

OPS



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**
OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

**Comunicación Rápida:
Análisis moleculares como pruebas diagnósticas iniciales de la
tuberculosis y la resistencia a la rifampicina**

Enero del 2020

Versión oficial en español de la obra original en inglés
Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Policy update
© World Health Organization 2020
ISBN: 978-92-4-000033-9

Comunicación rápida: Análisis moleculares como pruebas diagnósticas iniciales de la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina

© Organización Panamericana de la Salud, 2020

ISBN: 978-92-75-32238-3
eISBN: 978-92-75-32239-0

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.es>).



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: "Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS".

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: "La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción".

Forma de cita propuesta: *Colaboración entre el sector de WASH y el sector de la salud: Guía práctica para los programas de lucha contra las enfermedades tropicales desatendidas.* Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Datos de catalogación: pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, véase www.publications.paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales: las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

OPS-CDE/HT-2020

Antecedentes

La tuberculosis (TB) sigue siendo una amenaza para la salud pública en el mundo y es la principal causa de muerte entre las enfermedades infecciosas a nivel global. En el 2018, un estimado de 10 millones de personas desarrollaron TB y 1,5 millones murieron a causa de esta enfermedad.¹ Al menos un millón de niños se enferman de tuberculosis cada año. En el 2018, se estima que 205 000 niños murieron por TB. Se calcula que cada año surgen cerca de 500 000 nuevos casos de TB multi-drogorresistente.² y tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-MDR/TB-RR), pero los países reportaron que solo uno de cada tres casos fue diagnosticado y tratado en el 2018.

Solo será posible poner fin a la epidemia mundial de TB si todos los países que han adherido la Estrategia Fin de la TB y sus ambiciosas metas actúan decididamente.³ Ello requiere un cambio de paradigma respecto a enfoques convencionales anteriores aplicados al control de la enfermedad. El diagnóstico temprano y preciso de toda forma de TB y la detección rápida de la farmacorresistencia es fundamental para este cambio.

Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó el Xpert[®] MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, EUA, en adelante denominado “Xpert MTB/RIF”) en el 2010, se ha generado importante evidencia adicional sobre su uso como prueba diagnóstica inicial de la TB y la TB-RR. Desde los últimos meses se dispone también de nuevos datos sobre el uso de Xpert[®] MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, EUA, en adelante denominado “Xpert Ultra”) y sobre la última versión del sistema Truenat[®] MTB y MTB Plus (Molbio Diagnostics, Goa, India, en adelante denominado “Truenat”).

La OMS encargó en 2019 una revisión sistemática de todos los datos disponibles. Los resultados se evaluaron en la reunión del grupo independiente convocado por la OMS denominado Grupo de Elaboración de Directrices (GDG por sus siglas en inglés), realizada del 3 al 6 de diciembre del 2019. Las recomendaciones se publicarán en detalle el 2020 como parte de la actualización de las Directrices Consolidadas de la OMS sobre el diagnóstico de la TB.

El objetivo de esta Comunicación Rápida es informar a los programas nacionales de TB y otros socios interesados acerca de las implicancias clave de la evidencia más reciente sobre el uso de análisis moleculares específicos como pruebas diagnósticas iniciales de la TB y TB-RR pulmonar y extrapulmonar, tanto en adultos como en niños.

La actualización de las Directrices Consolidadas 2020 de la OMS incorporará también recomendaciones recientes de la OMS sobre otras pruebas rápidas incluyendo los ensayos con

¹ Informe mundial sobre la tuberculosis 2019 https://www.who.int/tb/publications/global_report/es/ [sinopsis en español, informe completo en inglés].

² Definida como la resistencia combinada a la rifampicina y la isoniacida, los dos fármacos más importantes contra la TB.

³ Implementación de la Estrategia Fin de la TB: aspectos esenciales. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015. (WHO/HTM/TB/2015.31; https://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential_spanish_web.pdf).

sondas en línea, análisis de flujo lateral de lipoarabinomano en orina y análisis moleculares de amplificación isotérmica de ADN mediada por bucles.

Resultados principales

- Alta precisión diagnóstica y mejor respuesta de los pacientes, confirmada al usar Xpert MTB/RIF como prueba inicial para diagnosticar la TB pulmonar (es decir, reemplazar la baciloscopia) y detectar simultáneamente la resistencia a la rifampicina.

Procedimiento: *Sustitución de la baciloscopia de esputo por Xpert MTB/RIF* (cultivo bacteriológico como patrón de referencia)

Datos evaluados: 70 estudios (incluidas cinco pruebas aleatorias controladas) en las que participaron más de 30 000 personas de 37 países (incluidos 14 países con alta carga de TB).

Resultados: Alta precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF confirmada en adultos con TB pulmonar. La sensibilidad general fue del 85% en todas las muestras (con baciloscopia positiva y con baciloscopia negativa). La especificidad general fue del 98% en todas las muestras (con baciloscopia positiva y con baciloscopia negativa). La sensibilidad en las muestras de esputo de los participantes coinfectados con VIH fue del 81% mientras que la especificidad fue del 98%.

Los resultados también mostraron una mejora en la respuesta de los pacientes (tasas de curación, mortalidad reducida y reducción de pérdidas previas al tratamiento) cuando el Xpert MTB/RIF reemplazó a la baciloscopia como prueba inicial de diagnóstico.

Procedimiento: *Xpert MTB/RIF para la detección simultánea de la resistencia a la rifampicina* (prueba de sensibilidad a los fármacos mediante métodos fenotípicos como patrón de referencia).

Datos evaluados: 48 estudios en los que participaron más de 8 000 personas de 33 países (incluidos nueve países con alta carga de tuberculosis).

Resultados: Alta sensibilidad general (96%) y especificidad (98%) en comparación con la prueba de sensibilidad a fármacos fenotípicos.

- Alta precisión diagnóstica de Xpert Ultra como prueba inicial para diagnosticar la TB pulmonar (es decir, reemplazar la baciloscopia) y detectar simultáneamente la resistencia a la rifampicina.

Procedimiento: *Sustitución de la baciloscopia de esputo por Xpert Ultra* (cultivo bacteriológico como patrón de referencia).

Datos evaluados: 6 estudios en los que participaron más de 2 000 personas de 14 países (incluidos 8 países con alta carga de TB). Se necesita más datos sobre la relevancia del “rastreo de contacto” y la respuesta de los pacientes.

Resultados: Alta precisión diagnóstica de Xpert Ultra en adultos con TB pulmonar. La sensibilidad general (incluido el “rastreo” con resultado positivo) fue del 90% en todas las muestras (con baciloscopia positiva y con baciloscopia negativa). Cuando se excluyó el “rastreo de contacto”, la sensibilidad general disminuyó hasta 86%. La especificidad general (incluido el “rastreo de contacto”) fue del 96% en todas las muestras (con baciloscopia positiva y con baciloscopia negativa). La exclusión del “rastreo” resultó en un ligero aumento de la especificidad a 98%. La sensibilidad en las muestras de esputo de los participantes coinfectados por el VIH fue del 88% mientras que la especificidad se mantuvo en 95%.

Procedimiento: *Xpert Ultra para la detección simultánea de la resistencia a la rifampicina* (prueba de sensibilidad a los fármacos mediante métodos fenotípicos como patrón de referencia)

Datos evaluados: 5 estudios en los que participaron cerca de 1 000 personas de 12 países (incluidos siete países con carga alta de tuberculosis).

Resultados: Alta sensibilidad general (94%) y también especificidad (99%) en comparación con la prueba fenotípica de sensibilidad a los fármacos.

- *Uso de Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para diagnosticar la TB y detectar la resistencia a la rifampicina en niños a partir de muestras de esputo y de heces, así como muestras nasofaríngeas y gástricas.*

Dada la dificultad para obtener muestras de esputo en niños y las limitaciones técnicas de los métodos bacteriológicos convencionales para ayudar al diagnóstico, se utiliza a menudo diversas muestras no pulmonares y muestras combinadas de referencia para evaluar el desempeño de las nuevas técnicas diagnósticas en la tuberculosis infantil.

Procedimiento: *Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra* como prueba diagnóstica inicial de la TB infantil (cultivo bacteriológico como patrón de referencia)

Datos evaluados en el caso de Xpert MTB/RIF: 43 estudios con más de 6 000 participantes de 21 países (incluidos 14 países con carga alta de tuberculosis). En los estudios clínicos se analizaron muestras de esputo, gástricas, nasofaríngeas y de heces.

Resultados: La sensibilidad varió según el tipo de muestra (46% en las muestras nasofaríngeas, 61% en las de heces, 65% en las de esputo y 73% en las gástricas). La especificidad en todas las muestras osciló entre 98% y 100%.

Datos evaluados en el caso de Xpert Ultra: Tres estudios con cerca de 700 participantes de tres países con carga alta de TB. En todos estos estudios clínicos se analizaron muestras de esputo y en uno de ellos también se analizaron muestras nasofaríngeas.

Resultados: La sensibilidad varió según el tipo de muestra (46% en las muestras nasofaríngeas y 73% en las de esputo). La especificidad en todas las muestras osciló entre 97% y 98%.

Procedimiento: *Xpert MTB/RIF para detectar la resistencia a la rifampicina en niños* (prueba de sensibilidad a los fármacos mediante métodos fenotípicos como patrón de referencia)

Datos evaluados: 6 estudios en los que participaron más de 200 personas de cuatro países con carga alta de TB.

Resultados: Alta sensibilidad general (90%) y también especificidad (98%) en comparación con la prueba fenotípica de sensibilidad a los fármacos.

- *Uso de Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para diagnosticar TB y detectar la resistencia a la rifampicina en adultos con tuberculosis extrapulmonar*

Dadas las dificultades para obtener muestras extrapulmonares y las limitaciones técnicas de los métodos bacteriológicos convencionales que contribuyan al diagnóstico, se utiliza a menudo diversas muestras no pulmonares y muestras combinadas de referencia para evaluar el desempeño de las nuevas tecnologías de diagnóstico en TB extrapulmonar.

Procedimiento: *Xpert MTB/RIF como prueba diagnóstica inicial en adultos con tuberculosis extrapulmonar* (cultivo bacteriológico como patrón de referencia).

Datos evaluados: 59 estudios de 26 países (incluidos siete países con carga alta de TB). Xpert MTB/RIF en adultos con TB extrapulmonar. En estos estudios se analizaron muestras de líquido cefalorraquídeo, aspirado de ganglios linfáticos, biopsia de ganglios linfáticos, líquido pleural, orina, líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido pericárdico y sangre.

Resultados: La sensibilidad de Xpert MTB/RIF varió según el tipo de muestra (desde 50% en el líquido pleural hasta 97% en el líquido sinovial). La especificidad de Xpert MTB/RIF también varió según el tipo de muestra (desde 79% en la biopsia de ganglios linfáticos hasta 99% en el líquido pleural).

Procedimiento: *Xpert Ultra como prueba diagnóstica inicial en adultos con TB extrapulmonar* (cultivo bacteriológico como patrón de referencia)

Datos evaluados: 6 estudios con la participación de al menos tres países (incluidos dos países con alta carga de tuberculosis). En estos estudios clínicos se analizaron muestras de líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido sinovial y orina.

Resultados: La sensibilidad de Xpert Ultra varió según el tipo de muestra (desde 71% en el líquido pleural hasta 100% en la biopsia de ganglios linfáticos). La especificidad de Xpert Ultra también varió según el tipo de muestra (desde 71% en el líquido pleural hasta 100% en la orina).

Procedimiento: *Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra para la detección simultánea de la resistencia a la rifampicina* (prueba fenotípica de sensibilidad a los fármacos como patrón de referencia)

Los datos mostraron un alto desempeño general de ambos análisis en la detección de la resistencia a la rifampicina: sensibilidad entre 96% y 97%, y especificidad del 99%.

- Alta precisión diagnóstica de Truenat como prueba inicial para diagnosticar la TB (es decir, reemplazar la baciloscopia de esputo) y detectar secuencialmente la resistencia a la rifampicina.

Procedimiento: *Sustitución de la baciloscopia de esputo por Truenat MTB y MTB Plus* (cultivo bacteriológico como patrón de referencia).

Datos evaluados: Datos provisionales de un estudio clínico (prospectivo) de evaluación sobre el terreno, multicéntrico y coordinado por FIND en cuatro países (India, Etiopía, Perú, Papúa Nueva Guinea) con 744 participantes (de 1 866 incorporados en el estudio) con resultados finales sobre el cultivo bacteriológico. La revisión se basó en evidencia provisional, se necesitan más datos, entre otros, sobre la respuesta de los pacientes.

Resultados: La sensibilidad general del análisis Truenat MTB fue del 83% y la del análisis MTBPlus, del 89%. La especificidad fue del 99% en el caso del MTB y del 98% en el del análisis MTBPlus. El análisis intermedio también incluyó una evaluación de las características operativas (proporcionadas por el fabricante) y de la facilidad de uso de los análisis (proporcionada por FIND desde los sitios de los estudios).

Procedimiento: *Truenat MTB-RIF Dx para la detección secuencial de la resistencia a la rifampicina* (prueba fenotípica de sensibilidad a los fármacos como patrón de referencia).

Datos evaluados: Datos provisionales de un estudio clínico (prospectivo) de evaluación sobre el terreno, multicéntrico y coordinado por FIND en cuatro países (India, Etiopía, Perú y Papúa Nueva Guinea) con 163 participantes (de 744 con resultados positivos en el análisis MTB y MTB Plus) y con una prueba final fenotípica de sensibilidad a los fármacos.

Resultados: La sensibilidad del análisis Truenat MTB-Rif Dx fue del 93% y la especificidad del 95%.

Conclusiones generales

La evidencia más reciente analizada respalda el uso continuado de Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra como pruebas diagnósticas iniciales de la TB pulmonar en pacientes de todas las edades. Esta también respalda el uso de Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en la evaluación del diagnóstico de todos

los pacientes con TB extrapulmonar y en niños con TB (específicamente en muestras gástricas, nasofaríngeas y de heces). Ambos análisis también muestran una alta precisión en la detección simultánea de la resistencia a la rifampicina.

El desempeño de los análisis Truenat MTB, MTB Plus y MTB-RIF Dx muestra una precisión comparable a la de Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en la detección de TB (Truenat MTB y Truenat MTB Plus) y la detección secuencial de la resistencia a la rifampicina (Truenat MTB-RIF Dx).

Los análisis Truenat MTB y MTB Plus también muestran una precisión comparable a la del análisis TB-LAMP® (Eiken Chemical Company Ltd [Tokio, Japón]) como pruebas de reemplazo de la baciloscopia de esputo.

Los datos de Truenat MTB-RIF Dx muestran una precisión similar a la de los ensayos con sondas en línea comerciales aprobados por la OMS (GenoType MTBDRplus® VER 1 y 2 [Hain Lifescience, Alemania]; Nipro NTM+MDRTB detection kit 2® [Nipro, Japón]).

Pasos siguientes

Los lineamientos de política actualizados sobre análisis moleculares propuestos como pruebas diagnósticas iniciales de TB y de resistencia a la rifampicina, serán publicadas en abril del 2020 como parte de las Directrices Consolidadas de la OMS sobre el diagnóstico de la tuberculosis. También en el 2020 se elaborarán guías actualizadas de implementación.

Alentamos a los programas nacionales contra la TB y otros socios interesados a realizar investigación de alta calidad para la implementación/operatividad, a fin de obtener más evidencia sobre la precisión, efectividad, factibilidad, aceptabilidad, costo e impacto de las herramientas para el diagnóstico de TB recomendadas por la OMS.

La OMS convocará a una consulta mundial en el 2020 para informar a los Estados Miembros, colaboradores técnicos, donantes y sociedad civil sobre las principales modificaciones a ser incluidas en las directrices actualizadas. La reunión tendrá como objetivos apoyar a los países a actualizar sus directrices nacionales, brindar información presupuestal de los programas y permitir que los sistemas de vigilancia faciliten una rápida transición hacia diagnósticos y tratamientos más eficaces en beneficio de los pacientes que padecen de TB y TB farmacorresistente.

Agradecimientos

Agradecemos la labor de los miembros del GDG, los encargados de la revisión sistemática, los consultores que brindaron conocimientos técnicos adicionales, los colaboradores que han aportado datos y, lo que es más importante, la participación en los estudios de los pacientes con TB.

