder precintarse para permitir su desinfección	125	88,7	62	47	16
5. Procedimientos de desinfección especificados	113	80,1	53	42	18
6. El lugar de trabajo se mantendrá con una presión negativa respecto a la presión atmosférica	65	46,1	25	24	16
7. Control eficiente de vectores, por ejemplo, de roedores e insectos	93	66	49	33	11
8. Superficies impermeables al agua y de fácil limpieza	105	74,5	49	42	14
9. Superficies resistentes a ácidos, álcalis, disolventes, desinfectantes	119	84,4	60	44	15
10. Almacenamiento de seguridad para agentes biológicos	66	46,8	32	30	4
11. Se instalará una ventanilla de observación o un dispositivo alternativo en las zonas de manera que se pueda ver a sus ocupantes	91	64,5	42	34	15
12. El laboratorio con equipo propio	120	85,1	55	49	16
13. El material infectado, animales incluidos, deberá manejarse en un armario de seguridad o en un aislador u otra contención apropiada	71	50,4	30	32	9
14. Incinerador para destrucción de animales muertos	5	3,5	0	4	1

*Más de una respuesta era posible

Tabla 24. Número de medidas de contención que cumplen por categoría. España, año 2016.

Número de medidas de contención que cumple ¹	Laboratorios N=141		Categoría		
	N	%	0/1 n=70	2 n=53	3 n=18
13 medidas	13	9,2	3	9	1
12 medidas	34	24,1	14	15	5
11 medidas	37	26,2	22	8	7
10 medidas	19	13,5	8	9	2
9 medidas	20	14,2	11	8	1
8 medidas o menos	18	12,8	12	4	2

¹ El RD 664/1997 propone un total de 14 medidas

6. Conclusiones

1. -Este documento muestra los resultados del estudio realizado para completar el conocimiento de la actividad de los laboratorios de diagnóstico de TB publicado en 2013 "Situación del diagnóstico de la tuberculosis en España"¹. En concreto, se abordan la utilización de las pruebas de diagnóstico molecular, los sistemas de calidad y el nivel de contención de los laboratorios.
2. -De los 154 laboratorios participantes en el estudio, casi el 85% son de titularidad pública o están integrados en la red pública. Todos los laboratorios de categoría 3 (la mayor capacidad diagnóstica), excepto uno, son de titularidad pública o están integrados en la red pública.
3. -Casi la mitad de los laboratorios participantes en el estudio son de categoría 0 ó 1. En esta encuesta han participado 18 laboratorios de categoría 3.
4. -Más de la mitad de laboratorios envían las muestras a un laboratorio externo para la realización del antibiograma de primera línea y casi el 75% para la realización del antibiograma de segunda línea.
5. -La mitad de los laboratorios (n=9) que realizan antibiograma de segunda línea incluye los cuatro fármacos recomendados por la OMS: amikacina, kanamicina, capreomicina y ofloxacino u otra quinolona (fármacos de los grupos 1, 2 y 3) (Anexo 5). Un 83,3% de los laboratorios analizan la resistencia a etionamida, un 77,8% a linezolid y un 55,5% a claritromicina, que no están incluidos en las recomendaciones de la OMS³.
6. -Casi el 45% de los laboratorios participantes en el estudio utilizan alguna técnica de detección genética de resistencias a fármacos. Comparado con el estudio realizado en

³ World health Organization. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. Geneva, Switzerland; 2008 [consultado el 15 de julio de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70500/1/WHO_HTM_TB_2008.392_eng.pdf

2009, se observa un aumento en el número de laboratorios que realizan estudio genético de mecanismos de resistencia. Casi todos utilizan sistema comercial. El 21% de los laboratorios son de categoría 0 ó 1. Por otro lado, un 5,5% de los laboratorios de categoría 3 no utilizan estas técnicas. Los sistemas más utilizados detectan e identifican *M. tuberculosis* y la resistencia a rifampicina y/o isoniazida (GenoType MTBDR plus, GeneXpert e INNO-LiPA).

7. -Casi un 70% de los laboratorios recurre a un laboratorio externo para el genotipado de cepas multirresistentes. Un laboratorio de categoría 3 no lo realiza ni lo envía a otro laboratorio para su realización, aunque las cepas multirresistentes aisladas están genotipadas.
8. -Más del 60% de los laboratorios se apoya en un laboratorio externo para la confirmación genética en brotes. Un 7,5% de los laboratorios de categoría 2 no lo hacen ni lo envían a un laboratorio externo.
9. -El CNM es el receptor de la mayoría de estas cepas enviadas por otros laboratorios para la realización de pruebas antibiograma fenotípico de primera y segunda línea, genotipado de cepas multirresistentes y confirmación genética de brotes.
10. El 50,4% de los laboratorios participantes en el estudio realizan controles de calidad internos y el 56,7% en controles de calidad externos. Casi el 90% de los laboratorios de categoría 3 realizan controles de calidad internos, el 77,8% y 61,1% de ellos lo realizan del antibiograma de primera línea y del antibiograma de segunda línea, respectivamente. Todos los laboratorios de categoría 3 participan en controles de calidad externos.
11. Todos los laboratorios participantes en el estudio cumplen los criterios establecidos para el nivel de contención 2. Nueve laboratorios incumplen solamente la medida de tener incinerador para destrucción de animales muertos, la cual no se considera necesaria en laboratorios de diagnóstico clínico. El 66,7% de los laboratorios de categoría 3 no cumplen tres o más medidas de contención.

7. Limitaciones del estudio

- **Representatividad de los datos:** El hecho de remitir el cuestionario a los representantes de la Vigilancia Epidemiológica de las CCAA puede haber influido en la selección de los laboratorios participantes. Con respecto al estudio realizado en el año 2009, se han incluido menos laboratorios de categorías 0 ó 1. La proporción de laboratorios de titularidad privada es de un 15,6%, aunque un 69,2% de ellos están integrados dentro de la red pública (Anexo 6, Tablas A, B y C).
- **Categorización de los laboratorios:** En el análisis de los datos se ha mantenido la clasificación en categorías utilizada en el estudio realizado en el año 2009, que es una adaptación de los niveles establecidos por la OMS. En ella no se tiene en cuenta la realización de pruebas moleculares. Catorce laboratorios clasificados como categoría 0

ó 1 realizan estudio genético para identificación del complejo *M. tuberculosis* y detección de resistencia a fármacos de primera línea. Debería reconsiderarse esta clasificación teniendo en cuenta la utilización de técnicas rápidas de diagnóstico molecular.

- **Nivel de contención de los laboratorios:** Las medidas que se han tenido en cuenta para establecer el nivel de contención de los laboratorios son las que se especifican en el *RD 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo* para los agentes biológicos del grupo 3, en el que se clasifica *M. tuberculosis*. Estas medidas difieren de las recomendadas por la OMS y el *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* (Anexo 7) que son específicas para los laboratorios que realizan diagnóstico microbiológico de TB.

8. Recomendaciones

Con la finalidad de asegurar la realización de un diagnóstico completo y de calidad de cada caso de TB se realizan las siguientes recomendaciones:

- Los laboratorios de titularidad privada deben participar y cumplimentar las recomendaciones para cubrir el diagnóstico completo y de calidad.
- La clasificación de los laboratorios atendiendo a la capacidad diagnóstica en relación a la TB establecida por la OMS, se debe modificar teniendo en cuenta la utilización de técnicas rápidas de diagnóstico molecular. Se propone la siguiente clasificación:

Categoría 0: No realizan cultivo. Pueden realizar técnicas de microscopía.

Categoría 1: Realizan técnicas de microscopía y cultivo. Pueden realizar técnicas de identificación del complejo *M. tuberculosis* y técnicas rápidas de diagnóstico molecular.

Categoría 2: Realizan técnicas de microscopía y cultivo, identificación del complejo *M. tuberculosis* y antibiograma de primera línea. **Deben** realizar pruebas de amplificación o detección genética de resistencias.

Categoría 3: Realizan técnicas de microscopía y cultivo, identificación del complejo *M. tuberculosis* y antibiogramas de primera y segunda línea. Deben realizar técnicas de amplificación o detección genética de resistencias y tipado molecular.

- Se debe realizar antibiograma de segunda línea a todas las cepas de TB-MDR. Convendría valorar la homogenización de los fármacos a utilizar.
- Se realizará el estudio genético de todas las cepas de TB-MDR aisladas, preferiblemente por el Grupo de Investigación de Genética de Micobacterias de la Universidad de Zaragoza-IIS Aragón (GGM-UZ). Si se realiza en otro centro se enviará la información al CNM o al GGM-UZ.
- Los laboratorios deben participar en controles de calidad externos realizados por entidades reconocidas y adecuados a la actividad realizada en el laboratorio, como es el control de calidad externo de la OMS/UNION para los laboratorios que realizan antibiograma de segunda línea.

- El RD 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo no establece recomendaciones específicas para los laboratorios que realizan diagnóstico de TB. Se considera necesaria su actualización teniendo en cuenta el conocimiento científico actual y las recomendaciones de la OMS y el ECDC. La RED elaborará un documento de bioseguridad en los laboratorios que realizan diagnóstico de TB y realizará seguimiento de la aplicación de las recomendaciones por parte de los laboratorios.

9. Anexos

Anexo 1. Cuestionario utilizado

Anexo 2. Clasificación de los laboratorios

Anexo 3. Sistemas comerciales para estudio genético de mecanismos de resistencia a fármacos

Anexo 4. Indicaciones relativas a las medidas de contención y a los niveles de contención

Anexo 5. Guía normativa sobre antibiograma de segunda línea. Recomendaciones OMS

Anexo 6. Tablas comparativas de los estudios realizados en los años 2009 y 2016

Anexo 7. Tabla comparativa sobre bioseguridad en el laboratorio

Anexo 5. Guía normativa sobre antibiograma de segunda línea Recomendaciones OMS⁵

Tabla A. Grupos de fármacos para el tratamiento de la TB.

Table 1 Alternative method of grouping antituberculosis drugs

Grouping	Drugs
Group 1 First-line oral agents	Isoniazid (H); rifampicin (R); ethambutol (E); pyrazinamide (Z); rifabutin (Rfb) ^a
Group 2 Injectable agents	Kanamycin (Km); amikacin (Am); capreomycin (Cm); viomycin (Vm); streptomycin (S)
Group 3 Fluoroquinolones	Moxifloxacin (Mfx); levofloxacin (Lfx); ofloxacin (Ofx)
Group 4 Oral bacteriostatic second-line agents	Ethionamide (Eto); prothionamide (Pto); cycloserine (Cs); terizidone (Trd); <i>p</i> -aminosalicylic acid (PAS)
Group 5 Agents with unclear role in DR-TB treatment (not recommended by WHO for routine use in DR-TB patients)	Clofazimine (Cfz); linezolid (Lzd); amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv); thioacetazone (Thz); imipenem/cilastatin (Ipm/Cln); high-dose isoniazid (high-dose H); ^b clarithromycin (Clr)

^a Rifabutin is not on the WHO List of Essential Medicines. It has been added here as it is used routinely in patients on protease inhibitors in many settings.

^b High-dose H is defined as 16–20 mg/kg/day.

⁵ World health Organization. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. Geneva, Switzerland; 2008 [consultado el 15 de julio de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70500/1/WHO_HTM_TB_2008.392_eng.pdf

