

Directrices

unificadas de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 3: Diagnóstico

Métodos de diagnóstico rápido
para la detección de la tuberculosis

2020

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
ORGANIZACIÓN REGIONAL PARA LAS Américas

Versión oficial en español de la obra original
WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection
© World Health Organization, 2020
ISBN 978-92-4-000730-7 (electronic version)

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, 2020

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

ISBN: 978-92-75-32540-7 (impreso)

ISBN: 978-92-75-32539-1 (pdf)

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Atribución-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: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, 2020. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275325391>.

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

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, escribir a sales@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.

CDE/HT/2022

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 3: Diagnóstico

Métodos de diagnóstico rápido
para la detección de la tuberculosis

2020

OPS  Organización
Panamericana
de la Salud

 Organización
Mundial de la Salud
ORGANIZACIÓN REGIONAL PARA LAS Américas

Índice

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Agradecimientos | v |
| Siglas | xvii |
| Definiciones | xviii |
| Resumen | xix |
| Introducción | 1 |
| Alcance del documento | 3 |
| Público destinatario | 3 |
| Recomendaciones | 4 |
| Sección 1. Ensayos moleculares como pruebas iniciales para el diagnóstico de la TB | 4 |
| Sección 2. Amplificación isotérmica mediada por bucles | 50 |
| Sección 3. Pruebas con sondas lineales de primera línea | 57 |
| Sección 4. Pruebas con sondas lineales de segunda línea | 63 |
| Sección 5. Prueba de determinación del lipoarabinomanano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral | 71 |
| Brechas en la investigación | 84 |
| Referencias | 87 |
| Anexo 1. Métodos de elaboración de las directrices | 90 |
| Anexo 1 en la web: lista de estudios incluidos en la revisión sistemática | 95 |
| Anexo 2 en la web: perfiles GRADE | 95 |
| Anexo 3 en la web: cuadros de la evidencia para la decisión | 95 |
| Anexo 4 en la web: síntesis y análisis de la evidencia | 95 |

Agradecimientos

Las recomendaciones y observaciones de estas directrices de política sobre la tuberculosis (TB) son el resultado del esfuerzo colaborativo de profesionales de diversas especialidades a los que la Organización Mundial de la Salud (OMS) agradece su tiempo y apoyo. Hubo distintos grupos de elaboración de las directrices (GDG, por su sigla en inglés) para cada una de las directrices que se han incluido en este documento; por lo tanto, los reconocimientos que figuran a continuación son específicos para cada una de las directrices de la OMS.

Ensayos moleculares como pruebas iniciales

Grupo de elaboración de las directrices

Viet Nhung Nguyen (copresidente), Programa Nacional de Control de la TB, Ministerio de Salud, Viet Nam; Holger Schünemann (copresidente), Universidad McMaster, Hamilton (Canadá); Denise Arakaki Sanchez, Ministerio de Salud, Brasilia (Brasil); David Branigan, Treatment Action Group, Nueva York (Estados Unidos de América); Petra de Haas, KNCV Tuberculosis Foundation, La Haya (Países Bajos); Patricia Hall, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), Atlanta (Estados Unidos de América); Rumina Hasan, Departamento de Anatomía Patológica y Microbiología, Universidad Aga Khan, Karachi (Pakistán); Nagalineswaran Kumarasamy, director médico, YRG Centre for AIDS Research and Education, Voluntary Health Services, Chennai (India); Leen Rigouts, Prince Leopold Institute of Tropical Medicine, Bruselas (Bélgica); Thomas Shinnick, consultor independiente, Atlanta (Estados Unidos de América); Sabira Tahseen, Programa Nacional para el Control de la Tuberculosis, Ministerio de Coordinación y Regulación de los Servicios Nacionales de Salud, Gobierno de Pakistán, Islamabad (Pakistán); Ezio Tavora Dos Santos Filho, miembro del Grupo de Trabajo de la Sociedad Civil, Rio de Janeiro (Brasil); Mercy Annapoorani Thiruthuvados, Blossom Trust, Tamil Nadu (India); Carrie Tudor, directora del Proyecto contra la TB, Consejo Internacional de Enfermeras, Durban (Sudáfrica); Diana Vakhrusheva, National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg (Federación de Rusia); Anna Vassall, profesora titular de Economía de la Salud, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (LSHTM, por su sigla en inglés), Londres (Reino Unido); y Zhao Yanlin, Centro Nacional para el Control de la TB, CDC de China, Beijing (China).

Grupo de revisión externa

Martina Casenghi, Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Washington (Estados Unidos de América); Jeremiah Chakaya Muhwa, Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, Nairobi (Kenya); Moses Joloba, Laboratorio de Referencia Supranacional (LRS) de Uganda, Kampala (Uganda); Katharina Kranzer, LSHTM, Londres (Reino Unido); Lindiwe Mvusi, Programa Nacional de TB, Pretoria (Sudáfrica); Norbert Ndjeka, Programa Nacional de TB, Pretoria (Sudáfrica); Marieke van der Werf, Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, Estocolmo (Suecia); Francis Varaine, Médicos Sin Fronteras, París (Francia).

Equipo de revisión sistemática

Flor Lucia Gonzalez Fernandez, Sociedad Internacional del SIDA, Ginebra (Suiza); Frederick Haraka, Ifakara Health Institute, Bagamoyo (República Unida de Tanzania); David J Horne, Universidad de Washington, Seattle (Estados Unidos de América); Alexander Kay, Baylor College of Medicine, Houston (Estados Unidos de América); Mikashmi Kohli, Universidad McGill, Montreal (Canadá); Anna M Mandalakas, Baylor College of Medicine, Houston (Estados Unidos de América); Eleanor Ochodo, Universidad de Stellenbosch, Stellenbosch (Sudáfrica); Klaus Reither, Ifakara Health Institute, Bagamoyo (República Unida de Tanzania); Karen Steingart, Cochrane Infectious Diseases Group, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Portland (Estados Unidos de América); Yemisi Takwoingi, Institute of Applied Health Research, Universidad de Birmingham, Birmingham (Reino Unido); Jerry Zifodya, Universidad Tulane, Nueva Orleans (Estados Unidos de América); y Alice Zwerling, Escuela de Epidemiología y Salud Pública, Universidad de Ottawa (Canadá).

Consultores con experiencia técnica adicional

Daniela Cirillo, Laboratorio Supranacional de Referencia San Raffaele, Milán (Italia); Luis Cuevas, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool (Reino Unido); Nora Engel, Universidad de Maastricht (Países Bajos); Anisa Hajizadeh, Universidad McMaster, Hamilton (Canadá); Nazir Ismail, Centro para la Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Transmisibles, Johannesburgo (Sudáfrica); Tamara Lotfi, Facultad de Medicina, American University of Beirut, Beirut (Líbano); Adam Penn Nicholson, Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (FIND, por su sigla en inglés), Ginebra (Suiza); Samuel Schumacher, FIND, Ginebra (Suiza); Rosa Stalteri, Universidad McMaster, Hamilton (Canadá); y Elisabetta Walters, Centro de Tuberculosis Desmond Tutu, Departamento de Pediatría y Salud Infantil, Universidad de Stellenbosch, Ciudad del Cabo (Sudáfrica).

Observadores

Karen Heichman, Innovative Technology Solutions, Global Health, Fundación Bill y Melinda Gates, Seattle (Estados Unidos de América); Tamara Kredo, South African Medical Research Council, Ciudad del Cabo (Sudáfrica); Amy Piatek, Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), Washington (Estados Unidos de América); Morten Ruhwald, FIND, Ginebra (Suiza); Raynal Squires, Laboratorios de Salud Pública, Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental, El Cairo (Egipto); Wayne van Gemert, Estrategias de Mercado para Métodos de Diagnóstico de la TB, Alianza Alto a la Tuberculosis, Ginebra (Suiza); y Mohammed Yassin, Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, Ginebra (Suiza).

Comité de orientación de la OMS

El trabajo relativo a estas directrices fue supervisado por Alexei Korobitsyn con aportaciones de Dennis Falzon, Cecily Miller, Charalampos (Babis) Sismanidis, Irwin Law, Philippe Glaziou, Katherine Floyd, Fuad Mirzaev y Anna Stukalova (todos ellos del Programa Mundial de la OMS contra la TB), Lara Vojnov y Sathvinder Singh (ambos del Programa Mundial de la OMS contra el VIH), Sadia Siddiqui (secretaría de EDL), Jean de Dieu Iragena (OMS/AFRO) bajo la coordinación general de Matteo Zignol y Karin Weyer (Programa Mundial de la OMS contra la TB) y la dirección de Tereza Kasaeva (directora del Programa Mundial de la OMS contra la TB).

Financiamiento

Se reconoce con gratitud el financiamiento de la USAID, a través de la subvención unificada de la USAID OMS n.º US 2016 0961. Los puntos de vista del organismo de financiamiento no han influido en la elaboración o el contenido de estas directrices.

Evaluación de los conflictos de intereses de los miembros del GDG y del grupo de revisión externa

| Miembro del GDG | Intereses declarados | Conclusión |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Holger Schünemann | Ninguno declarado | No hay conflictos de intereses |
| Viet Nhung Nguyen | Ninguno declarado | No hay conflictos de intereses |
| Rumina Hasan | Ninguno declarado | No hay conflictos de intereses |
| David Branigan | Ninguno declarado | No hay conflictos de intereses |
| Nagaleswaran Kumarasamy | Ninguno declarado | No hay conflictos de intereses |
| Petra de Haas | Ninguno declarado | No hay conflictos de intereses |
| Denise Arakaki Sanchez | Ninguno declarado | No hay conflictos de intereses |
| Zhao Yanlin | Ninguno declarado | No hay conflictos de intereses |
| Diana Vakhrusheva | Ninguno declarado | No hay conflictos de intereses |
| Sabira Tahseen | Ninguno declarado | No hay conflictos de intereses |
| Ezio Tavora Dos Santos Filho | Coordinó las juntas consultivas comunitarias para el estudio PROVE IT (subsidió TREAT TB, Union/USAID) en el Brasil (REDE TB) del 2010 al 2015. Actualmente está haciendo el seguimiento, como parte interesada (no como miembro del equipo del estudio, sino como coordinador de las juntas consultivas comunitarias de otros estudios), de la implementación del estudio de validación de la prueba Truenat en el Brasil, entre otros estudios de cooperación del BRICS. Tiene la intención de hacer el seguimiento del estudio, estableciendo la supervisión de las juntas consultivas comunitarias y el análisis del protocolo en el Brasil y en otros países asociados. | Se percibe un conflicto de intereses significativo en lo que atañe a la evaluación de la prueba Truenat de Molbio. Excluir del debate sobre la prueba Truenat de Molbio. |
| Leen Rigouts | Su unidad de investigación recibió kits Genoscholar gratuitos con fines de evaluación. Se han publicado datos sobre las pruebas de sensibilidad a la pirazinamida y se prevé su ampliación. Se están preparando, para su publicación, datos sobre las pruebas de sensibilidad a fármacos de segunda línea. Evaluación en curso de las pruebas de sensibilidad a la pirazinamida a través de FIND, por un monto aproximado de US\$ 10 000. | Conflicto de intereses no significativo |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Carrie Tudor | Empleo (a partir de enero del 2015) en el Consejo Internacional de Enfermeras. El proyecto ICN TB recibió financiamiento de la Fundación Eli Lilly Lilly MDR TB Partnership. El financiamiento recibido fue de aproximadamente US\$ 1 000 000 del 2013 al 2019. En el período de financiamiento actual para el 2019 es de aproximadamente USD 100 000. | Conflicto de intereses no significativo |
| Miembro del GDG | Intereses declarados | Conclusión |
| Anna Vassall | Financiamiento de la investigación para el estudio del diagnóstico de la hepatitis C (no relacionada con la TB) en FIND, por un monto de US\$ 30 000. | Conflicto de intereses no significativo |
| Thomas Shinnick | Antiguo empleado de los CDC de Estados Unidos de América, que tienen una misión similar a la de la OMS para mejorar el control de la TB a escala mundial. Los CDC apoyaron las investigaciones y los viajes relacionados con el trabajo en servicios de laboratorio necesarios para el control de la TB en enero del 2016. | |
| En su calidad de consultor independiente, recibió contratos y apoyo para viajes de la OMS, FIND y la USAID para trabajos relacionados con el fortalecimiento de los laboratorios y la elaboración de documentos de orientación a escala mundial. | Conflicto de intereses no significativo | |
| Patricia Hall | Los CDC pagarán todos los gastos de viaje relacionados con la asistencia a la reunión del GDG. | Conflicto de intereses no significativo |
| Mercy Annapoorani Thiruthuvadoss | El Unitaid ha sufragado los gastos de viaje y alojamiento para asistir a las reuniones de la junta del Unitaid como miembro delegado de la delegación de las comunidades del Unitaid. Los pagos para gastos de alojamiento y viajes los hace el Unitaid directamente, no se reciben en cuenta bancaria. La cantidad mencionada aquí es para una reunión de la junta, a la que se asiste una vez al año, e incluye también un viático pequeño. La cantidad es de unos US\$ 1700. | Conflicto de intereses no significativo |

BRICS: Brasil, Federación de Rusia, India, China y Sudáfrica; CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos; FIND: Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores; GDG: grupo de elaboración de las directrices; OMS: Organización Mundial de la Salud; TB: tuberculosis; TB MDR: TB multirresistente; USAID: Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional.

Los miembros del grupo de revisión externa —Martina Casenghi, Marieke van der Werf, Francis Varaine, Norbert Ndjeka, Lindiwe Mvusi, Jeremiah Chakaya Muhwa y Moses Joloba— no declararon ningún interés.

Declaración de conflictos de intereses de FIND

FIND es un centro colaborador de la OMS que trabaja con más de 200 asociados del ámbito académico, la industria, gubernamentales y de la sociedad civil en proyectos que abarcan seis áreas de enfermedades prioritarias. Todas las alianzas de la industria (incluida la establecida con Molbio) están sujetas al examen del comité asesor científico de FIND o de otro órgano de examen independiente; los criterios de selección de las tecnologías y las alianzas incluyen la diligencia debida, los perfiles de los productos previstos y los requisitos del sector público.

FIND apoya la evaluación de las pruebas de diagnóstico de la TB con prioridad pública y la implementación de las pruebas aprobadas por la OMS. Para llevar a cabo estas evaluaciones, FIND ha establecido con diversas empresas del sector privado acuerdos de evaluación de productos, en los que se define estrictamente su independencia y neutralidad respecto a las empresas cuyos productos se evalúan, y asimismo se definen claramente las funciones y responsabilidades.¹

Amplificación isotérmica mediada por bucles

La sección pertinente del presente documento fue elaborada por Christopher Gilpin y Alexei Korobitsyn, con aportaciones de Wayne van Gemert y Karin Weyer (todos ellos del Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis), sobre la base del consenso al que se llegó en una reunión del GDG convocada por la OMS mediante un ciberseminario celebrado el 16 de enero del 2016.

Grupo de orientación de la OMS

Christopher Gilpin, Alexei Korobitsyn, Fuad Mirzayev, Wayne van Gemert y Karin Weyer (todos ellos del Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis).

Miembros del GDG de la OMS

Jan Brozek (Universidad McMaster, Hamilton [Canadá]; presidente y metodólogo GRADE), Jeremiah Chakaya Muhwa (Kenya Medical Research Institute, Kenya), Gavin Churchyard (Aurum Institute for Health Research [Aurum Institute], Johannesburgo [Sudáfrica]), Daniela Maria Cirillo (San Raffaele Hospital [HSR] San Raffaele Scientific Institute/Laboratorio Supranacional de Referencia [LSR] de TB, Italia), Paul Klatser (Royal Tropical Institute, Países Bajos), Arata Kochi (consultor independiente, Suiza), Satoshi Mitarai (Asociación Japonesa contra la Tuberculosis, Japón), Beatrice Mutayoba (Ministerio de Salud y Bienestar Social, República Unida de Tanzania), Ingrid Oxley Oxland (Nelson Mandela Metropolitan University, Sudáfrica), Thomas M. Shinnick (consultor independiente, Estados Unidos de América), Karen Steingart (Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool [Reino Unido]), Wendy Stevens (University of the Witwatersrand, Johannesburgo, Sudáfrica), Francis Varaine (Médicos Sin Fronteras, París [Francia]), Anna Vassall (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres [Reino Unido]) y Yasuhiro Yasutomi (Institutos Nacionales de Innovación Biomédica, Salud y Nutrición, Japón).

¹ Para obtener más información sobre la política y las directrices de FIND para trabajar con asociados del sector privado, véase https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2019/03/Private-Sector-Partners-Policy_PL-02_08_01_V1.1_Nov2018.pdf (consultado el 12 de junio del 2020).

Autores de la revisión sistemática

Adithya Cattamanchi (autor principal, revisión sistemática; San Francisco General Hospital, Universidad de California en San Francisco [UCSF], San Francisco [Estados Unidos de América]), Katherine Farr (San Francisco General Hospital, UCSF, San Francisco [Estados Unidos de América]), Priya B. Shete (San Francisco General Hospital, UCSF, San Francisco [Estados Unidos de América]), Hojoon Sohn (autor principal, evaluación económica; Departamento de Epidemiología, Bioestadística y Salud Ocupacional, Universidad McGill, Montreal [Canadá]) y Luke Strnad (San Francisco General Hospital, UCSF, San Francisco [Estados Unidos de América]).

Grupo de revisión externa

Kathleen England (KNCV Tuberculosis Foundation, La Haya [Países Bajos]), Levan Gagnidze (Organización Internacional para las Migraciones, Bangkok [Tailandia]), Rumina Hassan (LSR de TB, Pakistán, Aga Khan University, Karachi [Pakistán]), Nazir Ismail (LSR de TB, National Institute of Communicable Diseases, Sudáfrica), Richard Lumb (LSR de TB, Adelaide, Australia), Enos Masini (Programa Nacional contra la TB, Kenya), Alaine Nyaruhirira (Management Sciences for Health, Sudáfrica), Somsak Rienthong (LSR de TB, Bangkok, Tailandia), Leen Rigouts (Instituto de Medicina Tropical, Bruselas [Bélgica]) y Maria Alice Telles (Management Sciences for Health, Brasil).

Reconocimiento del apoyo financiero

Se reconoce con gratitud el financiamiento de la USAID a través de la subvención unificada de la USAID OMS n.º GHA G 00 09 00003/US 2014 741.

Pruebas con sondas lineales de primera línea

La sección pertinente del presente documento fue elaborada por Christopher Gilpin y Alexei Korobitsyn, con aportaciones de Karin Weyer (todos ellos del Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis), sobre la base del consenso al que se llegó en una reunión del GDG convocada por la OMS en Montreux (Suiza) el 2 de marzo del 2016.

Grupo de orientación de la OMS

Christopher Gilpin, Alexei Korobitsyn, Fuad Mirzayev, Wayne van Gemert y Karin Weyer (todos ellos del Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis).

Miembros del GDG de la OMS

Holger Schünemann (presidente y metodólogo; Universidad McMaster [Canadá]), Gavin Churchyard (Aurum Institute, Johannesburgo [Sudáfrica]), Daniela Maria Cirillo (HSR San Raffaele Scientific Institute/LSR de TB, Italia), Chris Coulter (Queensland Mycobacterium Reference Laboratory, Australia), Greg Fox (Universidad de Sídney, Australia), Moses Joloba (National Reference Laboratory of the National TB and Leprosy Programme, Uganda), James Posey (CDC, Estados Unidos de América), Michael Rich (Partners in Health, Estados Unidos de América), Leen Rigouts (Instituto de Medicina Tropical, Bruselas [Bélgica]), Thomas M. Shinnick (consultor independiente, Estados Unidos de América), Rebecca Tadokera (Human Sciences Research Council, Sudáfrica) (no pudo asistir), Maria Alice Telles (consultora de laboratorio de TB independiente para la Organización Panamericana de la Salud, Brasil) y Francis Varaine (Médicos Sin Fronteras, París [Francia]).

Autores de la revisión sistemática

Patrick Cudahy (Yale Medical Center, Estados Unidos de América), Claudia M. Denkinger (FIND, Suiza), Ruvandhi R. Nathavitharana (Beth Israel Deaconess Medical Center, Estados Unidos de América), Madhukar Pai (Universidad McGill, Montreal [Canadá]), Samuel G. Schumacher (FIND, Suiza) y Karen Steingart (Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool [Reino Unido]).

Observadores

Sevim Ahmedov (USAID, Estados Unidos de América), Emmanuelle Cambau (Groupe Hospitalier Lariboisière Fernand Widal, Francia), David Dolinger (FIND, Suiza), Miranda Langendam (Universidad de Ámsterdam, Países Bajos), Thomas Schön (Kalmar County Hospital y Linköping University, Suecia) y Belay Tessema (FIND, Suiza).

Grupo de revisión externa

Heather Alexander (CDC, Estados Unidos de América), Martina Casenghi (Campaña de Acceso de Médicos Sin Fronteras, Suiza), Kathleen England (KNCV Tuberculosis Foundation, La Haya [Países Bajos]), Rumina Hasan (LSR de TB, Pakistán, Aga Khan University, Karachi [Pakistán]), Nazir Ismail (LSR de TB, National Institute of Communicable Diseases, Sudáfrica), Beatriz López (LSR de TB, Buenos Aires, Argentina), Richard Lumb (LSR de TB, Adelaide, Australia), Satoshi Mitarai (Asociación contra la Tuberculosis de Japón, Japón), Alaine Umubyeyi Nyaruhirira (Management Sciences for Health, Sudáfrica), Rohit Sarin (LRS Institute of TB and Respiratory Diseases, India) y Alena Shrahina (Programa Nacional contra la Tuberculosis, Belarús).

Reconocimiento del apoyo financiero

Se reconoce con gratitud el financiamiento de la Fundación Bill y Melinda Gates, así como de la USAID a través de la subvención unificada de la USAID OMS n.º GHA G 00 09 00003/US 2014 741.

Declaración y manejo de los conflictos de intereses

Todos los contribuyentes rellenaron un formulario de declaración de intereses de la OMS. Todas las declaraciones fueron evaluadas por los miembros del grupo de orientación para determinar si un posible conflicto de intereses financieros podría justificar la exclusión de la pertenencia al GDG o al grupo de revisión externa, o de la parte de debate del proceso de elaboración de las directrices. Los contribuyentes con conflictos de intereses intelectuales no fueron excluidos de la pertenencia al GDG, porque se consideró que una mayor pericia en materia de pruebas de sensibilidad a medicamentos formaba parte de los criterios de selección. Además, la diversidad y la representación en los grupos era suficientemente grande como para equilibrar y superar cualquier posible conflicto de intereses intelectuales. Durante el proceso y la reunión para la elaboración de las directrices, el presidente supervisó la aparición de conflictos de intereses intelectuales, y todos los conflictos de intereses intelectuales percibidos se trataron con los miembros del GDG.

Se declararon los siguientes conflictos de intereses.

Ningún conflicto declarado

Holger Schünemann (presidente), Patrick Cudahy, Claudia M. Denkinger, Moses Joloba, Miranda Langendam, Ruvandhi R. Nathavitharana, James Posey, Thomas Schön, Samuel

Schumacher, Karen Steingart, Belay Tessema, Grant Theron y Francis Varaine declararon que no tenían conflictos de intereses.

Conflictos declarados y calificados como insignificantes

Sevim Ahmedov declaró que la USAID cubrió los costos de su participación en la reunión.

Emmanuelle Cambau recibió un reembolso de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases por el importe de su participación en el Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del 2012 al 2015.

Gavin Churchyard recibió una subvención de investigación para evaluar el lanzamiento nacional de la prueba MTB/RIF de GeneXpert® en Sudáfrica (la Fundación Bill y Melinda Gates aportó US\$ 11 millones al Aurum Institute, Johannesburgo [Sudáfrica]).

Daniela Maria Cirillo recibió subsidios de investigación de FIND y del gobierno italiano (€ 17 000) para evaluar una nueva prueba de diagnóstico de la TB.

Chris Coulter declaró que participó en consultorías a corto plazo para la OMS (<A\$ 5000), recibió una subvención de investigación para estudiar la transmisión de la TB en Australia, participó en un estudio de la secuenciación del genoma completo (subvención de colaboración en materia de investigación del National Health and Medical Research Council de <A\$ 18 000) y prestó servicios de apoyo de laboratorio a Papua Nueva Guinea (financiamiento de A\$ 240 000 proporcionados por el gobierno australiano para el Laboratorio Supranacional de Referencia [LSR de TB]).

David Dolinger es empleado de una entidad comercial y recibe US\$ 190 000 al año; también trabaja con FIND para evaluar nuevas pruebas diagnósticas de la TB.

Gregory Fox recibió el Premio “Innovadores jóvenes” de Otsuka y La Unión en la Conferencia Mundial de La Unión sobre la Salud Pulmonar del 2015 (US\$ 10 000 en billetes de avión, alojamiento y viáticos para la reunión).

Michael Rich está empleado por Partners in Health para trabajar en las directrices de atención clínica y en la gestión programática de la TB multirresistente; también ha sido consultor en nombre de la OMS y está realizando investigaciones sobre la bedaquilina y el delamanid como beneficiario de una subvención Fin de la TB del Unitaid.

Leen Rigouts ha participado en la evaluación de las pruebas con sondas lineales de la pirazinamida y de fármacos de segunda línea de Nipro.

Thomas M. Shinnick es un ex empleado de los CDC de Estados Unidos de América. Los CDC apoyaron sus viajes e investigaciones relacionadas con su trabajo en los servicios de laboratorio necesarios para controlar la TB. Representó las posiciones de los CDC sobre los servicios de laboratorio necesarios para el diagnóstico, el tratamiento y el control de la TB, y formó parte de la junta de supervisión de datos y seguridad organizada por Otsuka Pharmaceutical para el ensayo clínico del delamanid. Declaró que no había recibido ninguna remuneración.

Maria Alice Telles ha trabajado para FIND como consultora, impartiendo capacitaciones sobre las pruebas MTB/RIF de GeneXpert (US\$ 4000); participado en una reunión sobre el tubo indicador de crecimiento de micobacterias BACTEC™ (MGIT; Becton Dickinson, Franklin Lakes [Estados Unidos de América]), y Beckton Dickinson financió sus gastos de viaje y viáticos.

Conflictos declarados y calificados como significativos

Ninguno.

Pruebas con sondas lineales de segunda línea

La sección pertinente del presente documento fue elaborada por Christopher Gilpin y Alexei Korobitsyn, con aportaciones de Karin Weyer (todos ellos del Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis), sobre la base del consenso al que se llegó en una reunión del GDG convocada por la OMS en Montreux (Suiza) el 2 de marzo del 2016.

Grupo de orientación de la OMS

Christopher Gilpin, Alexei Korobitsyn, Fuad Mirzayev, Dennis Falzon, Matteo Zignol y Karin Weyer (todos ellos del Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis).

Miembros del GDG de la OMS

Holger Schünemann (presidente y metodólogo; Universidad McMaster [Canadá]), Gavin Churchyard (Aurum Institute, Johannesburgo [Sudáfrica]), Daniela Maria Cirillo (HSR San Raffaele Scientific Institute/LSR de TB, Italia), Chris Coulter (Queensland Mycobacterium Reference Laboratory, Australia), Greg Fox (Universidad de Sídney, Australia), Moses Joloba (National Reference Laboratory of the National TB and Leprosy Programme, Uganda), James Posey (CDC, Estados Unidos de América), Michael Rich (Partners in Health, Estados Unidos de América), Leen Rigouts (Instituto de Medicina Tropical, Bruselas [Bélgica]), Thomas M. Shinnick (consultor independiente, Estados Unidos de América), Rebecca Tadokera (Human Sciences Research Council, Sudáfrica) (no pudo asistir), María Alice Telles (consultora de laboratorio de TB independiente para la Organización Panamericana de la Salud, Brasil) y Francis Varaine (Médicos sin Fronteras, París [Francia]).

Autores de la revisión sistemática

Karen Steingart, Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Portland (Estados Unidos de América); Grant Theron, Universidad de Stellenbosch (Sudáfrica), Departamento de Ciencias Biomédicas.

Observadores

Sevim Ahmedov (USAID, Estados Unidos de América), Emmanuelle Cambau (Groupe Hospitalier Lariboisière Fernand Widal, Francia), Miranda Langendam (Universidad de Ámsterdam, Países Bajos), Thomas Schön (Kalmar County Hospital y Linköping University, Suecia) y Belay Tessema (FIND, Suiza).

Grupo de revisión externa

Heather Alexander (CDC, Estados Unidos de América), Martina Casenghi (Campaña de Acceso de Médicos sin Fronteras, Suiza), Kathleen England (KNCV Tuberculosis Foundation, La Haya [Países Bajos]), Rumina Hasan (LSR de TB, Pakistán, Aga Khan University, Karachi [Pakistán]), Nazir Ismail (LSR de TB, National Institute of Communicable Diseases, Sudáfrica), Beatriz López (LSR de TB, Buenos Aires, Argentina), Richard Lumb (LSR de TB, Adelaide, Australia), Satoshi Mitarai (Japan Anti Tuberculosis Association, Japón), Alaine Umubyeyi Nyaruhirira (Management Sciences for Health, Sudáfrica), Rohit Sarin (LSR, Institute of TB and Respiratory Diseases, India) y Alena Shrahina (Programa Nacional contra la Tuberculosis, Belarús).

Declaración y manejo de los conflictos de intereses

Todos los contribuyentes llenaron un formulario de la OMS de declaración de intereses. Todas las declaraciones fueron evaluadas por los miembros del grupo de orientación para determinar

si un posible conflicto de intereses financieros podría justificar la exclusión de la pertenencia al GDG o al grupo de revisión externa, o de la parte de debate del proceso de elaboración de directrices. Los contribuyentes con conflictos de intereses intelectuales no fueron excluidos de la pertenencia al GDG, porque se consideró que una mayor pericia en materia de pruebas de sensibilidad a medicamentos formaba parte de los criterios de selección. Además, la diversidad y la representación en los grupos era suficientemente grande como para equilibrar y superar cualquier posible conflicto de intereses intelectuales. Durante el proceso y la reunión para la elaboración de las directrices, el presidente supervisó la aparición de conflictos de intereses intelectuales, y todos los conflictos de intereses intelectuales percibidos se trataron con los miembros del GDG.

Se declararon los siguientes intereses.

Ningún conflicto declarado

Holger Schünemann (presidente), Patrick Cudahy, Claudia M. Denkinger, Moses Joloba, Miranda Langendam, Ruvandhi R. Nathavitharana, James Posey, Thomas Schön, Samuel Schumacher, Karen Steingart, Belay Tessema, Grant Theron y Francis Varaine declararon que no habían conflictos de intereses.

Conflictos declarados y calificados como insignificantes

Sevim Ahmedov declaró que la USAID cubrió los costos de su participación en la reunión.

Emmanuelle Cambau recibió un reembolso de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases por el importe de su participación en el Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del 2012 al 2015.

Gavin Churchyard recibió una subvención de investigación para evaluar el lanzamiento nacional de la prueba GeneXpert® MTB/RIF en Sudáfrica (la Fundación Bill y Melinda Gates aportó US\$ 11 millones al Aurum Institute, Johannesburgo [Sudáfrica]).

Daniela Maria Cirillo recibió subsidios de investigación de FIND y del gobierno italiano (€ 17 000) para evaluar una nueva prueba de diagnóstico de la TB.

Chris Coulter declaró que participó en consultorías a corto plazo para la OMS (<A\$ 5000), recibió una subvención de investigación para estudiar la transmisión de la TB en Australia, participó en un estudio de la secuenciación del genoma completo (subvención de colaboración en materia de investigación del National Health and Medical Research Council de <A\$ 18 000) y prestó servicios de apoyo de laboratorio a Papua Nueva Guinea (financiamiento de A\$ 240 000 proporcionados por el gobierno australiano para el Laboratorio Supranacional de Referencia [LSR de TB]).

Gregory Fox recibió el Premio “Innovadores jóvenes” de Otsuka y La Unión en la Conferencia Mundial de La Unión sobre la Salud Pulmonar del 2015 (US\$ 10 000 en billetes de avión, alojamiento y viáticos para la reunión).

Michael Rich está empleado por Partners in Health para trabajar en las directrices de atención clínica y en la gestión programática de la TB multirresistente; también ha sido consultor en nombre de la OMS y está realizando investigaciones sobre la bedaquilina y el delamanid como beneficiario de una subvención Fin de la TB del Unitaid.

Leen Rigouts ha participado en la evaluación de las pruebas con sondas lineales de la pirazinamida y de fármacos de segunda línea de Nipro.

Thomas M. Shinnick es un ex empleado de los CDC de Estados Unidos de América. Los CDC apoyaron sus viajes e investigaciones relacionadas con su trabajo en los servicios de laboratorio necesarios para controlar la TB. Representó las posiciones de los CDC sobre los servicios de laboratorio necesarios para el diagnóstico, el tratamiento y el control de la TB, y formó parte de la junta de supervisión de datos y seguridad organizada por Otsuka Pharmaceutical para el ensayo clínico del delamanid. Declaró que no había recibido ninguna remuneración.

Maria Alice Telles ha trabajado para FIND como consultora, impartiendo capacitaciones sobre las pruebas GeneXpert MTB/RIF (US\$ 4000); participado en una reunión sobre el tubo indicador de crecimiento de micobacterias BACTEC™ (MGIT; Becton Dickinson, Franklin Lakes [Estados Unidos de América]), y Beckton Dickinson financió sus gastos de viaje y viáticos.

Conflictos declarados y calificados como significativos

Ninguno.

Reconocimiento del apoyo financiero

Se reconoce con gratitud el financiamiento de la Fundación Bill y Melinda Gates, así como de la USAID a través de la subvención unificada de la USAID OMS n.º GHA G 00 09 00003/US 2014 741.

Prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral

Grupo de elaboración de las directrices

Holger Schünemann, Universidad McMaster, Hamilton (Canadá) (presidente); Heather Alexander, CDC, Atlanta [Estados Unidos de América]; Gavin Churchyard, Aurum Institute, Johannesburgo (Sudáfrica); Kathleen England, Médicos Sin Fronteras, Ginebra (Suiza); Rumina Hasan, Departamento de Anatomía Patológica y Microbiología, Aga Khan University, Karachi, Pakistán; Diane Havlir, Universidad de California en San Francisco (UCSF), San Francisco (Estados Unidos de América); Nagalineswaran Kumarasamy, jefe médico, YRG Centre for AIDS Research and Education, Voluntary Health Services, Chennai (India); Gracia Violeta Ross Quiroga, representante de la sociedad civil contra la TB, La Paz (Estado Plurinacional de Bolivia); Kenly Sikwese, coordinador, African Community Advisory Board (AfroCAB), Lusaka (Zambia); Wendy Stevens, National Health Laboratory Services and Medical School, University of the Witwatersrand, Johannesburgo (Sudáfrica); Carrie Tudor, directora del proyecto contra la TB, Consejo Internacional de Enfermeras, Durban (Sudáfrica); y Anna Vassall, profesora titular de Economía de la Salud, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres (Reino Unido).

Grupo de revisión externa

Maria Alice da Silva Telles, Management Sciences for Health, São Paulo (Brasil); Levan Gagnidze, Organización Internacional para las Migraciones, Bangkok (Tailandia); Jamilya Ismailova, Proyecto HOPE, Tayikistán; Andrei Maryandyshev, Northern University, Arkhangelsk,

Federación de Rusia; Alaine Nyaruhirira, Management Sciences for Health, Pretoria (Sudáfrica); Rohit Sarin, Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases, Nueva Delhi (India); y Francis Varaine, Médicos Sin Fronteras, París (Francia).

Equipo de revisión sistemática

Stephanie Bjerrum, Departamento de Investigación Clínica, Unidad de Investigación de Enfermedades Infecciosas/Departamento de Enfermedades Infecciosas, University of Southern Denmark/Odense University Hospital (copatrocinada por el Aga Khan University Hospital), Nairobi (Kenya); Maunankh Shah, División de Enfermedades Infecciosas, Center for TB Research and Center for Clinical Global Health Education, Universidad Johns Hopkins, Baltimore (Estados Unidos de América); Karen Steingart, Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Portland (Estados Unidos de América); y Alice Zwerling, Escuela de Epidemiología y Salud Pública, Universidad de Ottawa (Canadá).

Consultores con experiencia técnica adicional

Nim Arinaminpathy, Facultad de Medicina, Escuela de Salud Pública, Imperial College London, Reino Unido; Claudia Denkinger, División de Medicina Tropical, Universidad de Heidelberg, Heidelberg (Alemania); Nora Engel, Universidad de Maastricht, Países Bajos; Helena Huerga, Epicentre/Médicos Sin Fronteras, Bruselas (Bélgica); Emmanuel Moreau, FIND, Ginebra (Suiza); Krishna Reddy, Tobacco Research and Treatment Center, Massachusetts General Hospital, Medical Practice Evaluation Center, Cambridge (Estados Unidos de América); Saskia Ricks, Imperial College London, Reino Unido; Samuel Schumacher, FIND, Ginebra (Suiza); y Rita Szekely, FIND, Ginebra (Suiza).

Observadores

Patricia Hall, TB and Clinical Monitoring, CDC, Atlanta (Estados Unidos de América); Karen Heichman, Innovative Technology Solutions, Global Health, Fundación Bill y Melinda Gates, Seattle (Estados Unidos de América); y Wayne van Gemert, Estrategias del Mercado de Métodos de Diagnóstico de la TB, Alianza Alto a la Tuberculosis, Ginebra (Suiza).

Comité de orientación de la OMS

El trabajo relativo a estas directrices fue supervisado por Christopher Gilpin y Alexei Korobitsyn con aportaciones de Annabel Baddeley, Licé González Angulo y Fuad Mirzayev (todos ellos del Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis; OMS, Ginebra [Suiza]), y Meg Doherty, Satvinder Singh y Lara Vojnov (todos ellos del Departamento de VIH de la OMS; OMS, Ginebra [Suiza]), bajo la coordinación general de Karin Weyer (Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis) y la dirección de Tereza Kasaeva (directora del Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis).

Las directrices fueron redactadas por Alexei Korobitsyn con aportaciones de Annabel Baddeley, Christopher Gilpin y Lara Vojnov sobre la base del consenso alcanzado en la reunión del GDG, celebrada del 14 al 16 de mayo del 2019.

La edición técnica de la versión en inglés estuvo a cargo de Hilary Cadman y su equipo de Cadman Editing Services, Australia.

Financiamiento

Se reconoce con gratitud el financiamiento de la USAID, a través de la subvención unificada de la USAID OMS n.º US 2016 0961. Los puntos de vista del organismo de financiamiento no han influido en la elaboración ni en el contenido de estas directrices.

Siglas

| | |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADN | ácido desoxirribonucleico |
| FIND | Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (por su sigla en inglés) |
| FujiLAM | Fujifilm SILVAMP TB LAM |
| GDG | grupo de elaboración de directrices (por su sigla en inglés) |
| GRADE | clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (por su sigla en inglés) |
| IC | intervalo de confianza |
| LAM | lipoarabinomanano |
| LAMP | amplificación isotérmica mediada por bucles (por su sigla en inglés) |
| LCR | líquido cefalorraquídeo |
| LAM-ICL | prueba de determinación del lipoarabinomanano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral |
| LPA | prueba con sondas lineales (por su sigla en inglés) |
| LPA-PL | prueba con sondas lineales de primera línea |
| LPA-SL | prueba con sondas lineales de segunda línea |
| PRM | patrón de referencia microbiológico |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PCR | reacción en cadena de la polimerasa (por su sigla en inglés) |
| PICO | (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultados (por su sigla en inglés) |
| PRC | patrón de referencia compuesto |
| PSF | pruebas de sensibilidad a fármacos |
| STARD | normas para la comunicación de estudios de la exactitud diagnóstica (por su sigla en inglés) |
| TB | tuberculosis |
| TB-MDR | tuberculosis multirresistente |
| TB-RR/MDR | tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente |
| TB-RR | tuberculosis resistente a la rifampicina |
| TB-XDR | tuberculosis extensamente resistente |
| USAID | Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (por su sigla en inglés) |
| VIH | virus de la inmunodeficiencia humana |

Definiciones

Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE): Sistema de clasificación de la calidad de la evidencia y la fortaleza de las recomendaciones; el sistema GRADE es explícito, exhaustivo, transparente y pragmático, y cada vez son más las organizaciones que lo están adoptando en todo el mundo.

Enfermedad avanzada por el VIH: En los adultos y adolescentes, así como en los niños de 5 o más años, la "enfermedad avanzada por el VIH" se define como un conteo de linfocitos CD4 <200 células/mm³ o un evento clínico correspondiente al estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS en la primera consulta. Se debe considerar que todos los menores de 5 años con infección por el VIH tienen una infección avanzada en la primera consulta.

Entorno de atención de pacientes ambulatorios: Establecimiento de atención de salud donde se diagnostica a los pacientes y se les brinda tratamiento y atención, pero sin ingresarlos para pasar al menos una noche (por ejemplo, un consultorio ambulatorio o un dispensario).

Entorno de atención de salud de pacientes hospitalizados: Establecimiento de atención de salud donde se ingresa a los pacientes y se les asigna una cama mientras se realiza el diagnóstico y reciben tratamiento y atención, al menos durante una noche.

Grupos etarios: En estas directrices se utilizan las siguientes definiciones de los adultos y los niños con el fin de aplicar las recomendaciones (los países pueden tener otras definiciones en sus regulaciones nacionales):²

- un adulto es una persona de 15 o más años;
- un niño es una persona menor de 15 años.

² En la sección 5, *Prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral*, se han usado las siguientes definiciones de adultos y niños: un adulto es una persona mayor de 19 años; un adolescente es una persona de 10 a 19 años, ambos inclusive; y un niño es una persona menor de 10 años.

Resumen

Antecedentes

La declaración política de la primera reunión de alto nivel de las Naciones Unidas sobre la tuberculosis (TB), celebrada el 26 de septiembre del 2018, incluía compromisos de los Estados Miembros con cuatro nuevas metas mundiales.³ Una de esas metas es diagnosticar y tratar a 40 millones de personas con TB en el quinquenio 2018-2022. El desglose de esta meta es de aproximadamente 7 millones en el 2018 y cerca de 8 millones en los años siguientes. El método tradicional de diagnóstico de la TB mediante un microscopio de luz, desarrollado hace más de 100 años, se ha visto confrontado en los últimos años por varios métodos y herramientas nuevos. Estos métodos se basan en la detección de antígenos micobacterianos o en la detección de ADN micobacteriano.

Las nuevas herramientas para detectar la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* y la resistencia a los medicamentos contra la tuberculosis requieren recomendaciones de política basadas en la evidencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado una serie de directrices, desarrolladas por grupos de elaboración de directrices (GDG, por su sigla en inglés) convocados por la OMS, utilizando el método de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE) para resumir la evidencia y formular recomendaciones de política y observaciones conexas. Sin embargo, el número cada vez mayor de directrices publicadas complica el panorama de las recomendaciones para el público al que van dirigidas (incluidos el personal de atención de salud, los programas nacionales contra la TB y los responsables de la formulación de políticas), y la OMS reconoció que era necesario unificar las recomendaciones en un solo documento. Las recomendaciones del presente documento se han presentado en cinco directrices publicadas por la OMS entre el 2016 y el 2020, como se muestra en el siguiente recuadro. En este documento unificado no se han incluido las directrices anteriores sobre el diagnóstico que no se elaboraron conforme al método GRADE.

³ Informe mundial sobre la tuberculosis 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/; consultado el 26 de mayo del 2020).

Directrices de la OMS para el diagnóstico incluidas en estas directrices unificadas

- *Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: Policy update 2020.* Se publicó por primera vez como parte del presente documento y corresponde a la sección 1.
- *The use of loop mediated isothermal amplification (TB LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.11).* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.
- *The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin (WHO/HTM/TB/2016.12).* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.
- *The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second line anti tuberculosis drugs: policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.07).* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.
- *Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update 2019 (WHO/CDS/TB/2019.16).* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019.

Introducción

Antecedentes

La declaración política de la primera reunión de alto nivel de las Naciones Unidas sobre la tuberculosis (TB), celebrada el 26 de septiembre del 2018, incluía compromisos de los Estados Miembros con cuatro nuevas metas mundiales (1). Una de ellas es diagnosticar y tratar a 40 millones de personas con TB en el quinquenio 2018-2022. El desglose de esta meta es de aproximadamente 7 millones en el 2018 y cerca de 8 millones en los años siguientes.

A nivel mundial, en el 2018 se notificaron 7,0 millones de personas con un nuevo episodio de TB (es decir, casos nuevos y recaídas) a los programas nacionales contra la TB y a la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo que supone un aumento de 9% con respecto a los 6,4 millones del 2017. Según estos datos, se alcanzó la meta del 2018 de llegar a 7 millones de casos nuevos y casos de recaída para alcanzar la meta acumulativa de 40 millones en el período 2018-2022 determinada en la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas sobre la TB (1).

La Estrategia Fin de la TB de la OMS requiere el diagnóstico temprano de la TB y pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF) universales, lo que pone de relieve el papel fundamental de los laboratorios después del 2015 en la detección rápida y precisa de la TB y de la farmacorresistencia (2). De los 7,0 millones de casos nuevos y de recaída notificados en el 2018, 5,9 millones (85%) tenían TB pulmonar. De estos, el 55% se confirmaron bacteriológicamente, lo cual supone una ligera disminución desde el 56% en el 2017 y el 58% en el 2013.⁴ El resto de los pacientes fueron diagnosticados clínicamente, es decir, basándose en los síntomas, las alteraciones detectadas mediante radiografía de tórax o características histológicas indicativas de TB.

Las actividades para reforzar el diagnóstico de la TB deben considerarse en el contexto de iniciativas mundiales recientes para “encontrar los casos que faltan” y la nueva meta mundial establecida en la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas sobre la TB en septiembre del 2018. En este contexto, es necesario hacer el seguimiento de la proporción de casos notificados que han sido confirmados bacteriológicamente. Sin embargo, la detección microbiológica de la TB es crucial, porque permite diagnosticar correctamente a las personas e iniciar cuanto antes el esquema de tratamiento más efectivo. La mayoría de las características clínicas de la TB tienen una especificidad baja, lo que puede dar lugar a diagnósticos falsos de TB y, por consiguiente, hacer que las personas inicien innecesariamente el tratamiento contra la TB. El objetivo debe ser aumentar el porcentaje de casos de TB confirmados bacteriológicamente (basándose en la ampliación del uso de métodos diagnósticos recomendados que son más sensibles que la baciloscopia).

En los 10 últimos años, la OMS ha aprobado una serie de nuevas tecnologías de diagnóstico. La amplificación y detección de los ácidos nucleicos del complejo *M. tuberculosis* es una tecnología que ha demostrado ser sumamente sensible y específica. Algunas tecnologías

⁴ Un caso confirmado bacteriológicamente es aquel en el que se obtiene un resultado seropositivo de una muestra biológica mediante la baciloscopia, el cultivo o una prueba diagnóstica rápida recomendada por la OMS.

de amplificación tienen la gran ventaja de que también puede detectar la resistencia a determinados fármacos contra la TB. El uso de la tecnología de flujo lateral que detecta el antígeno del complejo *M. tuberculosis* en un formato de prueba en el punto de la atención también se ha aprobado para ciertos grupos de pacientes con TB presunta. En total, se pueden identificar cuatro grupos de tecnologías:

- pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) en tiempo real, como Xpert MTB/RIF® (Ultra) (basada en cartuchos) y Truenat™ (basada en chips);
- pruebas con sondas lineales (LPA, por su sigla en inglés), como GenoType® MTBDR*plus*, versiones 1 y 2, Genoscholar™ NTM+MDRTB II y GenoType® MTBDRsl;
- amplificación isotérmica mediada por bucles (LAMP, por su sigla en inglés), como TB LAMP; y
- detección de antígenos en un formato de flujo lateral (detección basada en biomarcadores), por ejemplo, Alere Determine™ TB LAM Ag.

La PCR en tiempo real aplicada en algunas herramientas es la tecnología que más se utiliza hoy en día. Estas herramientas detectan el ADN del complejo *M. tuberculosis* y pueden distinguir mutaciones en el gen vinculado a la resistencia a la rifampicina. Las herramientas disponibles utilizan programas y equipos informáticos (computadoras) para informar los resultados, y requieren redes de laboratorios adecuadamente establecidas y personal capacitado.

Las LPA son una familia de pruebas de ADN mediante tiras reactivas que pueden detectar la cepa del complejo *M. tuberculosis* y determinar su perfil de farmacorresistencia. Las pruebas hacen esto mediante el patrón de unión de los amplicones (productos de amplificación del ADN) con las sondas que tienen como diana partes específicas del genoma del complejo *M. tuberculosis*, mutaciones comunes asociadas a la resistencia a los medicamentos contra la TB o la correspondiente secuencia de ADN de tipo salvaje (no mutada) (3). Las LPA son técnicamente más complejas de realizar que la prueba Xpert MTB/RIF; sin embargo, pueden detectar la resistencia a una gama más amplia de fármacos de primera y segunda línea (por ejemplo, la isoniacida, las fluoroquinolonas y los fármacos inyectables). Las plataformas de pruebas se han diseñado para laboratorios de referencia y son principalmente aplicables a los países con una carga alta de TB. Los resultados se pueden obtener en 5 horas (4). Hay dos grandes grupos de pruebas:

- las que detectan el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a fármacos contra la TB de primera línea (conocidas como LPA de primera línea [LPA-PL]), como GenoType MTBDR*plus*, v. 1 y v. 2, Genoscholar NTM+MDRTB II; y
- las que detectan la resistencia a fármacos contra la TB de segunda línea (conocidas como LPA de segunda línea [LPA SL]), como GenoType MTBDRsl.

Una tercera tecnología se basa en la reacción de amplificación isotérmica mediada por bucles (LAMP, por su sigla en inglés), en la que el ADN diana se amplifica a una temperatura fija (a diferencia de la PCR, que requiere un termociclador). La detección del producto amplificado se hace visualmente, usando una lámpara de luz ultravioleta (UV), directamente en los tubos de reacción. El método solo requiere equipo básico y puede aplicarse en los niveles más bajos de la red de laboratorios. Sin embargo, con esta tecnología no es posible detectar mutaciones en los genes asociados a la farmacorresistencia.

La búsqueda de una prueba que pueda utilizarse en el punto de la atención (es decir, una prueba de flujo lateral que detecte el antígeno del complejo *M. tuberculosis* o los anticuerpos contra dicho complejo) ha resultado complicada. Sin embargo, un posible candidato es la prueba de detección en orina del lipoarabinomanano (LAM), un antígeno micobacteriano. La sensibilidad y la especificidad de las pruebas de detección del LAM en orina actualmente disponibles son insuficientes, por lo que no resultan adecuadas como pruebas diagnósticas de la TB en todos los grupos poblacionales. Sin embargo, a diferencia de los métodos diagnósticos tradicionales, las pruebas de detección del LAM en orina tienen mayor sensibilidad para el diagnóstico de la TB en las personas con infección concomitante por el VIH.

Alcance del documento

En este documento se presentan los antecedentes, la justificación y las recomendaciones sobre las nuevas herramientas diagnósticas para la detección del complejo *M. tuberculosis* y de la presencia o ausencia de mutaciones en los genes diana que se asocian a la resistencia a fármacos contra la TB.

Público destinatario

Los destinatarios de estas directrices son los directores de laboratorios, los médicos y el personal de atención de salud de otro tipo, directores de programas contra el VIH y la TB, responsables de las políticas, organismos técnicos, donantes y asociados en la implementación que apoyan el uso de los medios de diagnóstico de la TB en entornos con recursos limitados.

También pueden encontrar útil este documento los responsables de la planificación de programas, de la elaboración de presupuestos, de la movilización de recursos y de la implementación de actividades de capacitación para el manejo programático de la TB farmacorresistente.

Recomendaciones

Sección 1. Ensayos moleculares como pruebas iniciales para el diagnóstico de la TB

El desarrollo de la prueba Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale [Estados Unidos de América]) fue un gran paso en la mejora del diagnóstico de la TB y la detección de la resistencia a la rifampicina a nivel mundial. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba Xpert MTB/RIF no es óptima, sobre todo en pacientes con baciloscopia negativa y TB asociada a infección por el VIH. La prueba Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale [Estados Unidos de América]), en lo sucesivo denominada prueba Xpert Ultra, fue desarrollada por Cepheid como prueba de próxima generación para superar estas limitaciones. Utiliza la misma plataforma GeneXpert® que la prueba Xpert MTB/RIF.

En la India se desarrollaron nuevos ensayos moleculares —las pruebas Truenat MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx (Molbio Diagnostics, Goa [India]), en adelante denominadas pruebas Truenat— que podrían utilizarse en el mismo nivel del sistema de salud que la Xpert MTB/RIF. De las pruebas mencionadas, la MTB y la MTB Plus se utilizan como pruebas diagnósticas iniciales de la TB, mientras que la prueba MTB RIF Dx se emplea como prueba consecutiva para detectar la resistencia a la rifampicina en las personas con resultados positivos en las pruebas Truenat iniciales. La Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (FIND, por su sigla en inglés), un centro colaborador de la OMS para la evaluación de nuevas tecnologías de diagnóstico está llevando a cabo evaluaciones internacionales en múltiples centros en los entornos de uso previstos. Dada la similitud de las características operativas de las pruebas Xpert MTB/RIF y Truenat, los resultados de este último estudio se examinaron en la misma reunión del grupo de elaboración de las directrices (GDG).

1.1 Recomendaciones

Esta sección contiene cinco conjuntos de recomendaciones, cada uno de los cuales es específico para un tipo particular de prueba (inicial o repetida) y un tipo de TB (pulmonar o extrapulmonar).

1.1.1 Recomendaciones sobre Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra como pruebas iniciales en adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar

- 1.1 En adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar, Xpert MTB/RIF debe usarse como prueba diagnóstica inicial para la detección de la TB y de la resistencia a la rifampicina en el esputo en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las PSF fenotípicas. *(Recomendación firme, certeza de la evidencia alta con respecto a la exactitud de la prueba y certeza de la evidencia moderada con respecto a los resultados importantes para los pacientes⁵)*
- 1.2 En niños con signos y síntomas de TB pulmonar, Xpert MTB/RIF debe usarse como prueba diagnóstica inicial para la detección de la TB y de la resistencia a la rifampicina en muestras de esputo, aspirado nasofaríngeo y heces en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las PSF fenotípicas. *(Recomendación firme, certeza de la evidencia moderada con respecto a la exactitud de la prueba en el esputo; certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba en muestras de aspirado gástrico, aspirado nasofaríngeo y heces)*
- 1.3 En adultos con signos y síntomas de TB pulmonar y sin antecedentes de TB (≤ 5 años) o con antecedentes lejanos de tratamiento contra la TB (> 5 años desde el final del tratamiento), Xpert Ultra debe usarse como prueba diagnóstica inicial para la detección de la TB y de la resistencia a la rifampicina en el esputo, en lugar de la baciloscopia, el cultivo o las PSF fenotípicas. *(Recomendación firme, certeza de la evidencia alta con respecto a la exactitud de la prueba)*
- 1.4 En adultos con signos y síntomas de TB pulmonar, antecedentes de TB y finalización del tratamiento contra la TB en los cinco últimos años, Xpert Ultra puede usarse como prueba diagnóstica inicial para la detección de la TB y de la resistencia a la rifampicina en el esputo en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las PSF fenotípicas. *(Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba)*
- 1.5 En niños con signos y síntomas de TB pulmonar, Xpert Ultra debe usarse como prueba diagnóstica inicial para la detección de la TB y de la resistencia a la rifampicina en el esputo o el aspirado nasofaríngeo, en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las PSF fenotípicas. *(Recomendación firme, certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba en el esputo; certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba en muestras de aspirado nasofaríngeo)*

⁵ Mortalidad, curación, pérdida durante el seguimiento antes del diagnóstico, tiempo transcurrido hasta el diagnóstico, tratamiento y mortalidad en personas con infección por el VIH.

Observaciones

Relativas a la recomendación 1.2: Se entiende por esputo tanto el expectorado como el inducido. Faltan estudios que evalúen en niños el impacto de la prueba Xpert MTB/RIF sobre los resultados importantes para los pacientes. La elección de la muestra dependerá de su aceptabilidad (para los niños, los padres, los trabajadores de salud y otros interesados directos) y de la viabilidad de la obtención y preparación de las muestras en el contexto local. En cuanto a la prueba Xpert MTB/RIF, la certeza de la evidencia es mayor para el esputo y las muestras de aspirado nasofaríngeo que para otros tipos de muestras. Se puede extrapolar esta recomendación a los niños con infección por el VIH. El beneficio directo de la realización de pruebas de detección de la resistencia a la rifampicina en el esputo (certeza de la evidencia muy baja para la exactitud de la prueba) se puede extrapolar a otras muestras.

Relativas a la recomendación 1.4: La justificación de una recomendación condicional se basa en:

- la certeza baja de la evidencia para la exactitud de la prueba;
- la incertidumbre sobre la interpretación de los resultados en los que se detecta un vestigio o traza (*trace results*) en la prueba Xpert Ultra en pacientes con antecedentes de enfermedad, en quienes es alta la tasa de positivos falsos; y
- la incertidumbre acerca de los recursos necesarios.

En el caso de los pacientes con resultados que detectan una traza en la prueba Xpert Ultra, al tomar decisiones relativas al inicio del tratamiento se deben tener en cuenta la presentación clínica y el contexto del paciente (incluidos los antecedentes de tratamiento anterior, la probabilidad de recaída y los resultados de otras pruebas).

1.1.2 Recomendaciones sobre Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra como pruebas iniciales en adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar

- 1.6 En adultos y niños con signos y síntomas de meningitis tuberculosa, se deben utilizar Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) como prueba diagnóstica inicial de la meningitis tuberculosa, en lugar de la baciloscopia y el cultivo. (*Recomendación firme, certeza de la evidencia moderada con respecto a la exactitud de la prueba Xpert MTB/RIF; certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba Xpert Ultra*)
- 1.7 En adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar, se puede usar Xpert MTB/RIF en muestras de aspirado ganglionar, biopsia ganglionar, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido sinovial u orina como prueba diagnóstica inicial de las formas respectivas de TB extrapulmonar en lugar de la baciloscopia y el cultivo. (*Recomendación condicional, certeza de la evidencia moderada con respecto a la exactitud de la prueba en muestras de líquido pleural; certeza baja para la exactitud de la prueba en muestras de aspirado ganglionar, líquido peritoneal, líquido sinovial y orina; certeza muy baja con respecto a la exactitud de la prueba en muestras de líquido sinovial y biopsia ganglionar*)
- 1.8 En adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar, se puede usar Xpert Ultra en muestras de aspirado ganglionar y de biopsia ganglionar como prueba diagnóstica inicial de la TB ganglionar en lugar de la baciloscopia y el cultivo. (*Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja*)

- 1.9 En adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar, se deben usar las pruebas Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra para detectar la resistencia a la rifampicina en lugar del cultivo y las PSF fenotípicas. *(Recomendación firme, certeza de la evidencia alta con respecto a la exactitud de la prueba Xpert MTB/RIF; certeza de la evidencia baja con respecto a la prueba Xpert Ultra)*
- 1.10 En adultos y niños VIH+ con signos y síntomas de TB diseminada, Xpert MTB/RIF se puede utilizar en muestras de sangre como prueba diagnóstica inicial de la TB diseminada. *(Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba)*

Observaciones

Relativas a la recomendación 1.6: Esta recomendación se aplica a todos los pacientes con signos y síntomas de meningitis tuberculosa. La recomendación en niños con signos y síntomas de meningitis tuberculosa se basa en una certeza de la evidencia muy baja para la exactitud de la prueba Xpert MTB/RIF. No se disponía de datos sobre la exactitud de la prueba Xpert Ultra para la meningitis tuberculosa en niños.

Relativas a la recomendación 1.7: El juicio clínico y la probabilidad de tener la enfermedad antes de realizar la prueba deben guiar el tratamiento. En un entorno de alta probabilidad de tener la enfermedad antes de realizar la prueba (>5%), un resultado negativo de la prueba no descartará la enfermedad. Los datos disponibles sobre la prueba Xpert MTB/RIF para niños se refieren a muestras de aspirado ganglionar y de biopsia ganglionar; dada la similitud de los efectos, la recomendación para los adultos se extrapola a los niños.

Relativas a la recomendación 1.8: El patrón de referencia compuesto de la prueba Xpert Ultra dio resultados similares cuando se compararon las muestras de aspirado ganglionar con las de biopsia ganglionar.

Relativas a la recomendación 1.9: El juicio clínico y la probabilidad de tener la enfermedad antes de realizar la prueba deben guiar el tratamiento. En un entorno de alta probabilidad de tener la enfermedad antes de realizar la prueba, un resultado negativo de la prueba no descartará la enfermedad.

Relativas a la recomendación 1.10: La sangre se evaluó únicamente en personas con infección por el VIH y bajo especificaciones de procesamiento particulares (5), utilizando cartuchos Xpert MTB/RIF de tercera generación, tomando como base un estudio con un pequeño número de participantes. La recomendación solo se aplica a una población concreta (adultos positivos para el VIH con signos y síntomas de TB diseminada). Esta recomendación no se puede extrapolar a otros grupos de pacientes.

1.1.3 Recomendaciones sobre la repetición de las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar⁶

- 1.11 En adultos con signos y síntomas de TB pulmonar que tengan un resultado que detecte una traza en la prueba Xpert Ultra inicial, no se puede utilizar Xpert Ultra para repetir la prueba. *(Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba)*
- 1.12 En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con alguna probabilidad de tener la enfermedad antes de realizar la prueba <5% y un resultado negativo en la prueba Xpert MTB/RIF inicial, no se puede usar Xpert MTB/RIF para repetir la prueba en muestras de esputo, líquido gástrico, aspirado nasofaríngeo o heces.⁷ *(Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba en el esputo y muy baja en otros tipos de muestras)*
- 1.13 En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con alguna probabilidad de tener la enfermedad antes de realizar la prueba ≥5% y un resultado negativo en la prueba Xpert MTB/RIF inicial, se puede repetir la prueba Xpert MTB/RIF (dos pruebas en total) en muestras de esputo, líquido gástrico, aspirado nasofaríngeo o heces. *(Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba en el esputo y muy baja en otros tipos de muestras)*
- 1.14 En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con alguna probabilidad de tener la enfermedad antes de realizar la prueba <5% y un resultado negativo en la prueba Xpert Ultra, no se puede usar Xpert Ultra para repetir la prueba en muestras de esputo o aspirado nasofaríngeo. *(Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba)*
- 1.15 En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con alguna probabilidad de tener la enfermedad antes de realizar la prueba ≥5% y un resultado negativo en la prueba Xpert Ultra inicial, se puede repetir la prueba Xpert Ultra (dos pruebas en total) en muestras de esputo y aspirado nasofaríngeo. *(Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba)*

Observaciones

Relativas a la recomendación 11: Si se obtienen resultados en los que se detecta una traza en la prueba Xpert Ultra será necesario realizar un seguimiento que incluya la reevaluación de los síntomas clínicos y la información sobre los antecedentes de TB. Si se sospecha que puede haber resistencia a la rifampicina, la repetición de la prueba puede aportar un beneficio adicional en cuanto a la detección, así como un intento inicial de evaluar la resistencia a la rifampicina.

⁶ Basadas en las preguntas PICO 3 y 4.

⁷ En los entornos de prevalencia baja, el efecto de la segunda prueba fue menos pronunciado.

Relativas a la recomendación 1.13: El GDG consideró que la aplicación de la recomendación depende de la aceptabilidad (para los niños, los padres o los cuidadores, los trabajadores de salud y otros interesados directos) y de la viabilidad de repetir las pruebas en el contexto local. La evidencia examinada evaluó la repetición de la misma prueba en el mismo tipo de muestra. Sin embargo, según los datos examinados sobre la comparación de pruebas únicas realizadas en distintos tipos de muestras, no parece haber diferencias, independientemente de cuál sea la segunda muestra que se obtenga. Se puede extrapolar esta recomendación a los niños con infección por el VIH (en lo que respecta a la prueba Xpert MTB/RIF). Esto incluye la consideración del beneficio directo de detectar la resistencia a la rifampicina en muestras de esputo (certeza de la evidencia muy baja para la exactitud de la prueba), que se puede extrapolar a otras muestras. La recomendación se aplica a un entorno con una probabilidad moderada o alta de tener la enfermedad antes de realizar la prueba (>5%). Si el primer resultado de la prueba es positivo, no se debe repetir la prueba. En los entornos con una probabilidad de moderada a alta de tener la enfermedad antes de la prueba, se desconoce el rendimiento incremental de hacer más de dos pruebas.

Relativas a la recomendación 1.15: Se consideró que los efectos deseables y los efectos adversos eran moderados, pero hacer dos pruebas en entornos con una probabilidad moderada o alta de que se tenga la enfermedad antes de realizar la prueba (>5%) puede en general proporcionar más beneficios que perjuicios. La recomendación es aplicable a las muestras de esputo y de aspirado nasofaríngeo. No se encontró evidencia para las muestras de heces y de aspirado gástrico.

1.1.4 Recomendaciones sobre Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra como pruebas iniciales para el diagnóstico de la TB pulmonar en adultos de la población general que tengan ya sea signos y síntomas de TB o alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax, o ambas cosas⁸

1.16 En adultos de la población general que tengan ya sea signos y síntomas de TB o alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax, o ambas cosas, Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra pueden reemplazar al cultivo como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar. *(Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba Xpert MTB/RIF y certeza moderada con respecto a la prueba Xpert Ultra)*

1.17 En adultos de la población general en los que se detectan síntomas de TB o que presentan alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax, o ambas cosas, se puede usar Xpert Ultra como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar en lugar de dos pruebas Xpert Ultra. *(Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba)*

Observaciones

Relativas a la recomendación 1.16: Esta recomendación se basó en la evidencia de estudios nacionales recientes sobre la prevalencia de la TB en cuatro países con una carga de TB alta.

⁸ Basadas en la pregunta 5 en formato PICO.

El carácter indirecto de la evidencia se clasificó como serio, dado que los métodos aplicados en los estudios de prevalencia de la TB difieren de las condiciones programáticas habituales (por ejemplo, el tamizaje de síntomas limitado a la tos durante 14 o más días, y el requisito en los estudios de disponer de los resultados tanto del tamizaje de los síntomas como de la radiografía de tórax). Además, la falta de uniformidad de la evidencia también se clasificó como seria, debido a la variabilidad de los datos de diferentes países. Como resultado, la certeza en las estimaciones del efecto se redujo a baja con respecto a la sensibilidad y a moderada con respecto a la especificidad. La recomendación se aplica únicamente al uso de las pruebas Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra para el manejo clínico de casos en situaciones donde se debe tomar una decisión inmediata sobre el tratamiento del paciente y no se puede recurrir a pruebas suplementarias o esto produciría retrasos. No se aplica a los estudios científicos con otros objetivos, como la estimación fiable de la prevalencia de la TB en la comunidad, para los que se requieren algoritmos alternativos de realización de pruebas (en particular, para abordar la cuestión de los resultados positivos falsos, como se muestra en el cuadro 1.17). Las recomendaciones sobre los algoritmos de tamizaje y diagnóstico que se deben usar en esos estudios están fuera del alcance de este GDG. La OMS está elaborando recomendaciones sobre el algoritmo o los algoritmos de diagnóstico que deben recomendarse en los estudios nacionales de prevalencia de la TB, que está previsto que se publiquen en el 2020.

Relativas a la recomendación 1.17: Existe la preocupación de que se pierda la capacidad mundial y nacional de realizar las pruebas de cultivo, que es el patrón de referencia actual para detectar la TB activa. En estos estudios, se consideró que un resultado en el que se detecta una traza en la prueba Xpert Ultra era negativo. Se esperan más resultados positivos falsos con la prueba Xpert Ultra para la TB pulmonar. **La recomendación se aplica únicamente al uso de la prueba Xpert Ultra para el manejo clínico de casos.** Cuando se obtiene un resultado positivo en la prueba Xpert Ultra, se debe proceder al manejo clínico según las directrices nacionales. Cuando se obtiene un resultado negativo en la prueba Xpert Ultra, se debe reevaluar al paciente clínicamente. Si se obtiene un resultado positivo en el cultivo, se debe proceder al manejo clínico según las directrices nacionales. Si se obtiene un resultado negativo en el cultivo, se debe reevaluar al paciente clínicamente. Esta recomendación no se aplica a los estudios científicos con otros objetivos, como la estimación fiable de la prevalencia de la TB en la comunidad, para los que es posible que se requieran algoritmos alternativos de realización de pruebas (por ejemplo, utilizar más de una prueba). Las recomendaciones sobre el algoritmo o los algoritmos diagnósticos que se deben usar en esos estudios están fuera del alcance de este GDG. La OMS está elaborando recomendaciones sobre el algoritmo o los algoritmos de diagnóstico que deben recomendarse en los estudios nacionales de prevalencia de la TB, que está previsto que se publiquen en el 2020.

1.1.5 Recomendaciones sobre las pruebas Truenat MTB, MTB Plus y Truenat MTB RIF Dx en adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar⁹

- 1.18 En adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar, se pueden usar Truenat MTB o MTB Plus como prueba diagnóstica inicial de la TB en lugar de la baciloscopia y el cultivo. *(Recomendación condicional, certeza de la evidencia moderada con respecto a la exactitud de la prueba)*
- 1.19 En adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar y un resultado positivo en la prueba Truenat MTB o MTB Plus, se puede utilizar Truenat MTB RIF Dx como prueba diagnóstica inicial de la resistencia a la rifampicina en lugar del cultivo y las PSF fenotípicas. *(Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba)*

Observaciones

Relativas a la recomendación 1.18: La recomendación incluye a los pacientes con resultados negativos en la baciloscopia. Hay incertidumbre sobre el uso de estas pruebas en las personas con infección por el VIH. En los pacientes con baciloscopia negativa, la sensibilidad es menor que en todos los pacientes. Los datos indirectos sobre la exactitud de la prueba en pacientes con baciloscopia negativa permitieron extrapolar esta recomendación a las personas con infección por el VIH (dado que no hay datos sobre las personas con infección por el VIH para esta versión de la prueba Truenat). Sin embargo, habría que reducir la certeza de la evidencia con respecto a la exactitud de la prueba para tener en cuenta el carácter indirecto adicional. En el caso de los niños, no se disponía de datos para evaluar la exactitud de la prueba en diferentes muestras, ni había suficiente evidencia indirecta para la extrapolación a otras muestras diferentes del esputo. Esta recomendación se extrapola a los niños en lo que respecta al esputo, aunque se espera que las pruebas sean menos sensibles en los niños.

Relativas a la recomendación 1.19: La prueba Truenat para detectar la resistencia a la rifampicina es una prueba consecutiva (en dos pasos). Por lo tanto, la recomendación para la prueba Truenat MTB RIF Dx es aplicable únicamente a los pacientes con resultados positivos en las pruebas Truenat MTB o MTB Plus.

⁹ Basadas en la pregunta 7 en formato PICO.

1.2 Descripciones de las pruebas

Xpert MTB/RIF es una prueba de PCR automatizada (prueba molecular) que utiliza la plataforma GeneXpert (figura 1.1). Xpert MTB/RIF es una prueba única que puede detectar tanto bacterias del complejo *M. tuberculosis* como la resistencia a la rifampicina en un plazo de 2 horas desde el inicio de la prueba, con un tiempo de manipulación técnica mínimo (6).

Figura 1.1 Equipo GeneXpert de cuatro módulos y cartucho Xpert MTB/RIF



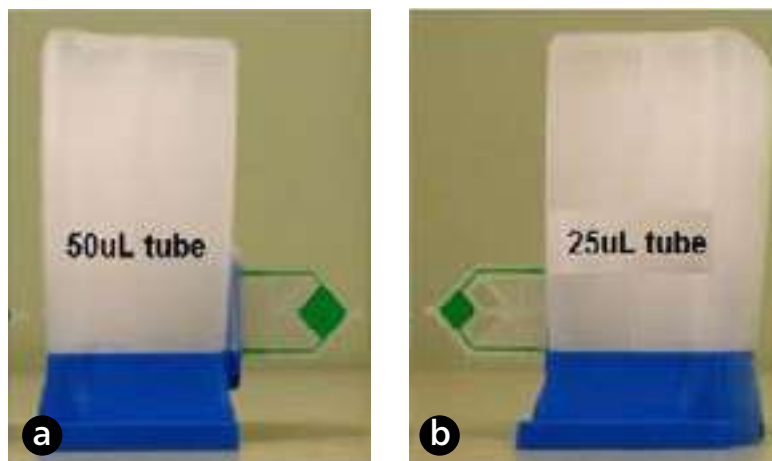
Fuente: Por cortesía de Cepheid.

En el procesamiento de muestras para la prueba Xpert MTB/RIF —a diferencia de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos) convencionales— la amplificación y la detección por PCR están integradas en una sola unidad de análisis cerrada, el cartucho Xpert MTB/RIF. Después de cargar la muestra, todos los pasos de la prueba están automatizados y contenidos en el cartucho. Además, el reactivo que se utiliza para licuar el esputo es tuberculocida (es decir, tiene la capacidad de destruir al bacilo de la TB), lo que elimina en gran medida las preocupaciones acerca de la bioseguridad durante la realización de la prueba. Estas características permiten sacar la tecnología de un laboratorio central o de referencia y usarla más cerca de los pacientes. Sin embargo, para la prueba Xpert MTB/RIF se requiere un suministro de energía eléctrica ininterrumpido y estable, control de la temperatura y una calibración anual de los módulos del equipo (7).

En la prueba Xpert Ultra se utiliza la misma plataforma GeneXpert que en Xpert MTB/RIF; Cepheid la desarrolló como prueba de próxima generación para superar las limitaciones de sensibilidad en el diagnóstico de la TB. Para mejorar la sensibilidad del ensayo para detectar el complejo *M. tuberculosis*, Xpert Ultra incorpora dos dianas de amplificación multicopia diferentes (IS6110 e IS1081) y tiene una cámara de reacción con ADN de mayor volumen que la que tiene el cartucho Xpert MTB/RIF (50 μ l en Xpert Ultra y 25 μ l en Xpert MTB/RIF; figura 1.2). Xpert Ultra también incorpora una reacción de amplificación de ácidos nucleicos anidada, un ciclado térmico más rápido y mejores microfluidos y enzimas. Esto ha hecho que la prueba Xpert Ultra tenga un límite de detección de 16 unidades formadoras de colonias (UFC) bacterianas por mililitro (en comparación con 114 UFC/ml en Xpert MTB/RIF). Para mejorar la exactitud de la detección de la resistencia a la rifampicina, la prueba Xpert Ultra incorpora un análisis basado en la temperatura de fusión en lugar del análisis de la PCR en tiempo real. Concretamente, cuatro sondas identifican mutaciones asociadas a resistencia a la

rifampicina en la región determinante de la resistencia a la rifampicina del gen *rpoB*, mediante la detección de cambios en la temperatura de fusión con respecto al valor de referencia del gen de tipo salvaje (8).

Figura 1.2 a) Cartucho Xpert MTB/RIF Ultra con su tubo de reacción de 50 µl (verde) y b) cartucho Xpert MTB/RIF con su tubo de reacción de 25 µl (verde)



Fuente: Por cortesía de Cepheid.

Los nuevos ensayos moleculares —las pruebas Truenat MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx—, desarrollados en la India, podrían utilizarse en el mismo nivel del sistema de salud que la prueba Xpert MTB/RIF. Esta política se centra en los siguientes dispositivos y pruebas diagnósticas de Molbio:^{9,10}

- sistema de extracción de ADN Trueprep Auto;
- equipos de micro PCR Truelab DuoDx y Truelab QuattroDx;
- chip de Truelab MTB;
- chip de Truelab MTB Plus; y
- chip de Truelab MTB RIF Dx.

Las pruebas Truenat MTB y MTB Plus y la prueba consecutiva para la detección de la resistencia a la rifampicina (Truenat MTB RIF Dx; Molbio Diagnostics, India) utilizan la micro PCR en tiempo real para la detección de *M. tuberculosis* y de la resistencia a la rifampicina seleccionada en el ADN extraído de una muestra de esputo del paciente (figura 1.3). En estas pruebas se utilizan dispositivos automatizados a pilas para extraer, amplificar y confirmar la presencia de locus específicos de ADN genómico, lo que permite el diagnóstico rápido de la TB con intervención mínima del usuario. Estos productos están destinados a ser utilizados en laboratorios periféricos con una infraestructura mínima, y los técnicos con una capacitación mínima pueden realizar fácilmente estas pruebas de forma habitual en sus instalaciones e informar los resultados en menos de una hora. Además, con estos dispositivos las pruebas de PCR también pueden iniciarse sobre el terreno, in situ.

Si el resultado de la prueba Truenat MTB es positivo, el usuario puede tomar otra alícuota del ADN extraído y ejecutar la prueba MTB RIF Dx, para detectar la presencia de determinadas mutaciones asociadas a la resistencia a la rifampicina. El desempeño diagnóstico de estas pruebas se ha valorado en un estudio multicéntrico de evaluación clínica prospectiva realizado

¹⁰ Véase http://www.molbiodiagnosics.com/products_listing.php.

por FIND, un centro colaborador de la OMS para la evaluación de nuevas tecnologías de diagnóstico, en los entornos de uso previstos en cuatro países (India, Perú, Etiopía y Papua Nueva Guinea).

Figura 1.3 Equipo de Molbio para realizar las pruebas Truenat MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx: a) equipo Trueprep para preparar las muestras, b) equipo Truelab Uno Dx de PCR en tiempo real para realizar las pruebas, y c) chip para PCR en tiempo real



PCR: reacción en cadena de la polimerasa.
Fuente: Por cortesía de Molbio Diagnostics.

1.3 Justificación y evidencia

El Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis ha iniciado una actualización de las directrices actuales y ha encargado una revisión sistemática sobre el uso de las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para el diagnóstico de la TB en personas con signos y síntomas de esta enfermedad. La evidencia sobre el uso del sistema Truenat MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx se generó mediante evaluaciones internacionales y multicéntricas realizadas por FIND en los entornos de uso previstos.

Las preguntas sobre población, intervención, comparador y resultado (PICO) se diseñaron para que constituyeran la base de la búsqueda, la recuperación y el análisis de la evidencia.

Recuadro 1.1. Preguntas y subpreguntas PICO

PICO 1: En adultos con signos y síntomas de TB pulmonar que buscan atención en centros de salud, ¿se debe usar la prueba Xpert MTB/RIF o la prueba Xpert Ultra como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina?

1.1 ¿Qué impacto tiene la prueba Xpert MTB/RIF sobre los resultados importantes para los pacientes (curación, mortalidad, tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento)?

1.2 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina, en comparación con el patrón de referencia microbiológico (PRM)?¹¹

1.3 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina, en comparación con el PRM?

PICO 2: En niños con signos y síntomas de TB pulmonar que buscan atención en centros de salud, ¿se debe usar la prueba Xpert MTB/RIF o la prueba Xpert Ultra como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina?

2.1 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina en niños, en comparación con el PRM y el patrón de referencia compuesto (PRC)?¹²

2.2 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina en niños, en comparación con el PRM y el PRC?

PICO 3: En adultos con signos y síntomas de TB extrapulmonar que buscan atención en centros de salud, ¿se debe usar la prueba Xpert MTB/RIF o la prueba Xpert Ultra como prueba inicial para el diagnóstico de la TB extrapulmonar y de la resistencia a la rifampicina?

3.1 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB extrapulmonar y de la resistencia a la rifampicina en adultos, en comparación con el PRM y el PRC?

3.2 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB extrapulmonar y de la resistencia a la rifampicina en adultos, en comparación con el PRM y el PRC?

PICO 4: En niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar y resistencia a la rifampicina que buscan atención en centros de salud, ¿se debe usar la prueba Xpert MTB/RIF o la prueba Xpert Ultra como prueba inicial para el diagnóstico de la TB extrapulmonar y de la resistencia a la rifampicina?

¹¹ Cultivo.

¹² Cultivo positivo o decisión clínica de iniciar el tratamiento de la TB.

4.1 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB extrapulmonar y de la resistencia a la rifampicina en niños, en comparación con el PRM y el PRC?

4.2 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB extrapulmonar y de la resistencia a la rifampicina en niños, en comparación con el PRM y el PRC?

PICO 5: En personas con signos y síntomas de TB pulmonar que buscan atención en centros de salud, ¿las pruebas Xpert (Ultra) repetidas en muestras posteriores como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar y la resistencia a la rifampicina aumentan la sensibilidad y la especificidad en comparación con una sola prueba inicial?

5.1 ¿Prueba Xpert Ultra repetida para diagnosticar la TB pulmonar en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar que tengan un resultado que detecte una traza en la prueba Xpert Ultra inicial, en comparación con el PRM?

5.2 ¿Más de una prueba Xpert MTB/RIF en comparación con una sola prueba Xpert MTB/RIF para diagnosticar la TB pulmonar en niños con signos y síntomas de TB pulmonar, en comparación con el PRM?

5.3 ¿Más de una prueba Xpert Ultra en comparación con una sola prueba Xpert Ultra para diagnosticar la TB pulmonar en niños con signos y síntomas de TB pulmonar, en comparación con el PRM?

PICO 6: En adultos con signos y síntomas de TB o con alteraciones pulmonares indicativas de una TB pulmonar en la radiografía de tórax o ambas cosas, ¿se debe usar solo la prueba Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra para definir un caso de TB activa (10)?

6.1 Prueba Xpert MTB/RIF para diagnosticar la TB pulmonar en adultos de la población general que tengan signos y síntomas de TB o alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax o ambas cosas, en comparación con el PRM.

6.2 Prueba Xpert Ultra para diagnosticar la TB pulmonar en adultos de la población general que tengan signos y síntomas de TB o alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax o ambas cosas, en comparación con el PRM.

6.3 Dos pruebas Xpert Ultra en comparación con una prueba Xpert Ultra para diagnosticar la TB pulmonar en adultos de la población general que tengan signos y síntomas de TB o alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax o ambas cosas, en comparación con el PRM.

PICO 7: En personas con signos y síntomas de TB pulmonar que buscan atención en centros de salud, ¿se deben usar las pruebas Truenat MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx de Molbio como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina?

7.1 ¿Qué exactitud tiene la prueba Truenat MTB en el diagnóstico de la TB pulmonar en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar, en comparación con el PRM?

7.2 ¿Qué exactitud tiene la prueba Truenat MTB Plus en el diagnóstico de la TB pulmonar en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar, en comparación con el PRM?

7.3 ¿Qué exactitud tiene la prueba Truenat MTB RIF Dx en el diagnóstico de la resistencia a la rifampicina en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar, en comparación con el PRM?

Otras preguntas

1. ¿Qué costo comparativo, asequibilidad y costo-efectividad tiene la implementación de los sistemas Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra y Truenat MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx?

2. ¿Existen implicaciones respecto a la viabilidad, la accesibilidad, la equidad y los derechos humanos de los pacientes por la implementación de los sistemas Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra y Truenat MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx?

Se realizaron revisiones sistemáticas para resumir las publicaciones actuales sobre la exactitud diagnóstica de las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB y de la resistencia a la rifampicina. Esto se hizo como parte del proceso de la OMS para elaborar directrices actualizadas para el uso de ensayos moleculares destinados a ser pruebas iniciales para el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar en adultos y niños. Cuando fue posible, se presentaron por separado los datos correspondientes a los niños y a los adultos.

El estudio de evaluación de las pruebas Truenat se llevó a cabo en 19 centros clínicos (cada uno con un centro de microscopia adjunto) y siete laboratorios de referencia en cuatro países. La exactitud diagnóstica se evaluó tomando como referencia la confirmación microbiológica (cultivo) cuando las pruebas se realizaron en los entornos de uso previstos (es decir, centros de microscopia). Como parte de esta evaluación, se comparó también el desempeño de las pruebas Truenat con el de las pruebas Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra, en las mismas muestras, en laboratorios de referencia.

La certeza de la evidencia se evaluó sistemáticamente mediante preguntas PICO, usando el método de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE),¹³ que proporciona una evaluación general de la calidad (o certeza) de la evidencia y un marco para traducir la evidencia en recomendaciones. La certeza de la evidencia se califica como alta, moderada, baja o muy baja. Estas cuatro categorías implican un gradiente de confianza en las estimaciones (11). En el método GRADE, incluso si los estudios de la exactitud diagnóstica son de tipo observacional, se comienzan considerando como evidencia de calidad alta.

¹³ Véase <https://www.gradeworkinggroup.org/>.

Al menos dos autores de la revisión completaron de forma independiente la evaluación de la calidad de los estudios de la exactitud diagnóstica usando la versión 2 (QUADAS-2). Los desacuerdos se resolvieron mediante el debate o la consulta con un tercer autor de la revisión.

Por último, cuando procedía, se realizaron metanálisis para estimar de manera combinada la sensibilidad y la especificidad de cada una de las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para diagnosticar la TB (ya fuera pulmonar o extrapulmonar) y la resistencia a la rifampicina, por separado.

La síntesis de los datos se estructuró en torno a la lista de preguntas PICO preestablecidas que figura a continuación. En el **anexo 1.1 publicado en la web** sobre ensayos moleculares como pruebas iniciales, se incluye información detallada de los estudios. En el **anexo 2.1 publicado en la web** sobre perfiles GRADE de los ensayos moleculares, se incluye un resumen de los resultados y detalles de la evaluación de la calidad de la evidencia [ambos anexos se encuentran en inglés].

PICO 1: En adultos con signos y síntomas de TB pulmonar que buscan atención en centros de salud, ¿se debe usar la prueba Xpert MTB/RIF o la prueba Xpert Ultra como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina?

1.1. ¿Qué impacto tiene la prueba Xpert MTB/RIF sobre los resultados importantes para los pacientes (curación, mortalidad, tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento)?

El objetivo de la revisión era evaluar el impacto sobre los resultados importantes para los pacientes de las estrategias de diagnóstico en las que se utiliza la prueba Xpert MTB/RIF en comparación con estrategias en las que se emplea la baciloscopia. Se consideraron los siguientes resultados: **mortalidad por todas las causas, pérdida durante el seguimiento antes del tratamiento, curación, tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento.**

En lo que respecta al impacto de la prueba MTB/RIF Xpert sobre los resultados de la TB importantes para los pacientes, se incluyeron siete estudios (16 421 participantes): dos ensayos con aleatorización individual (Mupfumi 2014; Theron 2014), cuatro ensayos con aleatorización por conglomerados (Churchyard 2015; Cox 2014; Ngwira LG 2017; Durovni 2014) y un metanálisis de datos de pacientes individuales (Di Tanna 2019) (véase el **anexo 1 publicado en la web** para obtener información sobre estos y otros estudios [en inglés]). Todos los estudios se llevaron a cabo en países con una carga alta de TB, así como una carga alta de TB/VIH. Se realizaron dos ensayos en Sudáfrica (Churchyard 2015; Cox 2014), uno en Zimbabwe (Mupfumi 2014), uno en Malawi (Ngwira LG 2017), uno en el Brasil (Durovni 2014) y dos estudios multinacionales con sitios en Sudáfrica, la República Unida de Tanzania, Zambia y Zimbabwe (Theron 2014, Di Tanna 2019). Todos los estudios se realizaron en entornos ambulatorios e incluyeron a participantes de 18 o más años.

Anexo 4.1 publicado en la web sobre el impacto de la prueba diagnóstica Xpert MTB/RIF en los resultados de la TB importantes para los pacientes (revisión sistemática) [en inglés].

1.2. ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina, en comparación con el PRM?

El objetivo de la revisión era evaluar la exactitud de la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina en adultos. Se incluyeron ensayos aleatorizados, estudios transversales y estudios de cohortes, en los que se usaron muestras

de las vías respiratorias y que evaluaron la prueba Xpert MTB/RIF sola o junto con la prueba Xpert Ultra en comparación con los patrones de referencia del cultivo para la detección de la TB, y las PSF basadas en el cultivo o la prueba MTBDRplus para la detección de la resistencia a la rifampicina. Solo se incluyeron los estudios en los que participaron adultos (edad >15 años). Para evaluar la detección de la TB, se incluyeron estudios en los que se analizaron las pruebas evaluadas en personas con signos y síntomas de TB pulmonar, excepto los estudios realizados en personas con infección por el VIH que fueron incluidos independientemente de que consideraran los signos y síntomas de TB pulmonar (por ejemplo, estudios en los que se realizó el tamizaje de la TB en personas con infección por el VIH como parte de la búsqueda intensificada de casos o antes del tratamiento preventivo de la TB).

En lo que respecta a la detección de la TB pulmonar, se identificó un total de 94 estudios. En 85 de ellos (40 652 participantes) se evaluó la prueba Xpert MTB/RIF y en nueve estudios (3881 participantes) se evaluaron tanto la prueba Xpert Ultra como la prueba Xpert MTB/RIF. De los 94 estudios, 50 (53%) se realizaron en países con una carga alta de TB y 54 (57%) en países con carga alta de TB y de infección por el VIH. La mayoría de los estudios tenían un riesgo de sesgo bajo. Además, en la mayoría de los estudios la preocupación acerca de la aplicabilidad era baja, dado que los participantes fueron evaluados en centros de atención primaria, hospitales locales o ambos entornos.

En cuanto a la detección de la resistencia a la rifampicina, 57 estudios (8287 participantes) evaluaron la prueba Xpert MTB/RIF. De los 57 estudios, 27 se realizaron en países con una carga alta de TB multirresistente (TB MDR). Se consideró que el riesgo de sesgo era bajo en la mayoría de los estudios.

Anexo 4.2 publicado en la web sobre las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar la TB activa en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar (revisión sistemática actualizada) [en inglés].

1.3 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina, en comparación con el PRM?

En lo que respecta a la detección de la TB pulmonar, un total de nueve estudios (3881 participantes) evaluaron tanto la prueba Xpert Ultra como la Xpert MTB/RIF. En el caso de la prueba Xpert Ultra, también se utilizó un patrón de referencia compuesto (PRC) que incluía componentes clínicos según lo definido por los autores de los estudios primarios. En cuanto a la detección de la resistencia a la rifampicina, en ocho estudios (1039 participantes) se evaluó la prueba Xpert Ultra. El número total de estudios de la prueba Xpert Ultra incluye un estudio que proporcionó datos de dos cohortes; por lo tanto, los clasificamos como dos estudios distintos, Mishra 2019a y Mishra 2019b. Se consideró que la certeza de la evidencia era alta en la mayoría de los estudios.

Anexo 4.2 publicado en la web sobre las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar la TB activa en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar (revisión sistemática actualizada) [en inglés].

PICO 2: En adultos con signos y síntomas de TB pulmonar que buscan atención en centros de salud, ¿se debe usar la prueba Xpert MTB/RIF o la prueba Xpert Ultra como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina?

2.1. ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina en niños, en comparación con el PRM y el PRC?

La búsqueda inicial dio como resultado 835 registros individuales, con una referencia adicional identificada por medio de otras fuentes, lo que arrojó un total de 836 registros, 707 de los cuales fueron excluidos. Inicialmente, se recuperaron los 129 artículos restantes. Tras la revisión de todo el texto, se incluyeron 50 estudios en el metanálisis cuantitativo; 40 de ellos (80%) se llevaron a cabo en países con una carga alta de TB y 10 en países con carga alta de TB y de infección por el VIH. En lo que respecta a la detección de la TB pulmonar, se incluyeron 43 estudios que evaluaron la exactitud diagnóstica de la prueba Xpert MTB/RIF en niños, y 3 que evaluaron tanto la prueba Xpert Ultra como la Xpert MTB/RIF. En 42 estudios se evaluó la TB pulmonar utilizando como patrón de referencia el cultivo, y en un estudio se evaluó la TB pulmonar utilizando únicamente la baciloscopia.

En lo relativo a la calidad metodológica, en lo que respecta a la selección de pacientes, se consideró que el riesgo de sesgo era bajo en la mayoría de los estudios (83%) en los que se evaluó la TB pulmonar. En cuanto a la prueba evaluada, se consideró que el riesgo de sesgo era bajo en todos los estudios. En cuanto al flujo y al desarrollo cronológico, se consideró que el riesgo de sesgo era bajo en la mayoría (88%) de los estudios. En lo que respecta a los patrones de referencia, con respecto al PRM, se consideró que en 47% de los estudios no era claro el riesgo de sesgo, dado que solo se utilizó un cultivo para descartar la TB. En lo relativo al patrón de referencia compuesto, se consideró que todos los estudios tenían un riesgo de sesgo poco claro, debido a la exactitud imperfecta del patrón de referencia compuesto y las diferentes definiciones de este patrón que utilizaron los autores de los estudios primarios. En cuanto a la aplicabilidad, en el ámbito de la selección de los pacientes, se consideró que el 50% de los estudios tenían un riesgo de sesgo alto o poco claro, porque los participantes fueron evaluados exclusivamente cuando estaban hospitalizados en centros de atención terciaria, o porque no estaba claro el ámbito clínico. En lo que respecta a la aplicabilidad de la prueba evaluada, se consideró que el grado de preocupación era bajo con la mayoría de los estudios (72%), debido a la aplicación normalizada de las pruebas evaluadas. Se consideró que el riesgo de sesgo no era claro en 11 estudios en los que se evaluaron las heces como muestra para las pruebas Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra, dada la ausencia de un protocolo normalizado para la preparación de las heces. Se consideró que el grado de preocupación sobre la aplicabilidad del patrón de referencia era bajo en la mayoría de los estudios (93%).

Para generar evidencia sobre la detección de la resistencia a la rifampicina, se incluyeron seis estudios. Los seis estudios (223 participantes) evaluaron únicamente la prueba Xpert MTB/RIF y se realizaron en países con una carga alta de TB y en países con una carga alta de TB-MDR. El 50% de estos estudios tenían un riesgo de sesgo bajo con respecto a la selección de los pacientes, mientras que todos los estudios tenían un riesgo de sesgo bajo en lo relativo al patrón de referencia. En lo que atañe al patrón de referencia, se consideró que el riesgo de sesgo era bajo si se utilizaba un proceso automatizado o si estaba claro que los resultados del patrón de referencia se interpretaban sin tener conocimiento de las pruebas evaluadas. En los seis estudios se plantearon problemas de aplicabilidad relativos a la selección de los pacientes, dado que se hizo exclusivamente en centros hospitalarios o terciarios.

Para el metanálisis, en 23 estudios (6612 participantes) se evaluaron muestras de esputo; en 14 estudios (3468 participantes), muestras gástricas; en cuatro estudios (1125 participantes), muestras nasofaríngeas; y en 11 estudios (1592 participantes), muestras de heces. En

todos estos estudios se evaluó únicamente la prueba Xpert MTB/RIF. En tres estudios (753 participantes) se evaluaron tanto la prueba Xpert MTB/RIF como Xpert Ultra en muestras de esputo congeladas. En un estudio (195 participantes) se evaluaron tanto la prueba Xpert MTB/RIF como Xpert Ultra en muestras nasofaríngeas.

2.2. ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina en niños, en comparación con el PRM y el PRC?

En ningún estudio se evaluó la prueba Xpert Ultra exclusivamente. En tres estudios (753 participantes) se evaluaron tanto la prueba Xpert MTB/RIF como Xpert Ultra en muestras de esputo congeladas. En un estudio (195 participantes) se evaluaron tanto Xpert MTB/RIF como Xpert Ultra en muestras nasofaríngeas.

Anexo 4.4 publicado en la web sobre las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar la TB activa en niños (revisión sistemática actualizada) [en inglés].

PICO 3: En adultos con signos y síntomas de TB extrapulmonar que buscan atención en centros de salud, ¿se debe usar la prueba Xpert MTB/RIF o la prueba Xpert Ultra como prueba inicial para el diagnóstico de la TB extrapulmonar y de la resistencia a la rifampicina?

3.1 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB extrapulmonar y la resistencia a la rifampicina en adultos, en comparación con el PRM y el PRC?

Existen dificultades para obtener muestras extrapulmonares tanto en niños como en adultos, así como limitaciones técnicas de los métodos bacteriológicos convencionales para ayudar al diagnóstico. Así pues, para evaluar el desempeño de las nuevas tecnologías de diagnóstico en la TB extrapulmonar se suelen utilizar diversas muestras no pulmonares y PRC.

Para detectar la TB extrapulmonar, se incluyeron 65 estudios. En un total de 63 estudios (13 144 participantes) se evaluó la prueba Xpert MTB/RIF, incluidos cinco estudios en los que se evaluaron tanto Xpert MTB/RIF como Xpert Ultra. En los estudios incluidos se evaluó la prueba Xpert MTB/RIF en muestras de LCR, aspirado ganglionar, biopsia ganglionar, líquido pleural, orina, líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido pericárdico y sangre.

Del total de 65 estudios, 39 (60%) se realizaron en países con una carga alta de TB y 41 (63%) en países con una carga alta de TB e infección por el VIH. Se consideró que el riesgo de sesgo era bajo en lo relativo a la selección de los pacientes, la prueba evaluada, el flujo y el desarrollo cronológico, y que era alta o poco clara con respecto a los patrones de referencia, dado que en muchos estudios se descontaminaron muestras estériles antes de la inoculación del cultivo. En cuanto a la aplicabilidad, y a la selección de los pacientes, se expresó una preocupación alta o poco clara respecto a la mayoría de los estudios, porque o bien se evaluaba a los participantes exclusivamente como pacientes hospitalizados en centros de atención terciaria, o bien los entornos clínicos no estaban claros.

Anexo 4.3 publicado en la web sobre las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar la TB activa en adultos con signos y síntomas de TB extrapulmonar (revisión sistemática actualizada) [en inglés].

3.2 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB extrapulmonar y de la resistencia a la rifampicina en adultos, en comparación con el PRM y el PRC?

En seis estudios (507 participantes) se evaluó la prueba Xpert Ultra para la detección de la TB extrapulmonar. En los estudios incluidos se evaluó la prueba en muestras de LCR, biopsia ganglionar, líquido pleural, orina y líquido sinovial. Se manifestó una preocupación seria por el carácter indirecto de la evidencia; dicha preocupación se refería a la aplicabilidad (es decir, la evidencia se generó en centros médicos de referencia terciarios) y a la imprecisión de la evidencia, que se relacionó sobre todo con el número bajo de participantes incluidos en los estudios. Se consideró que la certeza de la evidencia era entre baja y muy baja.

Anexo 4.3 publicado en la web sobre las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar la TB activa en adultos con signos y síntomas de TB extrapulmonar (revisión sistemática actualizada) [en inglés].

PICO 4: En niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar y resistencia a la rifampicina que buscan atención en centros de salud, ¿se debe usar la prueba Xpert MTB/RIF o la prueba Xpert Ultra como prueba inicial para el diagnóstico de la TB extrapulmonar y la resistencia a la rifampicina?

4.1 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB extrapulmonar y la resistencia a la rifampicina en niños, en comparación con el PRM y el PRC?

4.2 ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB extrapulmonar y la resistencia a la rifampicina en niños, en comparación con el PRM y el PRC?

Para evaluar la detección de la TB extrapulmonar, se incluyeron estudios en los que se evaluó la exactitud diagnóstica de la prueba Xpert MTB/RIF en niños con signos o síntomas de TB ganglionar o meningitis tuberculosa.

Para el diagnóstico de la TB ganglionar, en seis estudios (210 participantes) se evaluó la prueba Xpert MTB/RIF en comparación con el PRM (baciloscopia o cultivo de muestras de ganglios linfáticos). En dos estudios (105 participantes) se evaluó Xpert MTB/RIF en comparación con un PRC para la TB ganglionar. En cuanto a la meningitis tuberculosa, en seis estudios (241 participantes) se evaluó la prueba Xpert MTB/RIF en comparación con el cultivo del LCR. Además, en dos estudios (155 participantes) se evaluó la prueba Xpert MTB/RIF en comparación con un PRC que incluía un diagnóstico clínico de la meningitis tuberculosa. Se consideró que la certeza de la evidencia era muy baja para la sensibilidad y baja para la especificidad de la detección de la meningitis tuberculosa y la TB ganglionar.

No se encontraron estudios en los que se hubiera evaluado la exactitud de la prueba Xpert Ultra para detectar la tuberculosis ganglionar o la meningitis tuberculosa.

Anexo 4.4 publicado en la web sobre las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar la TB activa en niños (revisión sistemática actualizada) [en inglés].

PICO 5: En personas con signos y síntomas de TB pulmonar que buscan atención en centros de salud, ¿las pruebas Xpert (Ultra) repetidas en muestras posteriores como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar y la resistencia a la rifampicina aumentan la sensibilidad y la especificidad en comparación con una sola prueba inicial?

5.1 ¿Prueba Xpert Ultra repetida para diagnosticar la TB pulmonar en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar que tengan un resultado que detectan una traza en la prueba Xpert Ultra inicial, en comparación con el PRM?

En lo que respecta a los adultos con resultados en los que se detecta una traza en la prueba Xpert Ultra inicial, se encontraron tres estudios: Mishra 2019a (4 participantes), Piersimoni 2019 (4 participantes) y Dorman 2018 (42 participantes) (véase en el anexo 1 publicado en la web [en inglés] información detallada sobre los estudios incluidos). En Piersimoni 2019 se analizó nuevamente la misma muestra inicial, mientras que en Dorman 2018 se analizó nuevamente una muestra de esputo diferente, recogida por separado. En Mishra 2019a se repitió la prueba únicamente en el caso de los participantes con resultados discrepantes (es decir, un resultado que detecta una traza en la prueba Xpert Ultra y un resultado negativo en el cultivo) y se analizaron nuevamente nuevas muestras obtenidas tras una mediana de 444 días (intervalo: 245-526 días) después de la prueba inicial. Debido a la escasez de datos, no se realizó un metanálisis. La clasificación de la evidencia se disminuyó un nivel por la incongruencia y dos niveles por la imprecisión. Se manifestó una preocupación seria por la incongruencia y una preocupación muy seria por la imprecisión. Se consideró que la certeza de la evidencia era muy baja tanto para la sensibilidad como para la especificidad.

Anexo 4.2 publicado en la web sobre las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar la TB activa en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar (revisión sistemática actualizada) [en inglés].

5.2. ¿Más de una prueba Xpert MTB/RIF frente a una sola prueba Xpert MTB/RIF para diagnosticar la TB pulmonar en niños con signos y síntomas de TB pulmonar, en comparación con el PRM?

En el caso de los niños, se incluyeron cinco estudios (2119 participantes) en los que se evaluó la exactitud diagnóstica de la realización de varias pruebas Xpert MTB/RIF en comparación con una sola prueba. Se manifestó una preocupación seria por el carácter indirecto, ya que se incluyó a pacientes hospitalizados en entornos de atención terciaria lo que podría dar lugar a la inclusión de niños con TB más avanzada. Además, se manifestó una preocupación seria por la imprecisión, relacionada con el número bajo de niños con TB pulmonar que contribuyeron a este análisis de la sensibilidad observada. En general, se consideró que la certeza de la evidencia era muy baja con respecto a la sensibilidad y moderada con respecto a la especificidad.

Anexo 4.4 publicado en la web sobre las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar la TB activa en niños (revisión sistemática actualizada) [en inglés].

5.3 ¿Más de una prueba Xpert Ultra frente a una sola prueba Xpert Ultra para diagnosticar la TB pulmonar en niños con signos y síntomas de TB pulmonar, en comparación con el PRM?

En el caso de los niños, se incluyó un estudio (163 participantes) en el que se evaluó la exactitud diagnóstica de la realización de varias pruebas Xpert Ultra en esputo en comparación con una sola prueba. Se consideró que la certeza de la evidencia era muy baja en el caso de la sensibilidad y baja en el caso de la especificidad, debido a la preocupación seria por su carácter indirecto e imprecisión. Además, se incluyó un estudio (130 participantes) en el que se evaluó la exactitud diagnóstica de la realización de varias pruebas Xpert Ultra en muestras de aspirado nasofaríngeo en comparación con una sola prueba. En general, se consideró

que la certeza de la evidencia era muy baja para la sensibilidad y la especificidad, debido a la preocupación muy seria por su carácter indirecto e imprecisión.

Anexo 4.4 publicado en la web sobre las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar la tuberculosis activa en niños (revisión sistemática actualizada) [en inglés].

PICO 6: En adultos con signos y síntomas de TB o con alteraciones pulmonares indicativas de una TB pulmonar en la radiografía de tórax o con ambas cosas, ¿se debe usar solo la prueba Xpert MTB/RIF o la prueba Xpert Ultra para definir un caso de TB activa (10)?

El objetivo de la revisión era evaluar la exactitud de las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB pulmonar en adultos (≥ 15 años) en la población general. Se incluyeron datos de estudios transversales de prevalencia de la TB activa, cuatro representativos a nivel nacional y dos a nivel subnacional. En estos estudios se utilizaron muestras de esputo con las que se evaluaron las pruebas Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra en comparación con el patrón de referencia del cultivo para el diagnóstico de la TB. Para evaluar la detección de la TB, se analizaron las pruebas evaluadas en adultos (≥ 15 años) con alteraciones en la radiografía de tórax o con síntomas indicativos de una TB pulmonar, o con ambas cosas. En lo que respecta a la detección de la TB pulmonar, se encontró un total de 6 estudios .

6.1 Xpert MTB/RIF para diagnosticar la TB pulmonar en adultos de la población general que tengan signos y síntomas de TB o alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax o ambas cosas, en comparación con el PRM.

En el análisis se informaron los resultados de 4 estudios, con 49 556 participantes. La evaluación de la calidad de la evidencia reveló serias deficiencias.

Carácter indirecto: La población de estos estudios de prevalencia difirió de la población general en lo que respecta a las pruebas previas (por ejemplo, el tamizaje de los síntomas se limitó a la tos durante 14 días o más) y a la disponibilidad de los resultados tanto del tamizaje de los síntomas como de la radiografía de tórax en la mayoría de los participantes incluidos en los estudios. La clasificación de la evidencia se bajó un nivel por el carácter indirecto.

Incongruencia: La estimación de la sensibilidad en el caso de Bangladesh fue del 84%, valor superior a las estimaciones de la sensibilidad en los otros tres países (intervalo: 68-69%). La menor prevalencia de la infección por el VIH en Bangladesh podría explicar solo en parte la incongruencia. La clasificación de la evidencia se bajó un nivel por la incongruencia.

En general, se consideró que la certeza de la evidencia era baja con respecto a la sensibilidad y moderada con respecto a la especificidad.

6.2 Xpert Ultra para diagnosticar la TB pulmonar en adultos de la población general que tengan signos y síntomas de TB o alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax, o ambas cosas, en comparación con el PRM.

En el análisis se informaron los resultados de cuatro estudios, con 11 488 participantes. Los países incluidos fueron en Myanmar, Sudáfrica (proyecto TREATS) y Zambia (proyecto TREATS). La prevalencia media de la TB en esos países era de 2,8% (intervalo: 1,6-6,7%).

Carácter indirecto: La población de estos estudios de prevalencia difirió de la población general en lo que respecta a las pruebas previas (por ejemplo, el tamizaje de los síntomas se limitó a la tos durante 14 días o más) y a la disponibilidad de los resultados tanto del tamizaje de los síntomas como de la radiografía de tórax en la mayoría de los participantes incluidos. La clasificación de la evidencia se bajó un nivel por el carácter indirecto.

Imprecisión: Hubo relativamente pocos participantes que contribuyeron a este análisis, y el intervalo de confianza (IC) de 95% fue amplio. El IC de 95% en torno a los positivos verdaderos y los negativos falsos puede llevar a diferentes decisiones, dependiendo de los límites que se asuman. La clasificación de la evidencia se bajó un nivel por la imprecisión. En general, se consideró que la certeza de la evidencia era baja en el caso de la sensibilidad y moderada en el caso de la especificidad.

6.3 Dos pruebas Xpert Ultra en comparación con una prueba Xpert Ultra para diagnosticar la TB pulmonar en adultos de la población general que tengan signos y síntomas de TB o alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax, o ambas cosas, en comparación con el PRM.

En el análisis se informó los resultados de tres estudios, con 5080 participantes. Se manifestó una preocupación seria por el carácter indirecto de la evidencia disponible. Ello se debió a que la mayoría de los datos procedían de Myanmar y que los resultados podrían no ser aplicables a otros entornos. Además, se manifestó una preocupación muy seria respecto a la imprecisión, ya que el análisis se basaba solo en datos de un pequeño número de personas. Los IC de 95% en el caso de dos pruebas Xpert Ultra y una prueba Xpert Ultra fueron amplios. En general, se consideró que la certeza de la evidencia era muy baja en el caso de la sensibilidad y moderada en el caso de la especificidad.

PICO 7: En personas con signos y síntomas de TB pulmonar que buscan atención en centros de salud, ¿se debe usar Truenat MTB, MTB Plus o MTB RIF Dx de Molbio como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina?

7.1 ¿Qué exactitud tiene la prueba Truenat MTB en el diagnóstico de la TB pulmonar en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar, en comparación con el PRM?

La evidencia relativa al uso de las pruebas Truenat MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx para diagnosticar la TB pulmonar y la resistencia a la rifampicina en adultos se generó en un estudio de evaluación clínica prospectivo y multicéntrico realizado por FIND. El estudio se llevó a cabo en 19 centros clínicos (cada uno con un centro de microscopia adjunto) y siete laboratorios de referencia, en cuatro países. El objetivo era determinar la exactitud diagnóstica de las pruebas Truenat cuando se realizan en los entornos de uso previstos (es decir, centros de microscopia), en relación con la confirmación microbiológica (cultivo) como patrón de referencia. Como parte de esta evaluación, en los laboratorios de referencia se comparó también el desempeño de las pruebas Truenat con el de Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra, utilizando las mismas muestras para evaluar las pruebas. Todos los centros realizaron la prueba Xpert MTB/RIF, excepto algunos de Perú que utilizaron Xpert Ultra. En el análisis de la prueba Truenat MTB se informaron los resultados de 1336 participantes. Se expresó una preocupación seria por la imprecisión y la incongruencia de la evidencia en relación con la sensibilidad. En general, se consideró que la certeza de la evidencia era baja en cuanto a la sensibilidad, pero alta en cuanto a la especificidad.

7.2 ¿Qué exactitud tiene la prueba Truenat MTB Plus en el diagnóstico de la TB pulmonar en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar, en comparación con el PRM?

El análisis de la prueba Truenat MTB Plus informó los resultados de 1336 participantes. Se manifestó una preocupación seria respecto a la imprecisión y la sensibilidad, relacionada con el pequeño número de participantes que contribuyeron al análisis. En general, se consideró que la certeza de la evidencia era baja para la sensibilidad y alta para la especificidad.

7.3 ¿Qué exactitud tiene la prueba Truenat MTB RIF Dx en el diagnóstico de la resistencia a la rifampicina en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar, en comparación con el PRM?

En el análisis de la prueba Truenat MTB RIF Dx se informaron los resultados de 186 participantes. En lo que respecta a la sensibilidad, había una preocupación seria por el carácter indirecto (India y Perú contribuyeron con la mayoría de los datos para la determinación de la resistencia a la rifampicina) y la incongruencia (estimaciones de la sensibilidad variables: 100% para Perú, basada en 7 muestras resistentes a la rifampicina; 100% para Etiopía, basada en una muestra resistente a la rifampicina; 100% para Papua Nueva Guinea, basada en una muestra resistente a la rifampicina; y 81% para India, basada en 42 muestras resistentes a la rifampicina). Es posible que estos resultados no sean aplicables a otros entornos. Además, se manifestó una preocupación muy seria respecto a la imprecisión, dado el número bajo de participantes que contribuyeron a este análisis. En general, se consideró que la certeza de la evidencia era muy baja en el caso de la especificidad. Se manifestó una preocupación muy seria por el carácter indirecto en el caso de la especificidad, en relación con el número bajo de casos con resistencia a la rifampicina y con el hecho de que la mayoría de ellos procedieran de India y Perú.

Anexo 4.5 publicado en la web sobre la exactitud de las pruebas Truenat de Molbio en el diagnóstico de la TB y la resistencia a la rifampicina en el entorno de uso previsto [en inglés].

1.4 Desempeño de los ensayos moleculares

Cuadro 1.1 PICO 1.1: ¿Qué impacto tiene la prueba Xpert MTB/RIF sobre los resultados importantes para los pacientes (curación, mortalidad, tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento)?

| Resultado importante para el paciente | Estudios/Diseño | Certeza de la evidencia | Pacientes con el resultado de interés/Todos los pacientes | | Efecto | |
|------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|----------|-------------------|
| | | | Xpert MTB/RIF | Baciloscopia | Relativo | Absoluto |
| Mortalidad | 5/RT | Moderada | 248/5265 (4,7%) | 292/5144 (5,7%) | RR 0,88 | 7 menos por 1000 |
| Curación | 2/RT | Alta | 1786/2500 (71,4%) | 1443/2080 (69,4%) | OR 1,09 | 18 más por 1000 |
| Pérdida durante el seguimiento antes del tratamiento | 3/RT | Moderada | 81/642 (12,6%) | 95/523 (18,2%) | RR 0,59 | 74 menos por 1000 |
| Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico | 2/RT | Alta | 956 | 968 (10%) | HR 1,05 | 5 más por 1000 |
| Tratamiento | 4/RT | Moderada | 4055 | 4153 (10%) | HR 1,00 | 0 menos por 1000 |
| Mortalidad en personas con infección por el VIH | 2/RT | Moderada | 66/1211 (5,5%) | 75/1055 (7,1%) | RR 0,76 | 17 menos por 1000 |

EA: estudio aleatorizado; HR: razón de riesgo (por su sigla en inglés); OR: razón de probabilidades (por su sigla en inglés); PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; RR: riesgo relativo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 1.2 PICO 1.2: ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB pulmonar en adultos, en comparación con el PRM?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2,5% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 30% |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Adultos, TBP, PRM | Sens: 0,85 | 70 (10 409) | Alta | PV: 21 / NF: 4 | PV: 85 / NF: 15 | PV: 255 / NF: 45 |
| | Esp: 0,98 | 70 (26 828) | Alta | NV: 965 / PF: 10 | NV: 891 / PF: 9 | NV: 693 / PF: 7 |
| Adultos, TBP, BK-, PRM | Sens: 0,67 | 45 (2315) | Alta | PV: 17 / NF: 8 | PV: 67 / NF: 33 | PV: 201 / NF: 99 |
| | Esp: 0,98 | 45 (16 647) | Alta | NV: 956 / PF: 19 | NV: 882 / PF: 18 | NV: 686 / PF: 14 |
| Adultos, TBP, VIH+, PRM | Sens: 0,81 | 14 (1159) | Alta | PV: 20 / NF: 5 | PV: 81 / NF: 19 | PV: 243 / NF: 57 |
| | Esp: 0,98 | 14 (3505) | Alta | NV: 956 / PF: 19 | NV: 882 / PF: 18 | NV: 686 / PF: 14 |
| Adultos, TBP, TB anterior, PRM | Sens: 0,86 | 14 (2197) | Baja | PV: 22 / NF: 3 | PV: 86 / NF: 14 | PV: 258 / NF: 42 |
| | Esp: 0,95 | 14 (2998) | Moderada | NV: 924 / PF: 51 | NV: 853 / PF: 47 | NV: 664 / PF: 36 |

BK-: baciloscopia de esputo negativa; Esp.: especificidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PV: positivo verdadero; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis; TBP: tuberculosis pulmonar; VIH+: positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 1.3 PICO 1.2: ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la resistencia de la rifampicina en adultos con TB pulmonar, en comparación con el PRM?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 15% |
|---------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Adultos TBP, TB RR | Sens: 0,96 | 48 (1775) | Alta | PV: 19 / NF: 1 | TP: 96 / NF: 4 | TP: 144 / NF: 6 |
| | Esp: 0,98 | 48 (6245) | Alta | NV: 960 / PF: 20 | TN: 882 / PF: 18 | TN: 833 / PF: 17 |

Esp.: especificidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PV: positivo verdadero; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis; TB RR: tuberculosis resistente a la rifampicina; TBP: tuberculosis pulmonar.

Cuadro 1.4 PICO 1.3: ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB pulmonar, en comparación con el PRM?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2,5% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 30% |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Adultos, TBP, PRM | Sens: 0.90 | 6 (960) | Alta | PV: 22 / NF: 3 | PV: 90 / NF: 10 | PV: 269 / NF: 31 |
| | Esp: 0.96 | 6 (1694) | Alta | NV: 932 / PF: 43 | NV: 860 / PF: 40 | NV: 669 / PF: 31 |
| Adultos, TBP, BK-, PRM | Sens: 0.77 | 6 (378) | Alta | PV: 19 / NF: 6 | PV: 77 / NF: 23 | PV: 231 / NF: 69 |
| | Esp: 0.96 | 6 (1671) | Alta | NV: 932 / PF: 43 | NV: 860 / PF: 40 | NV: 669 / PF: 31 |
| Adultos, TBP, VIH+, PRM | Sens: 0.88 | 2 (149) | Baja | PV: 22 / NF: 3 | PV: 88 / NF: 12 | PV: 265 / NF: 35 |
| | Esp: 0.95 | 2 (430) | Alta | NV: 923 / PF: 52 | NV: 852 / PF: 48 | NV: 663 / PF: 37 |
| Adultos, TBP, TB anterior, PRM | Sens: 0.84 | 4 (127) | Baja | PV: 21 / NF: 4 | PV: 84 / NF: 16 | PV: 251 / NF: 49 |
| | Esp: 0.86 | 4 (475) | Baja | NV: 842 / PF: 133 | NV: 778 / PF: 122 | NV: 605 / PF: 95 |

BK-: baciloscopia de esputo negativa; Esp.: especificidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PV: positivo verdadero; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis; TBP: tuberculosis pulmonar; VIH+: positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 1.5 PICO 1.3: ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la resistencia de la rifampicina en adultos con TB pulmonar, en comparación con el PRM?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 15% |
|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Adultos TBP, TB RR | Sens: 0.94 | 5 (240) | Alta | PV: 19 / NF: 1 | PV: 94 / NF: 6 | PV: 141 / NF: 9 |
| | Esp: 0.99 | 5 (690) | Alta | NV: 970 / PF: 10 | NV: 891 / PF: 9 | NV: 842 / PF: 8 |

Esp.: especificidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PV: positivo verdadero; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis; TB RR: tuberculosis resistente a la rifampicina; TBP: tuberculosis pulmonar.

Cuadro 1.6 PICO 2.1: ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB pulmonar en niños, en comparación con el PRM y el PRC?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 1% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 20% |
|-------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Niños, esputo, PRM | Sens: 0,65 | 23 (493) | Moderada | PV: 6 / FN: 4 | PV: 65 / FN: 35 | PV: 129 / FN: 71 |
| | Esp: 0,99 | 23 (6119) | Moderada | NV: 980 / FP: 10 | NV: 891 / FP: 9 | NV: 792 / FP: 8 |
| Niños, esputo, PRC | Sens: 0,20 | 16 (1541) | Baja | PV: 2 / FN: 8 | PV: 20 / FN: 80 | PV: 40 / FN: 160 |
| | Esp: 1,00 | 16 (2838) | Moderada | NV: 990 / FP: 0 | NV: 900 / FP: 0 | NV: 800 / FP: 0 |
| Niños, BK⁻, esputo, PRM | Sens: 0,59 | 12 (184) | Baja | PV: 6 / FN: 4 | PV: 59 / FN: 41 | PV: 118 / FN: 82 |
| | Esp: 0,99 | 12 (2934) | Moderada | NV: 980 / FP: 10 | NV: 891 / FP: 9 | NV: 792 / FP: 8 |
| Niños VIH⁺, esputo, PRM | Sens: 0,72 | 10 (88) | Baja | PV: 7 / FN: 3 | PV: 72 / FN: 28 | PV: 144 / FN: 56 |
| | Esp: 0,99 | 10 (554) | Moderada | NV: 980 / FP: 10 | NV: 891 / FP: 9 | NV: 792 / FP: 8 |
| Niños, AG, PRM | Sens: 0,73 | 14 (272) | Muy baja | PV: 7 / FN: 3 | PV: 73 / FN: 27 | PV: 146 / FN: 54 |
| | Esp: 0,98 | 14 (3311) | Baja | NV: 971 / FP: 19 | NV: 883 / FP: 17 | NV: 785 / FP: 15 |
| Niños, AG, PRC | Sens: 0,32 | 6 (461) | Muy baja | PV: 3 / FN: 7 | PV: 32 / FN: 68 | PV: 64 / FN: 136 |
| | Esp: 0,99 | 6 (472) | Moderada | NV: 980 / FP: 10 | NV: 891 / FP: 9 | NV: 792 / FP: 8 |
| Niños VIH⁺, AG, PRM | Sens: 0,73 | 3 (50) | Baja | PV: 7 / FN: 3 | PV: 73 / FN: 27 | PV: 146 / FN: 54 |
| | Esp: 0,99 | 3 (584) | Moderada | NV: 980 / FP: 10 | NV: 891 / FP: 9 | NV: 792 / FP: 8 |
| Niños, ANF, PRM | Sens: 0,46 | 4 (144) | Moderada | PV: 5 / FN: 5 | PV: 46 / FN: 54 | PV: 92 / FN: 108 |
| | Esp: 1,00 | 4 (981) | Alta | NV: 990 / FP: 0 | NV: 900 / FP: 0 | NV: 800 / FP: 0 |

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 1% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 20% |
|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Niños, heces, PRM | Sens: 0,61 | 11 (174) | Baja | PV: 6 / FN: 4 | PV: 62 / FN: 38 | PV: 123 / FN: 77 |
| | Esp: 0,98 | 11 (1418) | Moderada | NV: 975 / FP: 15 | NV: 887 / FP: 13 | NV: 788 / FP: 12 |
| Niños, heces, PRC | Sens: 0,16 | 10 (879) | Baja | PV: 2 / FN: 8 | PV: 16 / FN: 84 | PV: 32 / FN: 168 |
| | Esp: 0,99 | 10 (860) | Moderada | NV: 980 / FP: 10 | NV: 891 / FP: 9 | NV: 792 / FP: 8 |
| Niños VIH+, heces, PRM | Sens: 0,70 | 4 (53) | Baja | PV: 7 / FN: 3 | PV: 70 / FN: 30 | PV: 140 / FN: 60 |
| | Esp: 0,98 | 4 (473) | Alta | NV: 970 / FP: 20 | NV: 882 / FP: 18 | NV: 784 / FP: 16 |

AG: aspirado gástrico; ANF: aspirado nasofaríngeo; Esp.: especificidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PV: positivo verdadero; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis pulmonar; VIH+: positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 1.7 PICO 2.1: ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la resistencia de la resistencia a la rifampicina en niños, en comparación con el PRM?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 15% |
|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Niños, esputo, RR, PRM | Sens: 0,90 | 6 (20) | Muy baja | PV: 18 / FN: 2 | PV: 90 / FN: 10 | PV: 135 / FN: 15 |
| | Esp: 0,98 | 6 (203) | Moderada | NV: 960 / FP: 20 | NV: 882 / FP: 18 | NV: 833 / FP: 17 |

Esp.: especificidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PV: positivo verdadero; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; RR: resistencia a la rifampicina; Sens.: sensibilidad.

Cuadro 1.8 PICO 2.2: ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB pulmonar en niños, en comparación con el PRM y el PRC?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 1% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 20% |
|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Niños, esputo, PRM | Sens: 0,73 | 3 (136) | Baja | PV: 7 / NF: 3 | PV: 73 / NF: 27 | PV: 146 / NF: 54 |
| | Esp: 0,97 | 3 (551) | Alta | NV: 960 / PF: 30 | NV: 873 / PF: 27 | NV: 776 / PF: 24 |
| | Sens: 0,24 | 3 (498) | Baja | PV: 2 / NF: 8 | PV: 24 / NF: 76 | PV: 48 / NF: 152 |
| Niños, esputo, PRC | Esp: 0,97 | 3 (255) | Baja | NV: 965 / PF: 25 | NV: 878 / PF: 22 | NV: 780 / PF: 20 |
| | Sens: 0,46 | 1 (35) | Muy baja | PV: 5 / NF: 5 | PV: 46 / NF: 54 | PV: 92 / NF: 108 |
| | Esp: 0,98 | 1 (160) | Baja | NV: 970 / PF: 20 | NV: 882 / PF: 18 | NV: 784 / PF: 16 |

ANF: aspirado nasofaríngeo; Esp.: especificidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PV: positivo verdadero; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRC: patrón de referencia compuesto; PRM: patrón de referencia microbiológico; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis.

Cuadro 1.9 PICO 3.1: ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB extrapulmonar en adultos, en comparación con el PRM y el PRC?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2,5% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 20% |
|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Adultos, LCR, PRM | Sens: 0,70 | 28 (521) | Moderada | PV: 18 / NF: 7 | PV: 70 / NF: 30 | PV: 141 / NF: 59 |
| | Esp: 0,97 | 28 (2582) | Alta | NV: 944 / PF: 31 | NV: 871 / PF: 29 | NV: 774 / PF: 26 |
| | Sens: 0,41 | 12 (774) | Baja | PV: 10 / NF: 15 | PV: 41 / NF: 59 | PV: 81 / NF: 119 |
| Adultos, LCR, PRC | Esp: 0,99 | 12 (1123) | Moderada | NV: 970 / PF: 5 | NV: 896 / PF: 4 | NV: 796 / PF: 4 |
| | Sens: 0,89 | 14 (627) | Moderada | PV: 22 / NF: 3 | PV: 89 / NF: 11 | PV: 177 / NF: 23 |
| | Esp: 0,86 | 14 (961) | Muy baja | NV: 839 / PF: 136 | NV: 774 / PF: 126 | NV: 688 / PF: 112 |

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2,5% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 20% |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Adultos, AGL, PRC | Sens: 0,81 | 4 (377) | Baja | PV: 20 / NF: 5 | PV: 81 / NF: 19 | PV: 162 / NF: 38 |
| | Esp: 0,96 | 4 (302) | Baja | NV: 935 / PF: 40 | NV: 863 / PF: 37 | NV: 767 / PF: 33 |
| Adultos, BGL, PRM | Sens: 0,82 | 11 (220) | Baja | PV: 21 / NF: 4 | PV: 82 / NF: 18 | PV: 164 / NF: 36 |
| | Esp: 0,79 | 11 (566) | Muy baja | NV: 773 / PF: 202 | NV: 714 / PF: 186 | NV: 634 / PF: 166 |
| Adultos, líquido pleural, PRM | Sens: 0,50 | 24 (589) | Muy baja | PV: 12 / NF: 13 | PV: 50 / NF: 50 | PV: 99 / NF: 101 |
| | Esp: 0,99 | 24 (2337) | Alta | NV: 962 / PF: 13 | NV: 888 / PF: 12 | NV: 790 / PF: 10 |
| Adultos, líquido pleural, PRC | Sens: 0,19 | 10 (616) | Moderada | PV: 5 / NF: 20 | PV: 19 / NF: 81 | PV: 39 / NF: 161 |
| | Esp: 0,99 | 10 (408) | Alta | NV: 964 / PF: 11 | NV: 890 / PF: 10 | NV: 791 / PF: 9 |
| Adultos, líquido peritoneal, PRM | Sens: 0,59 | 13 (94) | Baja | PV: 15 / NF: 10 | PV: 59 / NF: 41 | PV: 118 / NF: 82 |
| | Esp: 0,97 | 13 (486) | Alta | NV: 949 / PF: 26 | NV: 876 / PF: 24 | NV: 778 / PF: 22 |
| Adultos, líquido pericárdico, PRM | Sens: 0,60 | 5 (57) | Muy baja | PV: 15 / NF: 10 | PV: 60 / NF: 40 | PV: 121 / NF: 79 |
| | Esp: 0,88 | 5 (124) | Baja | NV: 856 / PF: 119 | NV: 790 / PF: 110 | NV: 702 / PF: 98 |
| Adultos, líquido pericárdico, PRC | Sens: 0,66 | 2 (60) | Muy baja | PV: 16 / NF: 9 | PV: 66 / NF: 34 | PV: 132 / NF: 68 |
| | Esp: 0,96 | 2 (17) | Muy baja | NV: 936 / PF: 39 | NV: 864 / PF: 36 | NV: 768 / PF: 32 |
| Adultos, orina, PRM | Sens: 0,85 | 9 (72) | Baja | PV: 21 / NF: 4 | PV: 85 / NF: 15 | PV: 169 / NF: 31 |
| | Esp: 0,97 | 9 (871) | Moderada | NV: 949 / PF: 26 | NV: 876 / PF: 24 | NV: 778 / PF: 22 |
| Adultos, líquido sinovial, PRM | Sens: 0,97 | 6 (110) | Moderada | PV: 24 / NF: 1 | PV: 97 / NF: 3 | PV: 194 / NF: 6 |
| | Esp: 0,94 | 6 (361) | Muy baja | NV: 914 / PF: 61 | NV: 843 / PF: 57 | NV: 750 / PF: 50 |
| Adultos, líquido sinovial, PRC | Sens: 0,88 | 2 (161) | Baja | PV: 22 / NF: 3 | PV: 88 / NF: 12 | PV: 177 / NF: 23 |
| | Esp: 0,98 | 2 (44) | Muy baja | NV: 955 / PF: 20 | NV: 881 / PF: 19 | NV: 783 / PF: 17 |
| Adultos VIH+, sangre, PRM | Sens: 0,56 | 1 (9) | Muy baja | PV: 14 / NF: 11 | PV: 56 / NF: 44 | PV: 112 / NF: 88 |
| | Esp: 0,94 | 1 (65) | Muy baja | NV: 917 / PF: 58 | NV: 846 / PF: 54 | NV: 752 / PF: 48 |

AGL: aspirado de ganglio linfático; BGL: biopsia de ganglio linfático; Esp.: especificidad; LCR: líquido cefalorraquídeo; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRC: patrón de referencia compuesto; PRM: patrón de referencia microbiológico; PV: positivo verdadero; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis; VIH+: positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 1.10 PICO 3.1: ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la resistencia de la rifampicina a la rifampicina en adultos con TB extrapulmonar, en comparación con el PRM?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 15% |
|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Adultos, RR, PRM | Sens: 0,96 | 23 (165) | Alta | PV: 19 / NF: 1 | PV: 96 / NF: 4 | PV: 144 / NF: 6 |
| | Esp: 0,99 | 23 (919) | Alta | TN: 969 / PF: 11 | TN: 890 / PF: 10 | TN: 841 / PF: 9 |

Esp.: especificidad; NF: negativo verdadero; PV: positivo falso; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparación y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; PV: positivo verdadero; RR: resistencia a la rifampicina; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis.

Cuadro 1.11 PICO 3.2: ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la TB extrapulmonar en adultos, en comparación con el PRM y el PRC?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2,5% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 20% |
|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Adultos, LCR, PRM | Sens: 0,87 | 4 (40) | Baja | PV: 22 / NF: 3 | PV: 87 / NF: 13 | PV: 174 / NF: 26 |
| | Esp: 0,88 | 4 (143) | Baja | NV: 855 / PF: 120 | NV: 789 / PF: 111 | NV: 702 / PF: 98 |
| Adultos, AGL, PRM | Sens: 0,78 | 1 (9) | Muy baja | PV: 20 / NF: 5 | PV: 78 / NF: 22 | PV: 156 / NF: 44 |
| | Esp: 0,78 | 1 (64) | Muy baja | NV: 761 / PF: 214 | NV: 702 / PF: 198 | NV: 624 / PF: 176 |
| Adultos, AGL, PRC | Sens: 0,70 | 1 (30) | Muy baja | PV: 17 / NF: 8 | PV: 70 / NF: 22 | PV: 156 / NF: 44 |
| | Esp: 1,00 | 1 (43) | Baja | NV: 975 / PF: 0 | NV: 702 / PF: 198 | NV: 624 / PF: 176 |
| Adultos, BGL, PRM | Sens: 0,90–1,00 | 2 (23) | Muy baja | PV: 23–25 / NF: 0–2 | PV: 90–100 / NF: 0–10 | PV: 180–200 / NF: 0–20 |
| | Esp: 0,38–0,87 | 2 (108) | Muy baja | NV: 371–848 / PF: 127–604 | NV: 342–783 / PF: 117–558 | NV: 304–696 / PF: 104–496 |
| Adultos, BGL, PRC | Sens: 0,67 | 1 (22) | Very low | PV: 18 / NF: 7 | PV: 73 / NF: 27 | PV: 146 / NF: 54 |
| | Esp: 0,96 | 1 (57) | Very low | NV: 936 / PF: 39 | NV: 864 / PF: 36 | NV: 768 / PF: 32 |

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2,5% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 20% |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| Adultos, líquido pleural, PRM | Sens: 0,71 | 3 (101) | Muy baja | PV: 18 / FN: 7 | PV: 71 / NF: 29 | PV: 142 / NF: 58 |
| | Esp: 0,71 | 3 (156) | Muy baja | NV: 694 / PF: 281 | NV: 641 / PF: 259 | NV: 570 / PF: 230 |
| Adultos, líquido pleural, PRC | Sens: 0,38–0,61 | 2 (156) | Muy baja | PV: 10–15 / NF: 10–15 | PV: 38–61 / NF: 39–62 | PV: 76–122 / NF: 78–122 |
| | Esp: 0,96–0,99 | 2 (107) | Moderate | NV: 936–965 / PF: 10–39 | NV: 864–891 / PF: 9–36 | NV: 768–792 / PF: 8–32 |
| Adultos, líquido sinovial, PRM | Sens: 0,96 | 1 (52) | Muy baja | PV: 24 / FN: 1 | PV: 96 / NF: 4 | PV: 192 / NF: 8 |
| | Esp: 0,97 | 1 (34) | Muy baja | NV: 946 / PF: 29 | NV: 873 / PF: 27 | NV: 776 / PF: 24 |
| Adultos, líquido sinovial, PRC | Sens: 0,96 | 1 (111) | Baja | PV: 24 / FN: 1 | PV: 96 / NF: 4 | PV: 192 / NF: 8 |
| | Esp: 0,97 | 1 (34) | Muy baja | NV: 946 / PF: 29 | NV: 873 / PF: 27 | NV: 776 / PF: 24 |
| Adultos, orina, PRM | Sens: 1,00 | 1 (12) | Muy baja | PV: 25 / FN: 0 | PV: 100 / NF: 0 | PV: 200 / NF: 0 |
| | Esp: 1,00 | 1 (12) | Muy baja | NV: 975 / PF: 0 | NV: 900 / PF: 0 | NV: 800 / PF: 0 |

AGL: aspirado de ganglio linfático; BGL: biopsia de ganglio linfático; Esp.: especificidad; LCR: líquido cefalorraquídeo; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRC: patrón de referencia microbiológico; PV: positivo verdadero; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis.

Cuadro 1.12 PICO 3.2: ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert Ultra en el diagnóstico de la resistencia de la rifampicina en adultos con TB extrapulmonar, en comparación con el PRM y el PRC?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 20% |
|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Adultos, RR, PRM | Sens: 0,97 | 3 (19) | Baja | PV: 19 / FN: 1 | PV: 97 / NF: 3 | PV: 145 / NF: 5 |
| | Esp: 0,99 | 3 (84) | Moderada | NV: 968 / PF: 12 | NV: 889 / PF: 11 | NV: 840 / PF: 10 |

Esp.: especificidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRC: patrón de referencia compuesto; PRM: patrón de referencia microbiológico; PV: positivo verdadero; RR: resistencia a la rifampicina; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis.

Cuadro 1.13 PICO 4.1: ¿Qué exactitud tiene la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB extrapulmonar en niños, en comparación con el PRM?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 1% | Prevalencia de 5% | Prevalencia de 10% |
|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Niños, LCR, PRM | Sens: 0,54 | 6 (28) | Muy baja | PV: 5 / NF: 5 | PV: 27 / NF: 23 | PV: 54 / NF: 46 |
| | Esp: 0,94 | 6 (213) | Baja | NV: 929 / PF: 61 | NV: 891 / PF: 59 | NV: 844 / PF: 56 |

LCR: líquido cefalorraquídeo; NF: negativo falso; PRM: patrón de referencia microbiológico; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; Sens.: sensibilidad; Esp.: especificidad; TB: tuberculosis; NV: negativo verdadero; PV: positivo verdadero.

Cuadro 1.14 PICO 5.1: Prueba Xpert Ultra repetida para diagnosticar la TB pulmonar en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar que tengan un resultado que detecte una traza en la prueba Xpert Ultra inicial, en comparación con el PRM

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2,5% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 30% |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Xpert Ultra repetida en adultos con resultados iniciales que detectan una traza, en comparación con el PRM? | Sens: 0,69–1,00 | 3 (15) | Muy baja | PV: 17–25 / NF: 0–8 | PV: 69–100 / NF: 0–31 | PV: 207–300 / NF: 0–93 |
| | Esp: 0,47–1,00 | 3 (25) | Muy baja | NV: 458–975 / PF: 0–571 | NV: 423–900 / PF: 0–477 | NV: 329–700 / PF: 0–371 |

Esp.: especificidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; PV: positivo verdadero; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis; TBP: tuberculosis pulmonar.

Cuadro 1.15 PICO 5.2: Más de una prueba Xpert MTB/RIF en comparación con una sola prueba Xpert MTB/RIF para diagnosticar la TB pulmonar en niños con signos y síntomas de TB pulmonar, en comparación con el PRM

| Población de pacientes | Estudios (participantes) | Exactitud de la prueba de la prueba (>1 MTB/RIF) | Exactitud de la prueba de la prueba (>1 MTB/RIF) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 1% | | Prevalencia de 10% | | Prevalencia de 20% | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|---------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|
| | | | | | 1 MTB/RIF | >1 MTB/RIF | 1 MTB/RIF | >1 MTB/RIF | 1 MTB/RIF | >1 MTB/RIF |
| 1 en comparación con >1 MTB/RIF para el diagnóstico de la TBP en esputo en niños, PRM | 5 (180) | Sens: 0,46 | Sens: 0,59 | Baja | PV: 5 | PV: 6 | PV: 46 | PV: 59 | PV: 92 | PV: 118 |
| | | Esp: 1,00 | Esp: 0,99 | Alta | NF: 5 | NF: 4 | NF: 54 | NF: 41 | NF: 108 | NF: 82 |
| 1 en comparación con >1 MTB/RIF para el diagnóstico de la TBP en AG en niños, PRM | 5 (1939) | Esp: 1,00 | Esp: 0,99 | Alta | NV: 989 | NV: 980 | NV: 899 | NV: 891 | NV: 799 | NV: 792 |
| | | Sens: 0,09 | Sens: 0,23 | Muy baja | PF: 1 | PF: 10 | PF: 1 | PF: 9 | PF: 1 | PF: 8 |
| 1 en comparación con >1 MTB/RIF para el diagnóstico de la TBP en AG en niños, PRM | 1 (32) | Sens: 0,09 | Sens: 0,23 | Muy baja | PV: 1 | PV: 2 | PV: 9 | PV: 23 | PV: 19 | PV: 46 |
| | | Esp: 0,99 | Esp: 0,99 | Baja | NF: 9 | NF: 8 | NF: 91 | NF: 77 | NF: 181 | NF: 154 |
| 1 en comparación con >1 MTB/RIF para el diagnóstico de la TBP en AG en niños, PRM | 1 (903) | Sens: 0,41 | Sens: 0,54 | Muy baja | NV: 980 | NV: 980 | NV: 891 | NV: 891 | NV: 792 | NV: 792 |
| | | Esp: 0,99 | Esp: 0,98 | Moderada | PF: 10 | PF: 10 | PF: 9 | PF: 9 | PF: 8 | PF: 8 |
| 1 en comparación con >1 MTB/RIF para el diagnóstico de la TBP en AG en niños, PRM | 2 (91) | Sens: 0,41 | Sens: 0,54 | Muy baja | PV: 4 | PV: 5 | PV: 41 | PV: 54 | PV: 82 | PV: 108 |
| | | Esp: 0,99 | Esp: 0,98 | Moderada | NF: 6 | NF: 5 | NF: 59 | NF: 46 | NF: 118 | NF: 92 |
| 1 en comparación con >1 MTB/RIF para el diagnóstico de la TBP en heces en niños, PRM | 2 (614) | Sens: 0,25 | Sens: 0,35 | Baja | NV: 980 | NV: 970 | NV: 891 | NV: 882 | NV: 792 | NV: 784 |
| | | Esp: 0,99 | Esp: 0,99 | Baja | PF: 10 | PF: 20 | PF: 9 | PF: 18 | PF: 8 | PF: 16 |
| 1 en comparación con >1 MTB/RIF para el diagnóstico de la TBP en heces en niños, PRM | 1 (17) | Sens: 0,25 | Sens: 0,35 | Baja | PV: 3 | PV: 3 | PV: 25 | PV: 35 | PV: 50 | PV: 70 |
| | | Esp: 0,99 | Esp: 0,99 | Baja | NF: 7 | NF: 7 | NF: 75 | NF: 65 | NF: 150 | NF: 130 |
| 1 en comparación con >1 MTB/RIF para el diagnóstico de la TBP en heces en niños, PRM | 1 (230) | Sens: 0,25 | Sens: 0,35 | Baja | NV: 980 | NV: 980 | NV: 891 | NV: 891 | NV: 792 | NV: 792 |
| | | Esp: 0,99 | Esp: 0,99 | Baja | PF: 10 | PF: 10 | PF: 9 | PF: 9 | PF: 8 | PF: 8 |

ANF: aspirado nasofaríngeo; Esp.: especificidad; NF: negativo verdadero; NV: negativo falso; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; PV: positivo verdadero; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis; TBP: tuberculosis pulmonar.

Cuadro 1.16 PICO 5.3: Más de una prueba Xpert Ultra en comparación con una sola prueba Xpert Ultra para diagnosticar la TB pulmonar en niños con signos y síntomas de TB pulmonar, en comparación con el PRM

| Población de pacientes | Estudios (participantes) | Exactitud de la prueba (1 Ultra) | Exactitud de la prueba (>1 Ultra) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 1% | | Prevalencia de 10% | | Prevalencia de 20% | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|----------|--------------------|----------|--------------------|----------|
| | | | | | 1 Ultra | >1 Ultra | 1 Ultra | >1 Ultra | 1 Ultra | >1 Ultra |
| 1 en comparación con >1 Ultra para la TBP en niños, PRM | 1 (28) | Sens: 0.64 | Sens: 0.75 | Muy baja | PV: 6 | PV: 8 | PV: 64 | PV: 75 | PV: 128 | PV: 150 |
| | | | | | NF: 4 | NF: 2 | NF: 36 | NF: 25 | NF: 72 | NF: 50 |
| 1 en comparación con >1 prueba Ultra para el diagnóstico de la TBP en ANF en niños, PRM | 1 (135) | Esp: 1.0 | Esp: 0.98 | Muy baja | NV: 990 | NV: 970 | NV: 900 | NV: 882 | NV: 800 | NV: 784 |
| | | | | | PF: 0 | FP: 20 | PF: 0 | PF: 18 | PF: 0 | PF: 16 |
| 1 en comparación con >1 prueba Ultra para el diagnóstico de la TBP en ANF en niños, PRM | 1 (24) | Sens: 0.38 | Sens: 0.54 | Muy baja | PV: 4 | PV: 5 | PV: 38 | PV: 54 | PV: 76 | PV: 108 |
| | | | | | NF: 6 | NF: 5 | NF: 62 | NF: 46 | NF: 124 | NF: 92 |
| 1 (106) | | Esp: 0.98 | Esp: 0.96 | Baja | NV: 970 | NV: 950 | NV: 882 | NV: 864 | NV: 784 | NV: 768 |
| | | | | | PF: 20 | PF: 40 | PF: 18 | PF: 36 | PF: 16 | PF: 32 |

ANF: aspirado nasofaríngeo; Esp.: especificidad; NF: negativo verdadero; NV: negativo falso; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; PV: positivo verdadero; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis; TBP: tuberculosis pulmonar.

Cuadro 1.17 PICO 6.1 6.2: En adultos de la población general que tengan signos y síntomas de TBP o alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax, o ambas cosas, ¿se debe usar solo la prueba Xpert MTB/RIF o la prueba Xpert Ultra para definir un caso de TB activa, en comparación con el PRM?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 1% | Prevalencia de 3% | Prevalencia de 7% |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Xpert MTB/RIF en adultos para el diagnóstico de la TBP, PRM | Sens: 0,73 | 4 (867) | Baja | PV: 7 / NF: 3 | PV: 22 / NF: 8 | PV: 51 / NF: 19 |
| | Esp: 0,99 | 4 (48 689) | Moderada | NV: 980 / PF: 10 | NV: 960 / PF: 10 | NV: 921 / PF: 9 |
| Xpert Ultra en adultos para el diagnóstico de la TBP, PRM | Sens: 0,68 | 4 (345) | Baja | PV: 7 / NF: 3 | PV: 20 / NF: 10 | PV: 48 / NF: 22 |
| | Esp: 0,98 | 4 (12 025) | Moderada | NV: 970 / PF: 20 | NV: 951 / PF: 19 | NV: 911 / PF: 19 |

Esp.: especificidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; PV: positivo verdadero; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis; TBP: tuberculosis pulmonar.

Cuadro 1.18 PICO 6.3: Dos pruebas Xpert Ultra en comparación con una prueba Xpert Ultra para diagnosticar la TB pulmonar en adultos de la población general que tengan signos y síntomas de TB o alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax, o ambas cosas, en comparación con el PRM

| Población de pacientes | Estudios (participantes) | Exactitud de la prueba (>1 Ultra) | Exactitud de la prueba (1 Ultra) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 1% | | | Prevalencia de 3% | | | Prevalencia de 7% | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------|---------|----------|-------------------|---------|----------|-------------------|---------|----------|--------|--------|--------|
| | | | | | >1 Ultra | 1 Ultra | >1 Ultra | >1 Ultra | 1 Ultra | >1 Ultra | >1 Ultra | 1 Ultra | >1 Ultra | | | |
| 1 en comparación con >1 prueba Xpert Ultra para el diagnóstico de la TBP, PRM | 3 (187) | Sens: 0,75 | Sens: 0,64 | Muy baja | PV: 8 | PV: 6 | PV: 23 | PV: 19 | PV: 53 | PV: 45 | NF: 2 | NF: 4 | NF: 7 | NF: 11 | NF: 17 | NF: 25 |
| | | | | | NV: 960 | NV: 970 | NV: 941 | NV: 951 | NV: 902 | PF: 30 | PF: 20 | PF: 29 | PF: 19 | PF: 28 | PF: 19 | PF: 19 |

Esp.: especificidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; PV: positivo verdadero; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis; TBP: tuberculosis pulmonar.

Cuadro 1.19 PICO 7.1: ¿Qué exactitud tiene la prueba Truenat MTB de Molbio en el diagnóstico de la TB pulmonar en adultos, en comparación con el PRM?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2,5% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 30% |
|---------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Truenat MTB para la TBP, PRM | Sens: 0,73 | 1 (258) | Moderada | PV: 18 / NF: 7 | PV: 73 / NF: 27 | PV: 220 / NF: 80 |
| | Esp: 0,98 | 1 (1078) | Alta | NV: 957 / PF: 18 | NV: 884 / PF: 16 | NV: 687 / PF: 13 |
| Truenat MTB para la TBP, en BK+, PRM^a | Sens: 0,92 | 1 (174) | Moderada | PV: 23 / NF: 2 | PV: 92 / NF: 8 | PV: 276 / NF: 24 |
| | Esp: 0,98 | 1 (1078) | Alta | NV: 955 / PF: 20 | NV: 881 / PF: 19 | NV: 685 / PF: 15 |
| Truenat MTB para la TBP, en BK-, PRM | Sens: 0,39 | 1 (84) | Baja | PV: 10 / NF: 15 | PV: 39 / NF: 61 | PV: 117 / NF: 183 |
| | Esp: 0,98 | 1 (1078) | Alta | NV: 955 / PF: 20 | NV: 881 / PF: 19 | NV: 685 / PF: 15 |

BK-: baciloscopia de esputo negativa; BK+: baciloscopia de esputo positiva; Esp.: especificidad; NF: negativo verdadero; NV: negativo falso; PV: positivo falso; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; PV: positivo verdadero; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis; TBP: tuberculosis pulmonar.

^a No fue posible realizar un metanálisis de la especificidad debido a la variabilidad de los datos.

Cuadro 1.20 PICO 7.2: ¿Qué exactitud tiene la prueba Truenat MTB Plus de Molbio en el diagnóstico de la TB pulmonar en adultos, en comparación con el PRM?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2,5% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 30% |
|-------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Truenat MTB Plus para la TBP, PRM | Sens: 0,80 | 1 (258) | Moderada | PV: 20 / NF: 5 | PV: 80 / NF: 20 | PV: 239 / NF: 61 |
| | Esp: 0,96 | 1 (1078) | Alta | NV: 940 / PF: 25 | NV: 868 / PF: 32 | NV: 675 / PF: 25 |
| Truenat MTB Plus para la TBP, en BK+, PRM | Sens: 0,96 | 1 (176) | Moderada | PV: 24 / NF: 1 | PV: 96 / NF: 4 | PV: 288 / NF: 12 |
| | Esp: 0,97 | 1 (1078) | Alta | NV: 940 / PF: 35 | NV: 868 / PF: 32 | NV: 675 / PF: 25 |

BK+: baciloscopia de esputo negativa; BK+: baciloscopia de esputo positiva; Esp.: especificidad; NF: negativo verdadero; PF: positivo falso; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; PV: positivo verdadero; Sens.: sensibilidad; TB: tuberculosis; TBP: tuberculosis pulmonar.

Cuadro 1.21 PICO 7.3: ¿Qué exactitud tiene la prueba Truenat MTB RIF Dx de Molbio en el diagnóstico de la resistencia a la rifampicina en adultos, en comparación con el PRM?

| Población de pacientes | Exactitud de la prueba | Estudios (participantes) | Certeza de la evidencia | Prevalencia de 2% | Prevalencia de 10% | Prevalencia de 15% |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Truenat MTB RIF Dx para la RR | Sens: 0,84 | 1 (51) | Muy baja | PV: 17 / NF: 3 | PV: 84 / NF: 16 | PV: 126 / NF: 24 |
| | Esp: 0,97 | 1 (258) | Moderada | NV: 954 / PF: 26 | NV: 876 / PF: 24 | NV: 827 / PF: 23 |

Esp.: especificidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PV: positivo verdadero.; PF: positivo falso; PICO: (preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado; PRM: patrón de referencia microbiológico; RR: resistencia a la rifampicina; Sens.: sensibilidad.

1.5 Análisis de la costo-efectividad

En esta sección se trata la siguiente pregunta adicional:

¿Cuáles son el costo comparativo, la asequibilidad y la costo-efectividad de la implementación de los sistemas MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx?

Se llevó a cabo una revisión sistemática, centrada en evaluaciones económicas de las pruebas moleculares para el diagnóstico de la TB activa. Se incluyeron las siguientes pruebas: GeneXpert MTB/RIF (conocida como Xpert MTB/RIF), la nueva prueba Xpert Ultra y la nueva prueba Truenat MTB de Molbio. El objetivo de la revisión fue resumir la evidencia económica actual y conocer mejor los costos, la costo-efectividad y la asequibilidad de estas pruebas moleculares para el diagnóstico de la TB. Se encontraron 28 estudios que cumplían los criterios de inclusión y abordaban alguna de las preguntas PICO de interés. Solo se encontró un estudio en el que se evaluaba la costo-efectividad de la prueba Truenat, y no se encontró ninguno en el que se evaluara la costo-efectividad de Xpert Ultra. En la mayoría de los estudios se evaluó la prueba Xpert MTB/RIF en entornos de atención ambulatoria en países africanos; sin embargo, también se incluyeron estudios con pacientes ambulatorios y pacientes hospitalizados en otros países, como Alemania, Brasil, China, Estados Unidos de América, India, la Región Administrativa Especial (RAE) de Hong Kong y Sudáfrica.

En los estudios se emplearon diversos enfoques de modelización, poblaciones y entornos. Los estudios incluidos difirieron en sus parámetros epidemiológicos, de cálculo de los costos y de la efectividad, lo que dificultó las comparaciones directas entre ellos. Además, hubo variaciones en cuanto a los elementos de cálculo de los costos, los costos de implementación y los costos posteriores que se incluyeron en los diferentes estudios.

Aunque en muchos estudios se demostró que la prueba Xpert MTB/RIF puede ser costo efectiva en el diagnóstico de la TB pulmonar, algunas condiciones y entornos de implementación importantes tuvieron un efecto notable sobre la costo-efectividad, algo que se debe considerar al implementar esta prueba. Se demostró que la costo-efectividad de la prueba Xpert MTB/RIF mejoraba en ciertos grupos: los que tenían mayor prevalencia de TB, las personas con infección por el VIH y los grupos en los que las tasas de tratamiento empírico eran bajas. La costo-efectividad de la prueba MTB/RIF Xpert se ve tremendamente afectada por factores como la ubicación de los equipos de GeneXpert (es decir, instalaciones centralizadas frente a las descentralizadas), la cantidad de pruebas, la prevalencia de TB en el entorno, el nivel de tratamiento empírico y la pérdida durante el seguimiento antes del tratamiento.

Solo se encontró un estudio en el que se evaluó la costo-efectividad de la prueba Truenat MTB de Molbio. Este estudio sugiere que la prueba Truenat MTB probablemente sea costo-efectiva si se implementa en el punto de atención de los pacientes en India. Sin embargo, el estudio se basa en varios supuestos de modelización importantes, como la mejora de la vinculación con la atención de los pacientes y el aumento del inicio del tratamiento; estos supuestos deben evaluarse en estudios pragmáticos (como se ha hecho para la implementación de la prueba Xpert MTB/RIF en Sudáfrica).

Se debe tener cautela al generalizar las evaluaciones económicas y de la costo-efectividad en diferentes entornos. Se deben tener en cuenta las condiciones y los entornos de implementación locales; los estudios de implementación local pueden ser útiles para evaluar el posible impacto sobre la búsqueda de casos, los resultados a largo plazo y la costo-efectividad.

Hay una cantidad sustancial de evidencia económica en torno a la implementación y la ampliación del uso de la prueba Xpert MTB/RIF en diferentes entornos, sobre todo en los pacientes ambulatorios que presentan signos y síntomas de TB. En la mayoría de esos estudios se observó que la prueba Xpert MTB/RIF probablemente sería costo-efectiva, pero hubo algunas excepciones, y quedó claro que las diferencias en los enfoques y entornos de implementación podrían tener un impacto importante sobre la costo-efectividad. En los estudios se empleó una amplia variedad de enfoques de modelización y análisis, supuestos, algoritmos y comparadores diagnósticos, y también se evaluaron diferentes entornos de estudio, lo que dificultó las comparaciones entre estudios y las generalizaciones a otros entornos.

Estos estudios pusieron de relieve que es necesario considerar los factores y entornos de implementación cuando se generalicen los resultados relativos a la costo-efectividad a diferentes entornos. Entre los factores importantes para determinar si la prueba Xpert MTB/RIF puede ser costo-efectiva en un entorno determinado se encuentran el estándar existente de atención a los pacientes existente, el nivel de tratamiento empírico, las instalaciones existentes para realizar las pruebas, la ubicación de las instalaciones para realizar la prueba Xpert MTB/RIF (instalaciones centralizadas o descentralizadas), la prevalencia de la TB, el número de pacientes, la pérdida durante el seguimiento antes del tratamiento y la vinculación con la atención existente. Otros componentes importantes son los costos de implementación asociados a la ampliación del uso de la prueba Xpert MTB/RIF y la inclusión de los costos posteriores (por ejemplo, para el tratamiento de la TB y la TB MDR, el tratamiento antirretroviral y la atención de la infección por el VIH).

Anexo 4.6 publicado en la web sobre la revisión bibliográfica sistemática de la evidencia económica de las pruebas moleculares como pruebas iniciales para el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar en adultos y niños [en inglés].

1.6 Perspectiva de los usuarios

En esta sección se aborda la siguiente pregunta:

¿Existen implicaciones respecto a la viabilidad, la accesibilidad, la equidad y los derechos humanos de los pacientes al implementarse los sistemas Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra y Truenat MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx?

Los resultados de la investigación cualitativa muestran que los participantes valoran mucho la capacidad de la prueba Xpert¹⁴ de mejorar el diagnóstico de la TB farmacorresistente; también muestran el impacto sobre los pacientes si no pueden acceder a las pruebas de determinación de la farmacorresistencia a través de esta tecnología. Las repercusiones sobre la notificación de casos y el valor de las pruebas Xpert para encontrar más casos de TB fueron menos claras, debido a la generalización del tratamiento basado en los aspectos clínicos, al prolongado tiempo de obtención de los resultados, y a los problemas de viabilidad y uso de las pruebas Xpert.

Aunque el acceso ha mejorado, no todas las personas que necesitan las pruebas Xpert pueden acceder a ellas. Los procedimientos de laboratorio simples no se traducen automáticamente en la factibilidad de su implementación. Más bien, la viabilidad de las pruebas Xpert depende del compromiso gubernamental de garantizar una infraestructura funcional y un suministro de energía estable, el suministro de cartuchos y servicios de laboratorio que funcionen, la

¹⁴ Cuando no se especifica una prueba concreta, este término se aplica tanto a la prueba Xpert MTB/RIF como a la prueba Xpert Ultra.

inversión en conocimientos especializados para el manejo de los resultados (discordantes), servicios de reparación eficaces, personal con capacidades de seguimiento, un sistema de transporte de muestras que funcione, modelos de financiamiento sostenibles y acuerdos transparentes con los donantes, así como algoritmos de diagnóstico sencillos.

En cuanto a la aceptabilidad, aunque las pruebas Xpert han facilitado el trabajo de laboratorio gracias a su comodidad y automatización, la preferencia por las pruebas Xpert en el laboratorio puede tener consecuencias indeseadas para el seguimiento del tratamiento con la baciloscopia, y para volver a la baciloscopia si los instrumentos de GeneXpert dejaran de ser funcionales. La confianza de los médicos en los resultados de las pruebas Xpert es bastante alta, pero los desafíos relativos a su viabilidad y uso implican que a veces los médicos dejen de solicitar pruebas Xpert.

1.6.1 Resumen de los resultados

1. **Xpert no ayuda a superar las desconexiones o la falta de capacidad en los servicios generales de laboratorio.** Los participantes valoraron la opción de utilizar una muestra distinta del esputo, pero el hecho de disponer de equipos GeneXpert en el sector público no significa necesariamente que se disponga de instalaciones y capacidades para extraer y utilizar dichas muestras. Por ejemplo, es posible que los servicios de histopatología y bacteriología de un país estén desconectados, y el envío de una muestra a servicios de histopatología del sector privado, por ejemplo, puede implicar que la muestra no vuelva a un equipo GeneXpert del sector público.
2. **Los resultados que detectan una “traza” en la prueba Xpert Ultra complican la toma de decisiones.** La gestión clínica y de laboratorio de los resultados que detectan una traza rara vez fue sencilla. Los participantes en el estudio refirieron dificultades para obtener una segunda muestra fresca cuando los pacientes habían abandonado el centro o habían recibido tratamiento y no podían producir esputo fácilmente. La repetición de las pruebas tras obtener resultados que detectan una traza causa confusión si la segunda prueba da un resultado diferente (por ejemplo, si es negativo). Algunos directores de laboratorio no están seguros del resultado que deben consignar en el informe, y los clínicos necesitan contar con conocimientos especializados y experiencia para realizar una evaluación más exhaustiva de los pacientes con resultados que detectan una traza. Esto plantea desafíos en los entornos periféricos y en aquellos donde los tiempos de obtención de resultados de las pruebas de confirmación (por ejemplo, las PSF fenotípicas y las LPA) hacen que la toma de decisiones clínicas sea más lenta.
3. **Los resultados discordantes de las pruebas repetidas y las pruebas de confirmación pueden causar confusión acerca de lo que se debe considerar como la norma de referencia.** Esto es particularmente cierto cuando la calidad de las muestras podría ser insuficiente. Para comprender y contextualizar los resultados discordantes es necesario contar con capacitación continua, experiencia y competencias.
4. **Determinar detalladamente los antecedentes de TB de los pacientes es poco común, y la definición de las personas “previamente tratadas” difiere.** Esto tiene implicaciones en cuanto a los posibles resultados positivos falsos en las pruebas Xpert. Se necesita una orientación clara sobre cómo definir a los pacientes tratados previamente, cómo manejar sus resultados en las pruebas Xpert y cómo capturar con precisión los resultados en las bases de datos nacionales.

5. **La falta de asesores capacitados y de información proporcionada a los pacientes sobre los medios de diagnóstico tiene consecuencias negativas.** Es posible que los pacientes no estén dispuestos a aceptar un diagnóstico e invertir tiempo y dinero en acudir al consultorio, en las pruebas de seguimiento y en el tratamiento. Para que los pacientes sigan desplazándose para realizar el diagnóstico y prosigan el tratamiento, es necesario que los trabajadores de salud les proporcionen asesoramiento de mejor calidad; dicho asesoramiento debe incluir información sobre la tecnología de diagnóstico y consideraciones relativas a las pruebas de seguimiento.
6. **La infrautilización persistente de los equipos GeneXpert se ve agravada por los problemas de retrasos debidos al transporte de las muestras, la avería de los módulos, la falta de cartuchos o los complicados algoritmos de diagnóstico.** La presencia de agentes locales de Cepheid es clave para la reparación. Sin embargo, el elevado volumen de trabajo y la rotación del personal, combinados con las condiciones ambientales y de la infraestructura, siguen causando frecuentes averías en los módulos, y los trabajos de reparación pueden ser lentos o los servicios pueden resultar insuficientes. Los problemas de la falta de cartuchos provocan importantes demoras e interrupciones en los flujos de trabajo, lo que a su vez deriva en la infrautilización.
7. **Los algoritmos de diagnóstico que son sencillos de seguir en un establecimiento específico (por ejemplo, realizar las pruebas a todas las personas con TB presuntiva) son más factibles y mejoran el uso, pero esta simplicidad depende del costo y de los suministros.** La falta de cartuchos o los costos prohibitivos que tienen pueden complicar los algoritmos de diagnóstico, haciendo que el seguimiento sea menos viable y agravando así la infrautilización. En Uganda, los criterios de selección para la realización de las pruebas Xpert tuvieron que restringirse temporalmente a ciertos grupos de pacientes debido a la escasez de cartuchos, que complicaba el algoritmo.
8. **Los acuerdos actuales de los donantes con los gobiernos respecto a la introducción de nuevas tecnologías de diagnóstico no son suficientemente transparentes como para que la sociedad civil pueda exigir responsabilidades y hacer el seguimiento.** La participación de la sociedad civil en la negociación de acuerdos y de contratos sociales a nivel nacional y local puede mejorar la rendición de cuentas y la capacidad de respuesta de los gobiernos, lo que da lugar a una mejora de los procesos de implementación y del acceso a los métodos diagnósticos.

Anexo 4.7 publicado en la web sobre las perspectivas de los usuarios respecto a las pruebas Xpert (resultados de la investigación cualitativa) [en inglés].

1.7 Resumen de las modificaciones entre la orientación del 2013 y la actualización del 2020

Prueba Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar en adultos y niños, actualización de la política (2013) (12)

- Uso de la prueba Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de la TB pulmonar y de la resistencia a la rifampicina en adultos y niños
1. Se debe utilizar la prueba Xpert MTB/RIF en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las PSF convencionales como prueba diagnóstica inicial en adultos en los que se sospeche TB MDR o TB asociada a la infección por el VIH (recomendación firme, evidencia de calidad alta).
 2. Se debe utilizar la prueba Xpert MTB/RIF en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las PSF convencionales como prueba diagnóstica inicial en niños en los que se sospeche TB MDR o TB asociada a la infección por el VIH (recomendación firme, evidencia de calidad muy baja).
 3. Se puede utilizar la prueba Xpert MTB/RIF en lugar de la baciloscopia y el cultivo convencionales como prueba diagnóstica inicial en todos los adultos en los que se sospeche TB (recomendación condicional que reconoce las implicaciones en materia de recursos, evidencia de calidad alta).
 4. Se puede utilizar la prueba Xpert MTB/RIF en lugar de la baciloscopia y el cultivo convencionales como prueba diagnóstica inicial en todos los niños en los que se sospeche TB (recomendación condicional que reconoce las implicaciones en materia de recursos, evidencia de calidad muy baja).
 5. Se puede utilizar la prueba Xpert MTB/RIF como prueba posterior a la baciloscopia en adultos en los que se sospeche TB, pero sin riesgo de tener TB MDR o TB asociada a la infección por el VIH, especialmente cuando es necesario realizar pruebas adicionales en muestras con baciloscopia negativa (recomendación condicional que reconoce las implicaciones en materia de recursos, evidencia de calidad alta).

Ensayos moleculares como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar y de la resistencia a la rifampicina en adultos y niños (comunicación rápida). Actualización de la política (2020) (13)

- Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra como pruebas iniciales en adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar
1. En adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar, la prueba Xpert MTB/RIF debe usarse como prueba diagnóstica inicial para la detección de la TB y de la resistencia a la rifampicina en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las PSF (recomendación firme, certeza de la evidencia alta con respecto a la exactitud de la prueba y moderada con respecto a los resultados importantes para los pacientes).
 2. En adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar y sin antecedentes de TB (<5 años desde el fin del tratamiento) o con antecedentes lejanos de tratamiento contra la TB (>5 años desde el final del tratamiento), la prueba Xpert MTB/RIF debe usarse como prueba diagnóstica inicial para la detección de la TB y de la resistencia a la rifampicina en lugar de la baciloscopia y el cultivo (recomendación firme, certeza de la evidencia alta con respecto a la exactitud de la prueba).
 3. En adultos con signos y síntomas de TB pulmonar, antecedentes de TB y conclusión del tratamiento contra la TB en los 5 últimos años, la prueba Xpert Ultra puede usarse como prueba diagnóstica inicial para la detección de la TB y de la resistencia a la rifampicina en lugar de la baciloscopia y el cultivo (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba).
 4. En niños con signos y síntomas de TB pulmonar, la prueba Xpert MTB/RIF debe usarse como prueba diagnóstica inicial de la TB en lugar de la baciloscopia y el cultivo en muestras de esputo (certeza de la evidencia moderada con respecto a la exactitud de la prueba), aspirado gástrico (certeza de la evidencia baja para la exactitud de la prueba) o aspirado nasofaríngeo (certeza de la evidencia moderada con respecto a la exactitud de la prueba), heces (certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba) (recomendación fuerte).
 5. En niños con signos y síntomas de TB pulmonar, la prueba Xpert Ultra debe usarse como prueba diagnóstica inicial de la TB en lugar de la baciloscopia y el cultivo en muestras de esputo (certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba) y de aspirado nasofaríngeo (certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba) (recomendación firme).
- Recomendación firme del uso de la prueba Xpert MTB/RIF como prueba diagnóstica inicial de la TB y la resistencia a la rifampicina en todos los adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar.
1. Ahora se recomienda la prueba Xpert Ultra como prueba diagnóstica inicial de la TB y de la resistencia a la rifampicina en todos los adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar.
 2. En los niños, el uso recomendado de la prueba Xpert MTB/RIF se amplía a muestras de aspirado gástrico, aspirado nasofaríngeo y heces. El uso de la prueba Xpert Ultra se amplía a las muestras de aspirado nasofaríngeo.
 - 3.

Prueba Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar en adultos y niños, actualización de la política (2013) (12)

Uso de la prueba Xpert MTB/RIF para diagnosticar la TB extrapulmonar y la resistencia a la rifampicina en adultos y niños

1. Se debe utilizar la prueba Xpert MTB/RIF con preferencia a la baciloscopia y el cultivo convencionales como prueba diagnóstica inicial en muestras de LCR de pacientes en los que se sospeche una meningitis tuberculosa (recomendación firme dada la urgencia del diagnóstico rápido, evidencia de calidad muy baja).
2. La prueba Xpert MTB/RIF puede usarse en reemplazo de las pruebas utilizadas en la práctica habitual (como la baciloscopia, el cultivo o el examen histopatológico convencionales) para analizar determinadas muestras no respiratorias específicas (ganglios linfáticos y otros tejidos) de pacientes en los que se sospeche una TB extrapulmonar (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja)

Ensayos moleculares como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar y de la resistencia a la rifampicina en adultos y niños (comunicación rápida). Actualización de la política (2020) (13)

Modificaciones

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra como pruebas iniciales en adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar</p> <ol style="list-style-type: none">1. En adultos y niños con signos y síntomas de meningitis tuberculosa, las pruebas Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra deben utilizarse en muestras de LCR como prueba diagnóstica inicial de la meningitis tuberculosa (recomendación firme, certeza de la evidencia moderada con respecto a la exactitud de la prueba Xpert MTB/RIF y baja con respecto a la exactitud de la prueba Xpert Ultra).2. En adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar, se puede usar la prueba Xpert MTB/RIF en muestras de aspirado ganglionar, biopsia ganglionar, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido sinovial u orina como prueba diagnóstica inicial de la forma correspondiente de TB extrapulmonar (recomendación condicional, certeza de la evidencia moderada con respecto a la exactitud de la prueba en muestras de líquido pleural; baja con respecto a muestras de aspirado ganglionar, líquido peritoneal, líquido sinovial y orina; muy baja con respecto a muestras de líquido pericárdico y biopsia ganglionar).3. En adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar, se puede usar la prueba Xpert Ultra en muestras de aspirado ganglionar y de biopsia ganglionar como prueba diagnóstica inicial (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja).4. En adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar, se deben usar las pruebas Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra para detectar la resistencia a la rifampicina en lugar del cultivo y las PSF fenotípicas (recomendación firme, certeza de la evidencia alta con respecto a la exactitud de la prueba Xpert MTB/RIF; certeza de la evidencia baja con respecto a la prueba Xpert Ultra).5. En adultos y niños VIH+ con signos y síntomas de TB diseminada, la prueba Xpert MTB/RIF puede utilizarse en muestras de sangre como prueba diagnóstica de la TB diseminada (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba). | <ol style="list-style-type: none">1. Mayor certeza de la evidencia para la exactitud de la prueba MTB/RIF cuando se utiliza en muestras de LCR como prueba diagnóstica inicial de la meningitis tuberculosa.2. Certeza de la evidencia alta para la exactitud de la prueba MTB/RIF cuando se utiliza en muestras de LCR como prueba diagnóstica inicial de la meningitis tuberculosa.3. Uso de la prueba Xpert MTB/RIF en muestras de aspirado ganglionar, biopsia ganglionar, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido sinovial u orina como prueba diagnóstica inicial de la forma correspondiente de TB extrapulmonar.4. Uso de la prueba Xpert Ultra en muestras de aspirado ganglionar y de biopsia ganglionar como prueba diagnóstica inicial de la forma correspondiente de TB extrapulmonar.5. Uso de la prueba Xpert Ultra para detectar la resistencia a la rifampicina en adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar.6. Uso de la prueba Xpert MTB/RIF en muestras de sangre para el diagnóstico de la TB diseminada. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Prueba Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar en adultos y niños, actualización de la política (2013) (12)

Ensayos moleculares como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar y de la resistencia a la rifampicina en adultos y niños (comunicación rápida). Actualización de la política (2020) (13)

Modificaciones

- Realización repetida de las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar
1. En adultos con signos y síntomas de TB pulmonar que tengan un resultado que detecte una traza en la prueba Xpert Ultra inicial, no se puede repetir la prueba usando Xpert Ultra (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba).
 2. En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con una probabilidad de que tengan la enfermedad menor de 5% antes de realizar la prueba y un resultado negativo en la prueba Xpert MTB/RIF inicial, no se puede repetir la prueba usando Xpert MTB/RIF en muestras de esputo, líquido gástrico, aspirado nasofaríngeo o heces (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba en muestras de esputo y muy baja con respecto a otros tipos de muestras).
 3. En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con una probabilidad de que tengan la enfermedad de 5% o más antes de realizar la prueba y un resultado negativo en la prueba Xpert MTB/RIF inicial, la repetición de Xpert MTB/RIF puede utilizarse en muestras de esputo, líquido gástrico, aspirado nasofaríngeo o heces (un total de dos pruebas) (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba en muestras de esputo y muy baja con respecto a otros tipos de muestras).
 4. En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con una probabilidad de que tengan la enfermedad de menos de 5% antes de realizar la prueba y un resultado negativo en la prueba Xpert Ultra inicial, no se puede repetir la prueba usando Xpert Ultra en muestras de esputo o aspirado nasofaríngeo (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba).
 5. En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con una probabilidad de que tengan la enfermedad de 5% o más antes de realizar la prueba y un resultado negativo en la prueba Xpert Ultra inicial, se puede repetir la prueba usando Xpert Ultra (un total de dos pruebas) en muestras de esputo y aspirado nasofaríngeo (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba).
1. No se recomienda repetir la prueba Xpert Ultra en adultos que tengan un resultado que detecte una traza en la prueba Xpert Ultra inicial.
 2. No se recomienda repetir la prueba Xpert MTB/RIF en niños de entornos de prevalencia baja.
 3. Se recomienda repetir la prueba Xpert MTB/RIF en niños de entornos de prevalencia alta en muestras de esputo, líquido gástrico, aspirado nasofaríngeo y heces.
 4. Se recomienda repetir la prueba Xpert Ultra en niños de entornos de prevalencia tanto baja como alta en muestras de esputo y nasofaríngeas.

Prueba Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar en adultos y niños, actualización de la política (2013) (12)

Ensayos moleculares como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar y de la resistencia a la rifampicina en adultos y niños (comunicación rápida). Actualización de la política (2020) (13)

Modificaciones

Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra como pruebas iniciales para el diagnóstico de la TB pulmonar en adultos de la población general que tengan ya sea signos y síntomas de TB o alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax, o ambas cosas

1. En adultos de la población general que tengan signos y síntomas de TB, alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax o ambas cosas, las pruebas Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra pueden reemplazar al cultivo como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja con respecto a la exactitud de la prueba Xpert MTB/RIF y certeza moderada con respecto a la exactitud de la prueba Xpert Ultra).
2. En adultos de la población general con resultados positivos en el tamizaje de la TB, alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax o ambas cosas, se puede usar una prueba Xpert Ultra en lugar de dos pruebas Xpert Ultra como prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja con respecto a la exactitud de la prueba).

Pruebas Truenat MTB, MTB Plus y Truenat MTB RIF Dx en adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar

1. En adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar, se pueden usar las pruebas Truenat MTB o MTB Plus como prueba diagnóstica inicial de la TB (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja para la exactitud de la prueba).
2. En adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar y un resultado positivo en las pruebas Truenat MTB o MTB Plus, se puede utilizar la prueba Truenat MTB RIF Dx como prueba diagnóstica inicial de la resistencia a la rifampicina (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja para la exactitud de la prueba).

Recomendación condicional sobre el uso de las pruebas Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra para el manejo de casos individuales en personas con alteraciones radiográficas (pero no en estudios en los que se estime la carga de la enfermedad).

1. Se recomiendan los nuevos ensayos moleculares Truenat MTB y MTB Plus como prueba inicial para el diagnóstico de la TB.
2. Se recomienda el nuevo ensayo molecular Truenat MTB RIF Dx como prueba diagnóstica inicial de la resistencia a la rifampicina en las personas con un resultado positivo en las pruebas Truenat MTB o MTB Plus.

LCR: líquido cefalorraquídeo; PSF: prueba de sensibilidad a fármacos; TB: tuberculosis; TB MDR: tuberculosis multirresistente; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Sección 2. Amplificación isotérmica mediada por bucles

Una prueba molecular comercial, el kit de detección del complejo *M. tuberculosis* Loopamp™ (Eiken Chemical Company, Tokio [Japón]), se basa en la reacción de amplificación isotérmica mediada por bucles (LAMP, por su sigla en inglés). Esta prueba, denominada TB LAMP, es un ensayo manual cuya ejecución requiere menos de una hora y que puede leerse a simple vista bajo una luz UV. Dado que requiere poca infraestructura y es relativamente fácil de usar, se está estudiando la posibilidad de utilizarla como una prueba de diagnóstico rápido que sería una alternativa a la baciloscopia en entornos de recursos limitados. Se han utilizado métodos de amplificación isotérmica mediada por bucles para detectar la malaria y varias enfermedades tropicales desatendidas.

En el 2012, la OMS convocó un GDG que reconoció que la TB LAMP ofrecía una plataforma molecular manual para la detección de la TB factible de ser aplicada en los laboratorios de microscopia de nivel periférico, una vez que los técnicos de laboratorio hubieran recibido la capacitación pertinente. Las ventajas de la TB LAMP son que tiene un desempeño relativamente alto, no requiere instrumentos sofisticados y tiene requisitos de bioseguridad similares a los de la baciloscopia de esputo. Desde el 2012 se han realizado unos 20 estudios adicionales en 17 países. La OMS convocó una reunión del GDG en enero del 2016 para examinar la evidencia de una revisión sistemática y un metanálisis de datos de participantes individuales en esos estudios.

2.1 Recomendaciones

- 2.2 La TB LAMP puede usarse en reemplazo de la baciloscopia de esputo para el diagnóstico de la TB pulmonar en adultos con signos y síntomas compatibles con la TB. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja)*
- 2.3 La TB LAMP puede usarse como prueba posterior a la baciloscopia en adultos con signos y síntomas compatibles con la TB pulmonar, especialmente cuando es necesario hacer pruebas adicionales de muestras de esputo con resultado negativo en la baciloscopia. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja)*

2.2 Observaciones

1. Estas recomendaciones se aplican a los entornos donde se puede realizar la baciloscopia de esputo convencional.
2. La TB LAMP no debe sustituir el uso de las pruebas moleculares rápidas que detectan la TB y la resistencia a la rifampicina, especialmente en grupos con riesgo de presentar TB MDR.
3. La prueba tiene un valor diagnóstico adicional escaso respecto a la baciloscopia de esputo en el caso de las personas con infección por el VIH que tengan signos y síntomas compatibles con la TB.
4. Estas recomendaciones se aplican únicamente al uso de la TB LAMP en el análisis de muestras de esputo de pacientes con signos y síntomas compatibles con la TB pulmonar.
5. Estas recomendaciones se extrapolan a la utilización de la TB LAMP en los niños, basándose en la generalización de los datos obtenidos en los adultos, aunque reconociendo las dificultades de obtener muestras de esputo en los niños.

2.3 Descripción de la prueba

La reacción de amplificación fundamental requiere cuatro tipos de cebadores, que son complementarios de seis regiones del gen diana. A unos 65 °C, el ADN bicatenario se encuentra en un estado de equilibrio dinámico y uno de los cebadores de la LAMP puede hibridarse con la secuencia complementaria del ADN diana bicatenario, iniciando la síntesis de ADN con la ADN polimerasa. Luego, por la actividad de desplazamiento de la misma polimerasa, la cadena es desplazada y se libera un ADN monocatenario. Debido a la complementariedad del extremo 5' del cebador interno directo (forward inner primer) y el cebador interno inverso (reverse inner primer) en regiones cercanas del amplicón diana, se forman estructuras en bucle. Esto permite que se generen en rápida sucesión estructuras de diversos tamaños, que repiten alternativamente la secuencia diana en la misma hebra.

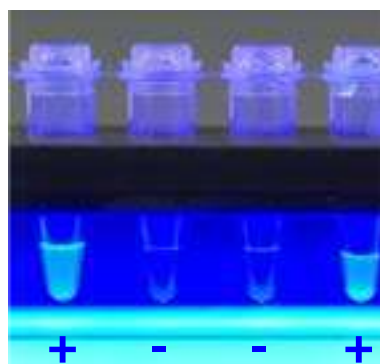
La adición de cebadores de bucle, que contienen secuencias complementarias a la región de bucle monocatenaria en el extremo 5' de la estructura de horquilla, acelera la reacción proporcionando un mayor número de puntos de partida para la síntesis de ADN. Usando los cebadores de bucle, se puede lograr una amplificación de 10⁹ a 10¹⁰ veces en 15 a 30 minutos. La versión de la TB LAMP que se evaluó incluye cebadores de bucle, un total de seis cebadores que se unen a ocho ubicaciones. Este requisito de secuencias homogéneas en múltiples sitios de unión preserva la especificidad del ensayo, incluso en ausencia de una sonda.

El método de LAMP es relativamente insensible a la acumulación de ADN y de subproductos de ADN (pirofosfatos), por lo que la reacción continúa hasta que se generan grandes cantidades de amplicones. Esta característica permite detectar visualmente una amplificación satisfactoria utilizando colorantes de unión al ADN bicatenario, como el *SYBR green*, mediante la detección de la turbidez causada por el pirofosfato de magnesio precipitado o utilizando un reactivo fluorescente no inhibitorio que se desactiva en presencia de cationes divalentes. En la figura 2.1 se muestra la calceína, no desactivada por el consumo de cationes divalentes por el pirofosfato, fluorescente bajo la luz UV. El producto turbio y fluorescente se percibe fácilmente a simple vista.

El procedimiento de análisis tiene tres pasos principales (figura 2.2):

1. Preparación de la muestra: las bacterias son tratadas con calor para provocar su inactivación y lisis. Este paso también incluye la extracción del ADN.
2. Amplificación: la muestra se coloca en un bloque de calentamiento a 67 °C. A esta temperatura, la enzima polimerasa amplifica el ADN diana.
3. Visualización: el tubo de ensayo contiene una molécula de unión al ADN bicatenario que emitirá fluorescencia bajo la luz UV, lo que significa que la detección se puede realizar fácilmente a simple vista.

Figura 2.1 Visualización de los resultados de la TB LAMP bajo luz UV



LAMP: amplificación isotérmica mediada por bucles; TB: tuberculosis; UV: ultravioleta.

Figura 2.2 Descripción del flujo de trabajo de la TB LAMP

Flujo de trabajo de la TB LAMP

- 1. Transferencia de la muestra y lisis**



Retire el tapón para abrir el tubo de calentamiento del kit de extracción de ADN Loopamp™ PURE DNA.



Utilice la Pipett-60 para extraer lentamente la porción más purulenta de cada muestra de esputo. Frote el extremo de la punta sobre el fondo del recipiente para evitar y cortar hebras.



Extraiga 60 µl de esputo.



Transfiera lentamente la muestra al tubo de calentamiento. Enjuague lentamente la punta una vez para eliminar el esputo.



Mezcle el contenido del tubo agitándolo.



Incube el tubo en la unidad de calentamiento HumaLoop T a 90 °C durante 5 minutos.
- 2. Extracción del ADN mediante Loopamp™ PURE DNA**



Retire la tapa del tubo adsorbente pero no la deseche.



Enrosque el tubo de calentamiento en el tubo adsorbente.



Mezcle la muestra lisada con el polvo del tubo adsorbente agitándolo bien.



Agite el tubo hasta obtener una solución lechosa.



Enrosque el tapón de inyección en el otro lado del tubo adsorbente.



Extraiga 30 µl del ADN directamente hacia el tubo de reacción apretando el tubo adsorbente.
- 3. Amplificación isotérmica mediada por bucles**



Incube el tubo boca abajo durante 2 minutos (use un cronómetro) a temperatura ambiente para reconstituir los reactivos en el tapón.



Mezcle el contenido del tubo invirtiéndolo 5 veces.



Agite el tubo de reacción hasta que la mezcla se acumule en el fondo del tubo.



Incube el tubo de reacción a 67 °C durante 40 minutos en la unidad de reacción. La reacción se inactiva automáticamente mediante un paso adicional de incubación a 80 °C durante 5 minutos.
- 4. Lectura de los resultados**



Introduzca el tubo en la unidad de detección y encienda la luz UV.



Los resultados positivos muestran una fluorescencia verde.

Se muestra un flujo de trabajo visualizado. Consulte siempre la última versión de las instrucciones de uso.

LAMP: amplificación isotérmica mediada por bucles; TB: tuberculosis.

Fuente: Por cortesía de Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH.

2.4 Justificación y evidencia

La evidencia examinada y esta orientación de política se aplican solo al uso de la prueba manual de TB LAMP comercial. De conformidad con las normas de la OMS para evaluar las pruebas al formular recomendaciones de política, se utilizó el método GRADE. La clasificación GRADE ofrece un marco estructurado para determinar la calidad de la evidencia y proporcionar información sobre la fortaleza de las recomendaciones, utilizando las preguntas PICO acordadas por el GDG. PICO se refiere a los cuatro elementos siguientes, que deben incluirse en las preguntas que rigen una búsqueda sistemática de la evidencia: la población destinataria de la acción o intervención (en el caso de las revisiones sistemáticas de la exactitud de las pruebas diagnósticas, la P representa la población de interés), la intervención (la I representa la prueba evaluada), el comparador (la C representa la prueba o las pruebas de comparación) y los resultados (la O [por outcomes, en inglés] suele representar la sensibilidad y la especificidad). Las preguntas PICO para la revisión se presentan en el recuadro 2.1.

Recuadro 2.1 Preguntas PICO que trató el GDG

1. ¿Qué exactitud diagnóstica tiene la TB LAMP para la detección de la TB pulmonar en adultos cuando se utiliza la TB LAMP en reemplazo de la baciloscopia de esputo en comparación con el cultivo como patrón de referencia? (Los resultados se estratificaron en función de la presencia o ausencia de infección por el VIH.)
2. ¿Qué exactitud diagnóstica tiene la TB LAMP para la detección de la TB pulmonar en adultos cuando se utiliza la TB LAMP como prueba complementaria tras un resultado negativo en la baciloscopia de esputo en comparación con el cultivo como patrón de referencia?
3. ¿Qué diferencia de exactitud diagnóstica hay entre la TB LAMP y la prueba Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnysvale [Estados Unidos de América]) para la detección de la TB pulmonar en comparación con el cultivo de micobacterias en todos los adultos?
4. ¿Cuál es la proporción de resultados indeterminados o inválidos cuando se utiliza la TB LAMP para detectar la TB pulmonar en todos los adultos y en los adultos VIH+?

En la revisión se incluyeron todos los estudios prospectivos en los que se evaluó el uso de la TB LAMP en muestras de esputo de adultos con signos y síntomas compatibles con la TB pulmonar que se realizaron en entornos con una carga de TB intermedia o alta. Se identificaron 20 estudios, incluidos todos los que realizó directamente FIND o los que fueron financiados a través de FIND luego de una petición de solicitudes. Se excluyó a los participantes en el estudio que no pudieron clasificarse como positivos o negativos para la TB teniendo en cuenta las definiciones de los patrones de referencia que se describen a continuación.

Para determinar la presencia o ausencia de TB, se usaron los patrones de referencia del cultivo de micobacterias que se enumeran a continuación. En los estudios que reunían los criterios de inclusión se realizaron uno o varios cultivos de esputo en medios sólidos (Löwenstein Jensen) o en medios líquidos utilizando el tubo indicador de crecimiento micobacteriano BACTEC™ (MGIT; Becton Dickinson, Franklin Lakes [Estados Unidos de América]) o tanto en medios líquidos como en sólidos. Para tener en cuenta el diferente número de cultivos realizados en los estudios y el distinto número de resultados disponibles de los cultivos de los participantes, se utilizaron tres patrones de referencia jerárquicos basados en el cultivo para evaluar la exactitud diagnóstica.

El **patrón 1** comprendía:

- Presencia de TB: Al menos un cultivo positivo confirmado como complejo *M. tuberculosis* mediante pruebas de determinación de la especie.
- Ausencia de TB: Ningún cultivo positivo y al menos dos cultivos negativos realizados con dos muestras de esputo diferentes.

El **patrón 2** comprendía:

- Presencia de TB: Al menos un cultivo positivo confirmado como complejo *M. tuberculosis* mediante pruebas de determinación de la especie.
- Ausencia de TB: Ningún cultivo positivo y al menos dos cultivos negativos realizados con una muestra de esputo como mínimo.

El **patrón 3** comprendía:

- Presencia de TB: Al menos un cultivo positivo confirmado como complejo *M. tuberculosis* mediante pruebas de determinación de la especie.
- Ausencia de TB: Ningún cultivo positivo y al menos uno negativo.

En los tres patrones, hay un equilibrio esperado entre el rendimiento de un diagnóstico confirmado de TB (el más alto con el patrón 1 y el más bajo con el patrón 3) y el número de estudios o participantes incluidos en el análisis (el más bajo con el patrón 1 y el más alto con el patrón 3). Así pues, utilizando el patrón 1, la probabilidad de resultados negativos falsos de la prueba evaluada es la mayor y la de resultados positivos falsos de la prueba evaluada es la menor. Además, utilizando el patrón 1, se espera que el número de estudios y participantes en los estudios incluidos sea el más bajo, porque se excluyen los estudios en los que se realizó un solo cultivo y los participantes de los estudios de los que solo se obtuvo un resultado negativo en el cultivo debido a la contaminación del cultivo; en cambio, utilizando el patrón 3, el número de estudios y de participantes en los estudios es el más alto.

De los 4760 adultos que reunían los criterios para su inclusión en el análisis, 1810 participantes (38%) en siete estudios reunieron los requisitos del patrón 1, 3110 participantes (65%) en 10 estudios reunieron los requisitos del patrón 2 y 4596 participantes (97%) en 13 estudios reunieron los requisitos del patrón 3 (cuadro 2.1).

El desempeño de la prueba se calculó utilizando estos tres patrones de referencia diferentes para las siguientes situaciones:

1. TB LAMP como reemplazo de la baciloscopia de esputo;
2. TB LAMP como reemplazo de la baciloscopia de esputo en personas con infección por el VIH;
3. TB LAMP como prueba adicional para las personas con baciloscopia de esputo negativa; y
4. TB LAMP en comparación directa con la prueba Xpert MTB/RIF.

Cuadro 2.1. TB LAMP en reemplazo de la baciloscopia: estimaciones de la sensibilidad y la especificidad combinadas

| | Patrón de referencia ^a | Sensibilidad combinada ^b | Especificidad combinada ^b |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Reemplazo de la baciloscopia | Estándar 1 | 77,7 (71,2-83,0) | 98,1 (95,7-99,2) |
| | Estándar 2 | 76,0 (69,9-81,2) | 98,0 (96,0-99,0) |
| | Estándar 3 | 80,3 (70,3-87,5) | 97,7 (96,1-98,7) |
| Reemplazo de la baciloscopia en las personas con infección por el VIH | Estándar 1 | NA | NA |
| | Estándar 2 | 63,8 (49,0-76,4) | 98,8 (85,1-99,9) |
| | Estándar 3 | 73,4 (51,9-87,6) | 95,0 (64,0-99,5) |
| Prueba complementaria en personas con baciloscopia negativa | Estándar 1 | 42,1 (30,0-55,3) | 98,4 (95,9-99,4) |
| | Estándar 2 | 42,2 (27,9-57,9) | 98,0 (96,0-99,0) |
| | Estándar 3 | 40,3 (27,9-54,0) | 97,7 (96,1-98,6) |
| En comparación con la prueba Xpert MTB/RIF | Estándar 1 | 81,1 (70,6-88,5) | 98,2 (95,9-99,2) |
| | Estándar 2 | 80,4 (73,4-85,9) | 97,4 (94,9-98,7) |
| | Estándar 3 | 84,0 (75,6-90,0) | 97,2 (94,4-98,6) |

LAMP: amplificación isotérmica mediada por bucles; NA: no aplicable; TB: tuberculosis.

^a Todos los patrones de referencia clasifican a los pacientes como personas con TB si ≥ 1 cultivo positivo se confirmó como *M. tuberculosis* mediante pruebas de determinación de la especie. Para clasificarlos como personas sin TB, los pacientes no debían tener ningún cultivo positivo y debían tener 1) al menos dos cultivos negativos en dos muestras de esputo diferentes (patrón 1), 2) al menos dos cultivos negativos en las mismas o diferentes muestras de esputo (patrón 2) o 3) al menos un cultivo negativo (patrón 3).

^b Los valores son porcentajes (intervalos de confianza de 95%).

2.5 Análisis de la costo-efectividad

Para el análisis de costos, se realizó un análisis ascendente de microcostos, con el objetivo de identificar, medir y valorar todos los recursos pertinentes para proporcionar las pruebas TB LAMP y Xpert MTB/RIF como pruebas diagnósticas habituales en laboratorios periféricos de Malawi y Viet Nam. Las dos estrategias de TB LAMP (utilizadas en reemplazo de la baciloscopia de esputo y como prueba complementaria de la baciloscopia de esputo para realizar pruebas adicionales en pacientes con baciloscopia negativa) se compararon con el algoritmo del caso base, con baciloscopia de esputo seguida por el diagnóstico clínico en los pacientes con un resultado negativo en la baciloscopia.

El costo medio ponderado por prueba TB LAMP fue de US\$ 13,78 a 16,22, y en el caso de la prueba Xpert MTB/RIF fue de US\$ 19,17 a 28,34 cuando estas pruebas se emplearon como pruebas diagnósticas habituales en todos los laboratorios de nivel periférico de ambos países. Los gastos del primer año necesarios para la implementación en laboratorios periféricos con un volumen de trabajo mediano (de 10 a 15 baciloscopias de esputo al día) en Viet Nam fueron de US\$ 26 917 para la TB LAMP y de US\$ 43 325 para la prueba Xpert MTB/RIF. Estos costos fueron de unos US\$ 3000 menos en Malawi, debido a que los costos operativos y de personal fueron menores. Asimismo, la TB LAMP fue considerablemente más barata de implementar, ya que representó 9,33% del presupuesto de control de la TB notificado para el 2014 en Malawi y 17,2% en Viet Nam; en comparación, la implementación de la prueba MTB/RIF representó 18% del presupuesto de control de la TB notificado en Malawi y 37% en Viet

Nam. En los análisis de la costo-efectividad, en ambos escenarios de implementación de la TB LAMP mejoraron las tasas de detección de casos, y ambas estrategias fueron costo-efectivas cuando se las comparó con los umbrales de voluntad de pago de la OMS.

Los resultados del análisis de la costo-efectividad demuestran que la TB LAMP puede ser una alternativa costo-efectiva comparada con la baciloscopia de esputo más el diagnóstico clínico en entornos donde no se puede implementar la prueba Xpert MTB/RIF debido a las necesidades de infraestructura, incluido el suministro continuo de energía. Sin embargo, dada la incapacidad de la TB LAMP de detectar la TB resistente a la rifampicina (TB RR) y su sensibilidad insuficiente para detectar la TB en personas con infección por el VIH, los responsables de las políticas nacionales deben evaluar con cautela la viabilidad operativa y las consideraciones relativas al costo antes de introducir esta tecnología.

2.6 Consideraciones relativas a la implementación

La revisión sistemática respalda el uso de la TB LAMP en reemplazo de la baciloscopia para el diagnóstico de la TB pulmonar en países con una carga de TB intermedia o alta. Sin embargo, la prueba Xpert MTB/RIF debe seguir siendo la prueba diagnóstica preferida ante cualquier persona en la que se sospeche una TB, siempre que haya suficientes recursos e infraestructura para apoyar su uso, dada la evidencia, su capacidad de identificar simultáneamente la resistencia a la rifampicina y el hecho de que está automatizada.

- Existen varias cuestiones operativas asociadas a la implementación de la TB LAMP, como la necesidad de electricidad, el almacenamiento adecuado y la eliminación de desechos apropiada, el seguimiento de las existencias y el control de la temperatura en lugares de almacenamiento donde las temperaturas superan la recomendación del fabricante (actualmente 30 °C para la TB LAMP).
- La TB LAMP se ha diseñado y evaluado para detectar *M. tuberculosis* en muestras de esputo. No se ha evaluado adecuadamente su uso con otras muestras (por ejemplo, orina, suero, plasma, LCR u otros líquidos y secreciones corporales).
- La adopción de la TB LAMP no elimina la necesidad de la baciloscopia, que se debe usar para hacer el seguimiento del tratamiento en los pacientes con TB farmacosenible. Sin embargo, la demanda de la baciloscopia de esputo convencional puede disminuir en entornos donde la TB LAMP sustituye total o parcialmente a la baciloscopia de esputo.
- La TB LAMP no debería sustituir a la prueba Xpert MTB/RIF porque esta última detecta simultáneamente la presencia de *M. tuberculosis* y la resistencia a la rifampicina, está automatizada y es relativamente sencilla de realizar.
- En los entornos donde no se pueda implementar la prueba Xpert MTB/RIF (por ejemplo, debido a un suministro eléctrico inadecuado, o a condiciones de temperatura, humedad o polvo excesivos), la TB LAMP puede ser una alternativa plausible.

Sección 3. Pruebas con sondas lineales de primera línea

En el 2008, la OMS aprobó el uso de pruebas con sondas lineales (LPA, por su sigla en inglés) comerciales para detectar el complejo *M. tuberculosis* además de la resistencia a la rifampicina y la isoniacida en muestras de esputo (pruebas directas) y en aislamientos del complejo *M. tuberculosis* obtenidos en cultivo (pruebas indirectas). En una revisión sistemática realizada entonces, se evaluó la exactitud diagnóstica de dos LPA disponibles en el mercado —la prueba INNO LiPA Rif.TB (Innogenetics, Gante [Bélgica]) y la prueba GenoType® MTBDRplus (versión 1), en adelante denominada versión 1 de Hain— y se aportó evidencia para la aprobación de la OMS (14, 15). Se informó que la exactitud de ambas pruebas era excelente en lo que se refiere a la detección de la resistencia a la rifampicina, pero que su exactitud diagnóstica en el caso de la resistencia a la isoniacida presentaba menor sensibilidad, pese a su gran especificidad. Al no haber datos suficientes que permitieran la estratificación en función de los resultados de la baciloscopia, la recomendación de la OMS de utilizar las LPA se limitaba a aislamientos obtenidos en cultivo o a muestras de esputo con baciloscopia positiva. Desde entonces se han publicado más datos sobre el uso de las LPA; se han desarrollado versiones más nuevas de la tecnología de LPA, como la versión 2 de la prueba Hain GenoType MTBDRplus, en adelante denominada versión 2 de Hain; y han entrado en el mercado otros fabricantes, como Nipro (Tokio [Japón]), que desarrolló la prueba Genoscholar™ NTM+MDRTB II, en adelante denominada prueba de Nipro.

En el 2015, FIND evaluó las LPA de Nipro y la versión 2 de Hain y las comparó con la versión 1 de Hain. El estudio demostró la equivalencia de las tres LPA disponibles en el mercado para la detección de la TB y de la resistencia a la rifampicina y la isoniacida (4).

3.1 Recomendación

3.1 En las personas con una muestra de esputo con baciloscopia positiva o un aislamiento del complejo *M. tuberculosis* obtenido en cultivo, para detectar la resistencia a la rifampicina y la isoniacida se pueden utilizar LPA moleculares comerciales como prueba inicial en lugar de PSF fenotípicas basadas en el cultivo. (*Recomendación condicional, certeza de la evidencia moderada para la exactitud de la prueba*)

3.2 Observaciones

1. Estas recomendaciones se aplican al uso de las LPA para analizar muestras de esputo con baciloscopia positiva (pruebas directas) y aislamientos del complejo *M. tuberculosis* obtenidos en cultivo (pruebas indirectas) tanto pulmonares como extrapulmonares.
2. No se recomienda usar las LPA para el análisis directo de muestras de esputo con baciloscopia negativa.
3. Estas recomendaciones se aplican a la detección del complejo *M. tuberculosis* y al diagnóstico de la TB MDR, pero reconocen que la exactitud de la detección de la resistencia a la rifampicina y a la isoniacida difiere y, por lo tanto, que la exactitud de un diagnóstico de TB MDR es, en general, reducida.

4. Estas recomendaciones no eliminan la necesidad de PSF convencionales basadas en el cultivo, que serán necesarias para determinar la resistencia a otros fármacos contra la TB y para hacer el seguimiento de la aparición de resistencia adicional.
5. La PSF convencional basada en el cultivo para la isoniacida todavía puede utilizarse para evaluar a los pacientes cuando el resultado de la LPA no detecta la resistencia a la isoniacida. Esto es particularmente importante para los grupos poblacionales con una probabilidad alta de resistencia a la isoniacida antes de la prueba.
6. Estas recomendaciones se aplican al uso de las LPA en niños, basándose en la generalización de los datos obtenidos en los adultos.

3.3 Descripción de las pruebas

Las LPA son una familia de pruebas de ADN en las que se utilizan tiras reactivas y que pueden detectar la cepa del complejo *M. tuberculosis* y determinar su perfil de farmacoresistencia mediante el patrón de unión de los amplicones (productos de amplificación del ADN) a sondas que se dirigen a: partes específicas del genoma del complejo *M. tuberculosis* (para detectar el complejo *M. tuberculosis*), las mutaciones más frecuentes asociadas a la resistencia a fármacos de primera y de segunda línea, o la secuencia correspondiente de ADN de tipo salvaje o sin mutar (para detectar la resistencia a fármacos contra la TB) (3).

Las LPA se basan en la tecnología de hibridación inversa del ADN en tiras reactivas y constan de tres etapas: La extracción del ADN de aislamientos de *M. tuberculosis* en cultivo o directamente de muestras de pacientes, seguida por amplificación mediante PCR múltiple y a continuación hibridación inversa con visualización de la unión de amplicones (o su falta de unión) a sondas de tipo salvaje y con mutaciones (4).

Aunque las LPA son técnicamente más complejas de realizar que la prueba Xpert MTB/RIF, pueden detectar la resistencia a la isoniacida. Las plataformas de ensayo se han diseñado para un entorno de laboratorio de referencia y, por tanto, son principalmente aplicables a los países con una carga de TB alta. Los resultados se pueden obtener en 5 horas.

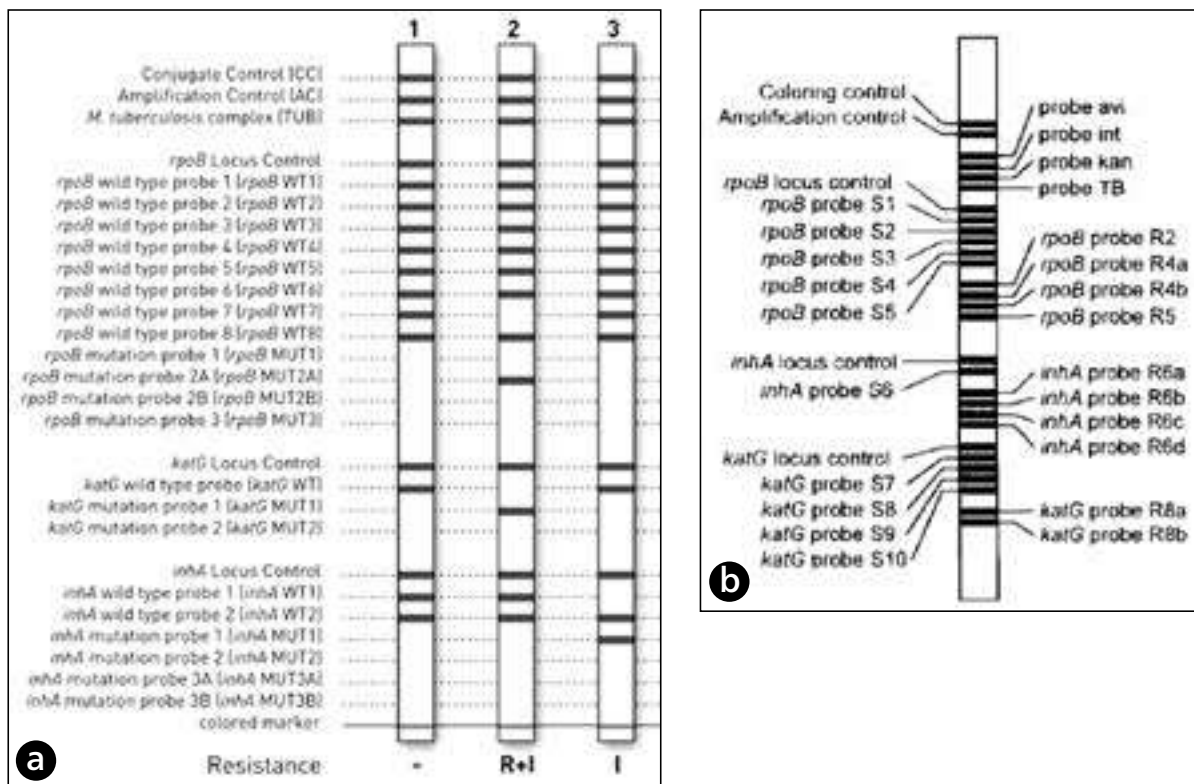
Algunos de estos pasos pueden automatizarse, lo que hace que el método sea más rápido y robusto y se reduzca el riesgo de contaminación.

La versión 1 y la versión 2 de la prueba de Hain incluyen sondas de *rpoB* para detectar la resistencia a la rifampicina, sondas de *katG* para detectar las mutaciones asociadas a la resistencia de alto nivel a la isoniacida, y sondas de la región promotora del gen *inhA* para detectar las mutaciones normalmente asociadas a la resistencia de bajo nivel a la isoniacida. Las sondas utilizadas para detectar el tipo salvaje y mutaciones específicas son las mismas para ambas versiones de la LPA de Hain (figura 3.1a).

Del mismo modo, la prueba de Nipro permite identificar el complejo *M. tuberculosis*, y la resistencia a la rifampicina y la isoniacida. La prueba de Nipro también diferencia *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. kansasii* de otras micobacterias (figura 3.1b).

Las sondas para las mutaciones de los genes *rpoB*, *katG* y de la región promotora del gen *inhA* son las mismas en las tres pruebas, con la excepción de la mutación S315N de *katG*, que se incluye en la prueba de Nipro pero no en las versiones 1 y 2 de la prueba de Hain. Hay algunas variaciones menores en las regiones de codones cubiertas para el tipo salvaje entre las versiones 1 y 2 de la prueba de Hain y la prueba de Nipro.

Figura 3.1 Ejemplos de diferentes lecturas de tiras reactivas de pruebas con sondas lineales: a) Hain GenoType MTBDRplus, versión 1 y versión 2 (Hain Lifescience, Nehren [Alemania]), y b) Nipro NTM+MDRTB Detection Kit 2 (Nipro, Tokio [Japón])



Fuente: Por cortesía de la Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (FIND).

3.4 Justificación y evidencia

En el 2015, la OMS encargó una revisión sistemática de la exactitud de las LPA comerciales para la detección del complejo *M. tuberculosis* y de la resistencia a la rifampicina y la isoniazida. Se identificaron un total de 74 estudios, que comprenden 94 conjuntos únicos de datos (véase el **anexo 1.3**). De estos 94 conjuntos de datos, 83 evaluaron la versión 1 de la prueba de Hain, cinco evaluaron la versión 2 de Hain y seis evaluaron la prueba de Nipro. Solo uno de los estudios realizó pruebas comparativas de las tres LPA en muestras clínicas analizadas directamente y en aislamientos investigados indirectamente; estos datos se incluyeron como seis conjuntos de datos separados (16). En ningún estudio se realizaron pruebas de LPA en muestras y aislamientos obtenidos en cultivo de los mismos pacientes, lo que impidió hacer comparaciones directas dentro de cada estudio.

Tras la revisión sistemática del 2015, el Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis convocó a un GDG en marzo del 2016 con el propósito de evaluar los datos y actualizar las recomendaciones de política del 2008 sobre el uso de LPA comerciales para detectar el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la isoniazida y la rifampicina. Las preguntas PICO se presentan en el **recuadro 3.1**.

Se compararon las LPA con la PSF fenotípica en cultivo como patrón de referencia de y con un patrón de referencia compuesto que combinaba los resultados de la secuenciación genética

con los resultados de la PSF fenotípica basada en el cultivo. La PSF fenotípica fue el principal patrón de referencia aplicado a todos los participantes en todos los análisis. Estos análisis se estratificaron: en primer lugar, en función de la sensibilidad o la resistencia a la rifampicina o la isoniacida (o ambas), y, en segundo lugar, en función del tipo de prueba de LPA (prueba indirecta o prueba directa).

Recuadro 3.1. Preguntas PICO

1. ¿Deben emplearse las LPA para guiar las decisiones clínicas de utilizar la rifampicina en las pruebas directas de muestras y las pruebas indirectas de aislamientos obtenidos en cultivo de pacientes con signos y síntomas compatibles con la TB?
2. ¿Deben usarse las LPA para guiar las decisiones clínicas de utilizar la isoniacida en las pruebas directas de las muestras y las pruebas indirectas de aislamientos obtenidos en cultivo de pacientes con signos y síntomas compatibles con la TB?
3. ¿Deben utilizarse las LPA para diagnosticar la TB MDR en pacientes con signos y síntomas compatibles con la TB?
4. ¿Deben usarse las LPA para diagnosticar la TB en pacientes con signos y síntomas compatibles con la TB pero con resultados negativos en la baciloscopia de esputo?

Varios estudios contribuyeron en relación con la sensibilidad (ausencia de negativos verdaderos y de positivos falsos) o la especificidad (ausencia de positivos verdaderos y de negativos falsos), pero en relación con ambas. En lo que respecta a estos estudios, se realizó por separado un metanálisis univariante de efectos aleatorios de las estimaciones de la sensibilidad o la especificidad, con el fin de hacer un uso óptimo de los datos. Los resultados del análisis univariante (utilizando todos los estudios) se compararon con los resultados del análisis bivariante del subconjunto de estudios que contribuyeron a las estimaciones tanto de la sensibilidad como de la especificidad.

Si había por lo menos cuatro estudios de las pruebas evaluadas con datos que solo contribuían a la sensibilidad o la especificidad, se realizaba un metanálisis univariante de efectos aleatorios para evaluar una estimación resumida, suponiendo que no había correlación entre la sensibilidad y la especificidad. En los casos en que había menos de cuatro estudios, o cuando en los diagramas de bosque (forest plots) se observaba una heterogeneidad sustancial que impedía un metanálisis, se realizaba un análisis descriptivo para estas pruebas evaluadas. Se evaluaron visualmente los diagramas de bosque para determinar la heterogeneidad entre los estudios en cada prueba evaluada y en los diagramas resumidos para determinar la variabilidad de las estimaciones y la amplitud de la región de predicción (una región de predicción más amplia sugiere una mayor heterogeneidad).

El desempeño de las pruebas se resume en el [cuadro 3.1](#). Los resultados se basan en varios estudios y muestras analizados. En algunos casos se disponía de muy pocos estudios para realizar un metanálisis. Los resultados de la única comparación directa de las tres pruebas se presentan en las columnas de la derecha. Los datos presentados son todos comparaciones con la PSF fenotípica basada en el cultivo como patrón de referencia.

Cuadro 3.1. Desempeño de las tres pruebas de LPA para la detección de la resistencia a la rifampicina y la isoniacida con la PSF fenotípica basada en el cultivo como patrón de referencia

| | | Metanálisis del desempeño combinado | | Nathavitharana et al. 2017 (16) ^a | |
|-------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------|---------------------|
| | LPA | Sensibilidad (%) ^b | Especificidad (%) | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
| Muestras de esputo: rifampicina | Hain, versión 1 | 96,8 (94,7–98,1) | 98,1 (96,9–98,8) | 97,1 (93,3–99,0) | 97,1 (94,3–98,7) |
| | Hain, versión 2 | 95,8 (92,6–97,6) | 98,4 (96,9–99,2) | 98,2 (95,0–99,6) | 97,8 (95,3–99,2) |
| | Nipro | 75–100 ^c | 96,5–100 ^c | 96,5 (92,5–98,7) | 97,5 (94,8–99,0) |
| Muestras de esputo: isoniacida | Hain, versión 1 | 88,4 (84,4–91,6) | 98,3 (97,4–98,9) | 94,4 (90,2–97,2) | 96,4 (93,2–98,3) |
| | Hain, versión 2 | 94,5 (91,4–96,5) | 99,3 (92,6–100,0) | 95,4 (91,5–97,9) | 98,8 (96,5–99,8) |
| | Nipro | 50–94,9 ^c | 96,5–97,8 ^c | 94,9 (90,9–97,5) | 97,6 (94,8–99,1) |
| Aislamientos obtenidos en cultivo: rifampicina | Hain, versión 1 | 97,3 (95,7–98,3) | 99,5 (98,8–98,8) | 91,3 (86,0–95,0) | 97,1 (94,3–98,7) |
| | Hain, versión 2 | 91,3 ^d | 98,0 ^d | 91,3 (86,0–95,0) | 97,1 (94,3–98,7) |
| | Nipro | 92,8–98,9 ^c | 97,3–98,2 ^c | 92,4 (87,4–95,9) | 97,5 (94,3–99,2) |
| Aislamientos aisladas en cultivo: isoniacida | Hain, versión 1 | 91,5 (89,0–93,5) | 99,8 (99,3–100) | 89,4 (84,3–93,3) | 98,9 (96,0–99,9) |
| | Hain, versión 2 | 89,4 ^d | 98,9 ^d | 89,4 (84,3–93,3) | 98,9 (96,0–99,9) |
| | Nipro | 61,6–91,6 ^c | 99,4–100 ^c | 89,9 (84,9–93,8) | 99,4 (96,9–100) |

PSF: pruebas de sensibilidad a fármacos; LPA: prueba con sondas lineales.

^a Resultados de la comparación directa de las tres pruebas en sonda lineal de Nathavitharana et al. 2017 (16).

^b Se muestran los valores de la sensibilidad y la especificidad con el intervalo de confianza de 95% entre paréntesis.

^c Menos de cuatro estudios: no es posible el metanálisis.

^d Un estudio.

3.5 Consideraciones relativas a la implementación

La adopción de las LPA para detectar la resistencia a la rifampicina y a la isoniacida no elimina la necesidad de contar con capacidad para el cultivo convencional y las PSF. El cultivo y la PSF fenotípica basada en el cultivo tienen una función crucial en el seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento y la detección de la resistencia adicional a fármacos de segunda línea.

- La adopción de las LPA debe hacerse por etapas, comenzando por los laboratorios de referencia nacionales o centrales, o los que tengan una capacidad demostrada para realizar pruebas moleculares. Se podría considerar la ampliación, en el contexto de los planes del país para el fortalecimiento de los laboratorios, la disponibilidad de personal suficiente en los centros periféricos y la calidad de los sistemas de transporte de muestras.
- Se debe proporcionar infraestructura y equipos de laboratorio suficientes y apropiados para garantizar el cumplimiento de las precauciones necesarias en materia de bioseguridad y prevención de la contaminación —el procesamiento de las muestras para el cultivo y los procedimientos para manipular los cultivos deben realizarse en cabinas de seguridad biológica en laboratorios de contención de la TB—.
- Las instalaciones de laboratorio para las LPA requieren por lo menos tres salas separadas: una para la extracción de ADN, otra para los procedimientos previos a la amplificación y la última para la amplificación y los procedimientos posteriores a la amplificación. Para evitar la contaminación, se debe restringir el acceso a las instalaciones donde se realizan las pruebas moleculares, implementar un flujo de trabajo unidireccional y establecer protocolos de limpieza estrictos.
- El personal de laboratorio apropiado debe recibir capacitación para realizar los procedimientos de LPA, y debe ser supervisado por un miembro del personal de grado superior que cuente con la capacitación y la experiencia suficientes en ensayos moleculares. Se debe elaborar con carácter prioritario un programa de evaluación externa de la calidad de los laboratorios que utilizan las LPA.
- Hay que establecer mecanismos para notificar rápidamente a los médicos los resultados de la LPA, con el fin de proporcionar a los pacientes el beneficio de un diagnóstico temprano. La misma infraestructura utilizada para realizar las LPA puede usarse también para las LPA de segunda línea.
- Las LPA han sido diseñadas para detectar la TB y la resistencia a la rifampicina y a la isoniacida en las pruebas directas con muestras de esputo procesadas y en las pruebas indirectas con aislamientos obtenidos en cultivos de *M. tuberculosis*. No se ha evaluado suficientemente el uso de las LPA con otras muestras de las vías respiratorias (por ejemplo, de lavado broncoalveolar o aspirado gástrico) o muestras extrapulmonares (por ejemplo, muestras de tejidos, LCR u otros líquidos y secreciones corporales).
- La disponibilidad de fármacos de segunda línea es fundamental cuando se detecta la resistencia a la rifampicina, la isoniacida o ambas.
- En los pacientes con TB MDR o TB resistente a la rifampicina (TB-RR/MDR) confirmada, se recomienda usar LPA de segunda línea para detectar la resistencia adicional a fármacos contra la TB de segunda línea.

Sección 4. Pruebas con sondas lineales de segunda línea

Los métodos genotípicos (moleculares) tienen ventajas considerables para ampliar a mayor escala el manejo y la vigilancia programáticas de la TB farmacorresistente, ya que ofrecen un diagnóstico rápido, pruebas normalizadas, la posibilidad de un rendimiento alto y menos requisitos de bioseguridad en el laboratorio. Las pruebas moleculares para detectar la farmacorresistencia —por ejemplo, la prueba GenoType MTBDRsl (Hain Lifescience, Nehren [Alemania]), en lo sucesivo denominada MTBDRsl (17)— han demostrado ser prometedoras para el diagnóstico de la TB farmacorresistente. Estas pruebas son rápidas (pueden realizarse en un solo día laborable) y detectan la presencia de mutaciones asociadas a la resistencia a fármacos. La MTBDRsl pertenece a una categoría de pruebas genéticas moleculares denominadas “LPA de segunda línea” (LPA SL).

La prueba MTBDRsl (versión 1.0) fue la primera LPA SL que se comercializó para detectar la resistencia a fármacos contra la TB de segunda línea. En el 2015, el fabricante desarrolló y comercializó la versión 2.0 de la prueba MTBDRsl. La versión 2.0 detecta las mutaciones asociadas a la resistencia a las fluoroquinolonas y a fármacos inyectables de segunda línea detectadas por la versión 1.0, además de otras mutaciones adicionales. Cuando se ha confirmado el diagnóstico de TB RR/MDR, se puede utilizar una LPA SL para detectar la resistencia adicional a fármacos de segunda línea.

La prueba MTBDRsl incorpora sondas para detectar mutaciones en genes asociadas a la resistencia a las fluoroquinolonas o a fármacos inyectables de segunda línea (*gyrA* y *rrs* en la versión 1.0 y esos genes más *gyrB* y el promotor de *eis* en la versión 2.0). La presencia de mutaciones en esas regiones no implica necesariamente la resistencia a todos los antibióticos de un grupo determinado. Si bien las mutaciones específicas en estas regiones pueden asociarse a diferentes grados de resistencia (es decir, distintas concentraciones inhibitoras mínimas) frente a cada fármaco que integra un grupo determinado, no se conoce por completo el grado de resistencia cruzada.

4.1 Recomendaciones

- 4.1 En los pacientes con TB RR/MDR confirmada, se pueden usar LPA SL como prueba inicial, en lugar de la PSF fenotípica basada en el cultivo, para detectar la resistencia a las fluoroquinolonas.
- 4.2 En los pacientes con TB RR/MDR confirmada, se pueden usar LPA SL como prueba inicial, en lugar de la PSF fenotípica basada en el cultivo, para detectar la resistencia a fármacos inyectables de segunda línea.

4.2 Observaciones

- Estas recomendaciones se aplican al uso de las LPA SL para analizar muestras de esputo (pruebas directas) y aislamientos obtenidos en cultivo de *M. tuberculosis* (pruebas indirectas) de muestras tanto pulmonares como extrapulmonares. El análisis directo de las muestras de esputo permite instaurar antes el tratamiento adecuado.

- Estas recomendaciones se aplican a las pruebas directas en muestras de esputo para el diagnóstico de la TB RR/MDR, independientemente de la situación respecto a la baciloscopia, aunque reconociendo que la tasa de resultados indeterminados es mayor cuando se analizan muestras de esputo con baciloscopia negativa que con las muestras de esputo con baciloscopia positiva.
- Estas recomendaciones se aplican al diagnóstico de la TB extensamente resistente (TB XDR), aunque reconociendo que la exactitud para la detección de la resistencia a las fluoroquinolonas y a fármacos inyectables de segunda línea difiere y, por consiguiente, que la exactitud de un diagnóstico de TB XDR suele ser reducida.
- Estas recomendaciones no eliminan la necesidad de contar con la capacidad de realizar PSF fenotípicas convencionales, que serán necesarias para confirmar la resistencia a otros fármacos y para hacer el seguimiento de la aparición de resistencia a otros fármacos.
- Se pueden seguir utilizando las PSF fenotípicas convencionales en la evaluación de los pacientes con resultados negativos en las LPA SL, sobre todo en grupos poblacionales que, antes de la prueba, tengan una probabilidad alta de resistencia a las fluoroquinolonas, a fármacos inyectables de segunda línea, o a ambos.
- Estas recomendaciones se aplican al uso de LPA SL en niños con TB RR/MDR confirmada, basándose en la generalización de los datos obtenidos en los adultos.
- Las mutaciones que confieren resistencia a fármacos detectadas mediante LPA SL están muy correlacionadas con la resistencia fenotípica al ofloxacina y a la levofloxacina. Sin embargo, la correlación de estas mutaciones con la resistencia fenotípica a la moxifloxacina y la gatifloxacina no es clara, y la inclusión de la moxifloxacina o la gatifloxacina en un esquema de tratamiento de la TB MDR se guía mejor por los resultados de las PSF fenotípicas.
- Las mutaciones que confieren resistencia a fármacos detectadas mediante LPA SL están muy correlacionadas con la resistencia fenotípica a fármacos inyectables de segunda línea y son una indicación para utilizar un esquema de tratamiento de la TB MDR convenientemente reforzado.
- Dada la alta especificidad para detectar la resistencia a las fluoroquinolonas y a fármacos inyectables de segunda línea, los resultados positivos en las LPA SL pueden utilizarse para orientar la implementación de las precauciones adecuadas para el control de las infecciones.

4.3 Descripción de las pruebas

Las LPA SL se basan en el mismo principio que las LPA de primera línea. El procedimiento puede realizarse **directamente** utilizando una muestra de esputo procesada o **indirectamente** usando ADN aislado y amplificado de un cultivo de *M. tuberculosis*. Las pruebas directas implican los siguientes pasos:

1. Descontaminación (por ejemplo, con hidróxido de sodio) y concentración de una muestra de esputo por centrifugación.
2. Aislamiento y amplificación del ADN.
3. Detección de los productos de amplificación mediante hibridación inversa.
4. Visualización mediante una reacción cromógena de la fosfatasa alcalina conjugada con estreptavidina.

Las pruebas indirectas incluyen solo los pasos 2-4. Las bandas observadas, cada una de las cuales corresponde a una sonda de tipo salvaje o de genotipo resistente, pueden utilizarse para determinar el perfil de sensibilidad a fármacos de la muestra analizada. El ensayo puede realizarse y finalizarse en un solo día laborable.

La prueba evaluada utilizada fue la MTBDRs₁; las diferentes características de las versiones 1.0 y 2.0 se presentan en el cuadro 4.1. Las LPA SL detectan mutaciones específicas asociadas a la resistencia al grupo de las fluoroquinolonas (incluidas la ofloxacina, la levofloxacina, la moxifloxacina y la gatifloxacina) y a fármacos inyectables de segunda línea (incluidas la kanamicina, la amikacina y la capreomicina) en el complejo *M. tuberculosis*. La versión 1.0 detecta mutaciones en la región determinante de la resistencia a las quinolonas de *gyrA* (codones 85-97) y *rrs* (codones 1401, 1402 y 1484). La versión 2.0 detecta además mutaciones en la región determinante de la resistencia a las quinolonas de *gyrB* (codones 536-541) y en la región promotora de *eis* (codones -10 a -14) (17). Las mutaciones en estas regiones pueden causar una resistencia adicional a las fluoroquinolonas o a los fármacos inyectables de segunda línea, respectivamente; así pues, se espera que la versión 2.0 tenga mayor sensibilidad para detectar la resistencia a estos grupos de fármacos. Las mutaciones en algunas regiones (por ejemplo, la región promotora de *eis*) pueden ser responsables de causar resistencia a un fármaco determinado más que a otros del mismo grupo. Por ejemplo, la mutación C14T de *eis* se asocia a la resistencia a la kanamicina en cepas de Europa oriental (18). La versión 1.0 también detecta mutaciones en *embB* que pueden codificar para la resistencia al etambutol. Dado que el etambutol es un fármaco de primera línea y se omitió en la versión 2.0, en esta revisión no se determinó la exactitud de la detección de la resistencia al etambutol.

Cuadro 4.1. Características de las versiones 1.0 y 2.0 de la prueba GenoType MTBDRs₁, según el fabricante

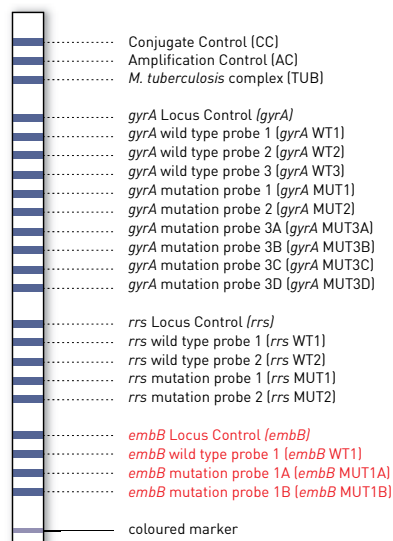
| Detección | Versión 1.0 Complejo <i>M. tuberculosis</i> y resistencia a las fluoroquinolonas, a fármacos inyectables de segunda línea y al etambutol | Versión 2.0 Complejo <i>M. tuberculosis</i> y resistencia a las fluoroquinolonas y a fármacos inyectables de segunda línea |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muestras | Muestras con baciloscopia positiva y aislamientos obtenidos en cultivo | Muestras con baciloscopia positiva y baciloscopia negativa y aislamientos obtenidos en cultivo |
| Resistencia a las fluoroquinolonas | Mutaciones en la región determinante de la resistencia del gen <i>gyrA</i> | Mutaciones en las regiones determinantes de la resistencia de los genes <i>gyrA</i> y <i>gyrB</i> |
| Resistencia a los fármacos inyectables de segunda línea | Mutaciones en la región determinante de la resistencia del gen <i>rrs</i> | Mutaciones en la región determinante de la resistencia del gen <i>rrs</i> y de la región promotora de <i>eis</i> |
| Resistencia al etambutol | Mutaciones en el gen <i>embB</i> | No incluidas |

Se necesitan más datos para conocer mejor la correlación de la presencia de ciertas mutaciones que confieren resistencia a las fluoroquinolonas con la resistencia fenotípica determinada mediante PSF con los resultados de los pacientes.

En la figura 4.1 se muestra un ejemplo de los resultados de las versiones 1.0 y 2.0 de la prueba MTBDRsl. Se incluye una banda para la detección del complejo *M. tuberculosis* (la banda "TUB"), así como dos controles internos (control conjugado y control de amplificación) y un control para cada locus génico (versión 2.0: *gyrA*, *gyrB*, *rrs*, *eis*). Los dos controles internos más cada control de locus génicos deben ser positivos, de lo contrario no se puede evaluar la prueba en lo que respecta a ese fármaco en particular. Un resultado puede ser indeterminado para un locus pero válido para otro (basándose en un control del *locus* específico del gen que falle).

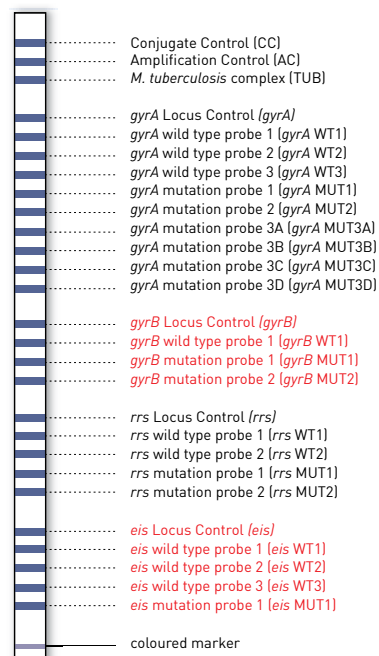
Figura 4.1 Ejemplos de diferentes lecturas de tiras reactivas de la prueba GenoType MTBDRsl

GenoType MTBDRsl VER 1.0



Las diferencias entre las dos versiones están en letra roja

GenoType MTBDRsl VER 2.0



Fuente: Por cortesía de la Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (FIND).

El fabricante suministra una plantilla, para ayudar al usuario a leer las tiras reactivas, donde los patrones de las bandas se califican a simple vista, se transcriben e informan. En entornos con un volumen alto de pruebas, se puede incorporar el lector automatizado GenoScan® para interpretar automáticamente los patrones de bandas y proporcionar una interpretación sugerida. Si el operador está de acuerdo con la interpretación, los resultados se cargan automáticamente, reduciendo así los posibles errores de transcripción.

4.4 Justificación y evidencia

En marzo del 2016, el Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis convocó un GDG para evaluar los datos disponibles sobre el uso de la prueba MTBDRs/. La OMS encargó una revisión sistemática sobre la exactitud y el uso clínico de pruebas para la detección de mutaciones asociadas a la resistencia a las fluoroquinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea en personas con TB RR/MDR.

Las preguntas PICO que figuran en el [recuadro 4.1](#) se diseñaron para que sirvieran de base para la búsqueda, la recuperación y el análisis de la evidencia.

Recuadro 4.1. Preguntas PICO

1. ¿Se debe usar la prueba MTBDRs/ para guiar las decisiones clínicas de emplear fluoroquinolonas en pacientes con TB RR/MDR confirmada?
 - Pruebas directas (con estratificación en función del grado de la baciloscopia: baciloscopia negativa; dudosa; 1+; ≥2+).
 - Pruebas indirectas.
2. ¿Se debe usar la prueba MTBDRs/ para guiar las decisiones clínicas de emplear fármacos inyectables de segunda línea en pacientes con diagnóstico de TB RR/MDR?
 - Pruebas directas (con estratificación en función del grado de la baciloscopia: baciloscopia negativa; dudosa; 1+; ≥2+).
 - Pruebas indirectas.

Se identificaron 29 estudios únicos, en 26 de los cuales (incluidos 21 estudios de la revisión Cochrane original) se evaluó la versión 1.0 de la prueba MTBDRs/. En tres estudios (uno publicado y dos no) se evaluó la versión 2.0. Los datos de las versiones 1.0 y 2.0 de la prueba MTBDRs/ se analizaron por separado. Para los análisis principales se utilizó como patrón de referencia a la PSF fenotípica basada en el cultivo. Estos análisis se estratificaron, en primer lugar, en función de la sensibilidad o la resistencia a un medicamento dado y, en segundo lugar, en función del tipo de prueba de LPA SL (indirecta o directa).

4.5 Desempeño de las LPA SL en muestras de esputo y aislamientos obtenidos en cultivo

En los pacientes con TB RR/MDR, un resultado positivo en una LPA SL para la resistencia a las fluoroquinolonas (como clase) o a los medicamentos inyectables de segunda línea (como grupo de fármacos) se puede utilizar con confianza. La exactitud diagnóstica de las LPA SL es similar cuando se realizan directamente en muestras de esputo o indirectamente en aislamientos de *M. tuberculosis*.

Dada la confianza en un resultado positivo y la capacidad de la prueba de proporcionar rápidamente los resultados, el GDG consideró que se puede plantear el uso de LPA SL como prueba inicial para detectar la resistencia a las fluoroquinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea. Sin embargo, cuando el resultado de la prueba es negativo, puede ser necesario hacer una PSF fenotípica basada en el cultivo, sobre todo en entornos donde la probabilidad de resistencia a las fluoroquinolonas o a los fármacos inyectables de segunda línea (o a ambos) sea alta antes de realizar la prueba. El uso de LPA SL en la atención habitual debe mejorar el tiempo que transcurre hasta el diagnóstico de la resistencia a las fluoroquinolonas y los fármacos inyectables de segunda línea, especialmente cuando se utiliza para el análisis directo de muestras de esputo de pacientes con TB RR/MDR confirmada. La detección temprana de la resistencia a fármacos debe permitir el inicio temprano del tratamiento adecuado y mejorar los resultados de salud de los pacientes. En general, la prueba funciona bien en el análisis directo de muestras de esputo de pacientes con TB RR/MDR confirmada, aunque la tasa de resultados indeterminados es mayor cuando se analizan muestras de esputo con baciloscopia negativa en comparación con las muestras de esputo con baciloscopia positiva.

Cuando se utiliza la prueba MTBDRs/ para el análisis directo de muestras de esputo con baciloscopia negativa obtenidas de una población de pacientes con TB farmacorresistente confirmada, hasta 44% de los resultados pueden ser indeterminados (menos con la versión 2.0, aunque los datos son muy escasos) y, por lo tanto, es necesario repetir las pruebas o realizar pruebas adicionales. Sin embargo, si se aplicara la misma prueba a muestras de esputo de pacientes sin TB o TB farmacorresistente confirmadas y con baciloscopia negativa (es decir, pacientes en los que se sospeche una TB farmacorresistente), la tasa de resultados indeterminados de la prueba sería significativamente mayor. Dadas la sensibilidad y la especificidad de la prueba cuando se realiza una LPA SL directamente en el esputo, el GDG consideró que las LPA SL pueden utilizarse para analizar todas las muestras de esputo de pacientes con TB RR/MDR confirmada, independientemente de si el resultado de la baciloscopia es positivo o negativo.

Cuadro 4.2 Exactitud de la prueba GenoType MTBDRs/ (versión 1.0) para las pruebas indirectas y directas (muestras con baciloscopia positiva) de la resistencia a las fluoroquinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea, así como de la TB XDR, usando PSF basada en el cultivo como patrón de referencia

| Sensibilidad combinada (IC de 95%) | Especificidad combinada (IC de 95%) | Especificidad combinada (IC de 95%) | Especificidad combinada (IC de 95%) | Sensibilidad combinada Valor p^a | Especificidad combinada Valor p^a |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Fluoroquinolonas, prueba indirecta (19 estudios, 2223 participantes) | | Fluoroquinolonas, prueba directa (9 estudios, 1771 participantes) | | | |
| 85,6% (79,2–90,4%) | 98,5% (95,7–99,5%) | 86,2% (74,6–93,0%) | 98,6% (96,9–99,4%) | 0,932 | 0,333 |
| FISL, prueba indirecta (16 estudios, 1921 participantes) | | FISL, prueba directa (8 estudios, 1639 participantes) | | | |
| 76,5% (63,3–86,0%) | 99,1% (97,3–99,7%) | 87,0% (38,1–98,6%) | 99,5% (93,6–100,0%) | 0,547 | 0,664 |
| TB XDR, prueba indirecta (8 estudios, 880 participantes) | | TB XDR, prueba directa (6 estudios, 1420 participantes) | | | |
| 70,9% (42,9–88,8%) | 98,8% (96,1–99,6%) | 69,4% (38,8–89,0%) | 99,4% (95,0–99,3%) | 0,888 | 0,855 |

IC: intervalo de confianza; PSF: pruebas de sensibilidad a fármacos; FISL: s inyectables de segunda línea; TB XDR: tuberculosis extensamente resistente.

^a Prueba del cociente de probabilidades para la evidencia de una diferencia significativa entre las estimaciones de la exactitud.

Por las razones mencionadas anteriormente (datos insuficientes debido a la escasez de estudios sobre la versión 2.0 de la prueba), no se presentan en este documento los resultados de la versión 2.0. En lo que respecta a la versión 2.0 de la MTBDRs/, los datos eran demasiado escasos o demasiado heterogéneos para combinarlos en un metanálisis o para comparar las pruebas indirectas y las directas.

En tres estudios se evaluó la versión 2.0 de la prueba MTBDRs/ en 562 personas, incluidos 111 casos confirmados de TB con resistencia a las fluoroquinolonas determinada mediante pruebas indirectas en un cultivo de *M. tuberculosis*, en comparación con el patrón de referencia fenotípico, la PSF basada en el cultivo. Las estimaciones de la sensibilidad fueron de 84 100% y las de la especificidad de 99 100%.

Véase en el **anexo 4.8 publicado en la web** información detallada sobre las concentraciones de fármacos usadas en las PSF basadas en el cultivo para evaluar el desempeño de las LPA SL en cada estudio incluido [en inglés].

4.6 Consideraciones relativas a la implementación

Las LPA SL únicamente deben usarse para analizar muestras de pacientes con TB RR/MDR confirmada. La adopción de las LPA SL no elimina la necesidad de contar con capacidad para realizar el cultivo y las PSF convencionales. Pese a la especificidad adecuada de las LPA SL para la detección de la resistencia a las fluoroquinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea, son necesarios el cultivo y la PSF fenotípica para descartar completamente la resistencia a los fármacos de estos grupos de medicamentos y a otros fármacos de segunda línea. Se aplican las siguientes consideraciones relativas a la implementación:

- Las LPA SL no pueden determinar la resistencia a fármacos específicos del grupo de las fluoroquinolonas. Las mutaciones que confieren resistencia detectadas mediante las LPA SL están muy correlacionadas con la resistencia fenotípica a la ofloxacin y a la levofloxacin. Sin embargo, la correlación de estas mutaciones con la resistencia fenotípica a la moxifloxacin y la gatifloxacin no es clara, y la inclusión de la moxifloxacin o la gatifloxacin en un esquema de tratamiento de la TB MDR se guía mejor por los resultados de las PSF fenotípicas.
- Las mutaciones en algunas regiones (por ejemplo, la región promotora de eis) pueden ser responsables de causar resistencia a un fármaco de un grupo más que a otros del mismo grupo. Por ejemplo, la mutación C14T de eis se asocia a la resistencia a la kanamicina en cepas de Europa oriental.
- Las LPA SL deben utilizarse en el análisis directo de las muestras de esputo, independientemente de si el resultado de la baciloscopia de las muestras es negativo o positivo.
- Las LPA SL se han diseñado para detectar la TB y la resistencia a las fluoroquinolonas y a fármacos inyectables de segunda línea en muestras de esputo. No se han evaluado adecuadamente otras muestras de las vías respiratorias (por ejemplo, de lavado broncoalveolar o aspirado gástrico) o muestras extrapulmonares (muestras de tejidos, LCR u líquidos y secreciones corporales).
- El cultivo y la PSF fenotípica tienen una función crucial en el seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento y en la detección de la resistencia adicional a fármacos de segunda línea durante el tratamiento.
- Las LPA SL son adecuadas para su uso en el nivel de los laboratorios de referencia centrales o nacionales; también pueden usarse en el nivel regional, siempre que sea posible garantizar la infraestructura adecuada (se necesitan tres salas separadas).
- Todos los pacientes identificados mediante las LPA SL deben tener acceso al tratamiento adecuado y a medicación complementaria.

Sección 5. Prueba de determinación del lipoarabinomanano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral

Las pruebas basadas en la detección del antígeno lipoarabinomanano (LAM) en la orina han surgido como alternativas para el diagnóstico de la TB en el punto de atención. La sensibilidad de las pruebas de detección del lipoarabinomanano en orina actualmente disponibles es insuficiente, por lo que no son adecuadas como pruebas diagnósticas generales de la TB. Sin embargo, a diferencia de los métodos diagnósticos tradicionales, tienen mayor sensibilidad en el diagnóstico de la TB en las personas con infección concomitante por el VIH. La sensibilidad estimada es aún mayor en pacientes con conteos bajas de linfocitos CD4. La prueba de determinación del lipoarabinomanano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) en tiras reactivas —la prueba Alere Determine TB LAM Ag (Estados Unidos de América), en adelante denominada AlereLAM— es actualmente la única prueba para la determinación del LAM en orina disponible en el mercado que podría utilizarse para incluir en el diagnóstico de la TB en a pacientes con inmunodepresión avanzada inducida por el VIH, y facilitar el inicio temprano del tratamiento contra la TB.

5.1 Recomendaciones

En pacientes hospitalizados

5.1 La OMS recomienda firmemente el uso de la LF LAM como ayuda para el diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños VIH+:

1. con signos y síntomas de TB (*pulmonar o extrapulmonar*)(*recomendación firme, certeza de la evidencia moderada para los efectos de la intervención*); o
2. con enfermedad por el VIH avanzada¹⁵ o que estén gravemente enfermos¹⁶ (*recomendación firme, certeza de la evidencia moderada para los efectos de la intervención*) [1];¹⁷ o
3. independientemente de los signos y síntomas de TB y con conteo de linfocitos CD4 <200 células/mm³ (*recomendación firme, certeza de la evidencia moderada para los efectos de la intervención*) [2].

En pacientes ambulatorios

5.2 La OMS sugiere que se utilice la LF LAM como ayuda para el diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños VIH+:

1. con signos y síntomas de TB (*pulmonar, extrapulmonar o ambas*) o gravemente enfermos (*recomendación condicional, certeza de la evidencia baja para la exactitud de la prueba*) [3]; e
2. independientemente de los signos y síntomas de TB y con conteo de linfocitos CD4 <100 células/mm³ (*recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja para la exactitud de la prueba*) [4].

En pacientes ambulatorios

5.3 La OMS recomienda que no se utilice la LF LAM como ayuda para el diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños VIH+:

1. sin evaluación de los síntomas de TB (*recomendación firme, certeza de la evidencia muy baja para la exactitud de la prueba*) [5];
2. sin síntomas de TB y con conteo de linfocitos CD4 desconocida, o sin síntomas de TB y conteo de linfocitos CD4 ≥ 200 células/mm³ (*recomendación firme, certeza de la evidencia muy baja para la exactitud de la prueba*) [6]; y
3. sin síntomas de TB y con una cifra de linfocitos CD4 de 100-200 células/mm³ (*recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja para la exactitud de la prueba*) [7].

5.2 Observaciones

1. La evidencia y las recomendaciones examinadas se aplican únicamente al uso de la prueba AlereLAM, porque otras pruebas “caseras” basadas en la determinación del LAM no han sido validadas adecuadamente o no se han utilizado fuera de ámbitos de investigación limitados. Toda prueba nueva o genérica basada en la determinación del LAM debe ser objeto de una validación adecuada en los entornos de uso previstos.
2. Todos los pacientes con signos y síntomas de TB pulmonar que sean capaces de producir esputos deben proporcionar al menos una muestra de esputo para la prueba Xpert MTB/RIF (Ultra), como prueba diagnóstica inicial. Esto también incluye a los niños y adolescentes con infección por el VIH que puedan proporcionar una muestra de esputo.
3. Estas recomendaciones también se aplican a adolescentes y niños con infección por el VIH, basándose en la generalización de los datos obtenidos en adultos, si bien se reconoce que los datos de estos grupos son muy escasos.
4. La LF LAM debe utilizarse como complemento del juicio clínico en combinación con otras pruebas; no debe usarse como prueba sustitutiva o de triaje.

5.3 Descripción de la prueba

La LF LAM en orina AlereLAM es una prueba comercial de diagnóstico de la TB activa que puede ser utilizada en el punto de atención (19). AlereLAM es una prueba de inmunocaptura que detecta el antígeno lipoarabinomano (LAM) en la orina (el LAM es un lipopolisacárido

¹⁵ En adultos y adolescentes, así como en niños de 5 o más años, la “enfermedad por el VIH avanzada” se define por un conteo de linfocitos CD4 < 200 células/mm³ o un evento clínico correspondiente al estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS en la primera consulta. Se debe considerar que todos los menores de 5 años con infección por el VIH tienen una infección avanzada en la primera consulta.

¹⁶ “Gravemente enfermo” se define en base a cuatro signos de peligro: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto, temperatura > 39 °C, frecuencia cardíaca > 120 latidos/minuto e incapacidad de caminar sin ayuda.

¹⁷ Los números entre corchetes indican el número del cuadro “de la evidencia a la decisión” pertinente del anexo web 3.

Se considera que AlereLAM es una prueba diagnóstica que puede usarse en combinación con otras pruebas existentes para el diagnóstico de la TB asociada a la infección por el VIH.

5.4 Justificación y evidencia

La OMS encargó una revisión sistemática para resumir la bibliografía científica actual relativa a la exactitud de la prueba AlereLAM para el diagnóstico de la TB en las personas con infección por el VIH como parte de un proceso de la OMS para desarrollar directrices actualizadas sobre el uso de la prueba AlereLAM.

Las preguntas PICO que se muestran en el [recuadro 5.1](#) se diseñaron para que sirvieran de base para la búsqueda, la recuperación y el análisis de la evidencia.

Recuadro 5.1 Preguntas PICO

1. **¿Qué exactitud tiene la LF LAM en el diagnóstico de la TB en todos los adultos y niños VIH+ con signos y síntomas de TB?**
 - En pacientes hospitalizados (adultos, adolescentes y niños mayores);
 - en pacientes ambulatorios (adultos, adolescentes y niños mayores);
 - en todos los entornos (adultos, adolescentes y niños mayores);
 - en pacientes hospitalizados (niños de ≤ 5 años);
 - en pacientes ambulatorios (niños de ≤ 5 años);
 - en todos los entornos (niños de ≤ 5 años).
2. **¿Qué exactitud tiene la LF LAM en el diagnóstico de la TB en todos los adultos y niños VIH+, independientemente de los signos y síntomas de TB?**
 - En pacientes hospitalizados (adultos, adolescentes y niños mayores);
 - en pacientes ambulatorios (adultos, adolescentes y niños mayores);
 - en todos los entornos (adultos, adolescentes y niños mayores);
 - en pacientes hospitalizados (niños de ≤ 5 años);
 - en pacientes ambulatorios (niños de ≤ 5 años);
 - en todos los entornos (niños de ≤ 5 años).
3. **¿Qué exactitud tiene la LF LAM en el diagnóstico de la TB en adultos con enfermedad avanzada por el VIH, independientemente de los signos y síntomas de TB?**
 - En pacientes hospitalizados, conteo de linfocitos CD4 ≤ 200 ;
 - en pacientes ambulatorios, conteo de linfocitos CD4 ≤ 200 ;
 - en todos los entornos, conteo de linfocitos CD4 ≤ 200 ;
 - en pacientes de hospitalizados, conteo de linfocitos CD4 ≤ 100 ;
 - en pacientes ambulatorios, conteo de linfocitos CD4 ≤ 100 ;
 - en todos los entornos, conteo de linfocitos CD4 ≤ 100 .

4. ¿El uso de la LF LAM en adultos VIH+ puede reducir la mortalidad asociada con la enfermedad avanzada por el VIH?

- En todos los entornos;
- en pacientes hospitalizados;
- en pacientes ambulatorios;
- en personas con una conteo de linfocitos CD4 ≤ 200 ;
- en pacientes hospitalizados, conteo de linfocitos CD4 ≤ 200 ;
- en pacientes ambulatorios, conteo de linfocitos CD4 ≤ 200 ;
- en personas con una conteo de linfocitos CD4 ≤ 100 ;
- en pacientes hospitalizados, conteo de linfocitos CD4 ≤ 100 ;
- en pacientes ambulatorios, conteo de linfocitos CD4 ≤ 100 .

5. Otras preguntas

- ¿Cuáles son los costos comparativos, la asequibilidad y la costo-efectividad de la implementación de las LF LAM (AlerLAM frente a FujiLAM), según la revisión de la bibliografía científica publicada y las estimaciones?
- ¿Existen posibles implicaciones en materia de equidad entre pacientes de la implementación de las LF LAM (AlerLAM en comparación con FujiLAM), según la revisión de la bibliografía científica publicada y las estimaciones?
- ¿Cuáles son las implicaciones en materia de derechos humanos de la implementación de las LF LAM según la revisión de la bibliografía científica publicada y el análisis comparativo de las dos LF LAM disponibles (AlerLAM en comparación con FujiLAM)?

En la revisión se encontraron quince estudios publicados únicos en los que se evaluó la exactitud de la prueba AlerLAM en adultos, y se integraron nueve estudios nuevos encontrados desde las revisiones originales de la OMS y la Cochrane realizadas en el 2015 y el 2016, respectivamente (21, 22). Todos los estudios incluidos en la revisión sistemática se realizaron en países con carga alta de TB e infección por el VIH. Se informaron resultados positivos en la prueba AlerLAM según las recomendaciones actualizadas del fabricante para la interpretación de la prueba (los resultados se calificaron en una escala de 1 a 4, basada en la intensidad de las bandas). Todos los análisis se realizaron con respecto a un PRM.

En los quince estudios incluidos participaron 6814 personas, de las cuales 1761 (26%) tenían TB. En ocho de los estudios se evaluó la exactitud de la prueba AlerLAM para el diagnóstico de la TB en participantes con signos y síntomas indicativos de una TB; en estos estudios participaron 3449 personas, de las cuales 1277 (37%) tenían TB. En siete estudios se evaluó la exactitud de la prueba AlerLAM para el diagnóstico de participantes no seleccionados que podían tener o no signos y síntomas de TB en el momento de la inclusión; en estos estudios participaron 3365 personas, de las cuales 439 (13%) tenían TB.

Todos los estudios incluidos en la revisión sistemática se realizaron en países con carga alta de TB e infección por el VIH que fueron clasificados como países de ingresos bajos o medianos. Los estudios presentaron diferencias sustanciales en las siguientes características: población de estudio (“estudios con participantes sintomáticos” y “estudios con participantes que no pasaron por un proceso de selección”), entorno (pacientes hospitalizados frente a pacientes ambulatorios), mediana del conteo de linfocitos CD4, prevalencia de la TB, inclusión y exclusión de los participantes en función de si podían o no proporcionar muestras de esputo y de si los pacientes eran evaluados para detectar la TB pulmonar, la TB extrapulmonar o ambas cosas.

En la mayoría de los estudios se señaló que se obtuvo un resultado válido en todas las pruebas AlereLAM en el primer intento. Se informaron resultados de la prueba que no eran interpretables (<1%) únicamente en tres estudios (23-25).

5.4 Resumen de los resultados

Para el diagnóstico de la TB en adultos VIH+ que presenten signos y síntomas de TB, la exactitud diagnóstica de la prueba AlereLAM es la siguiente:

- en pacientes *hospitalizados*, sensibilidad de 52% (40-64%) y especificidad de 87% (78-93%);
- en pacientes *ambulatorios*, sensibilidad de 29% (17-47%) y especificidad de 96% (91-99%);
- en todos los entornos, sensibilidad de 42% (31-55%) y especificidad de 91% (85-95%).

Para el diagnóstico de la TB en adultos VIH+, independientemente de los signos y síntomas de TB, la exactitud diagnóstica de la prueba AlereLAM es la siguiente:

- en pacientes *hospitalizados*, sensibilidad de 62% (41-83%) y especificidad de 84% (48-96%);
- en pacientes *ambulatorios*, sensibilidad de 31% (18-47%) y especificidad de 95% (87-99%);
- en todos los entornos, sensibilidad de 35% (22-50%) y especificidad de 95% (89-98%).

Para el diagnóstico de la TB en adultos con enfermedad avanzada por el VIH, independientemente de los signos y síntomas de TB, la exactitud diagnóstica de la prueba AlereLAM (datos disponibles limitados) es la siguiente:

- en pacientes *hospitalizados*, conteo de linfocitos CD4 ≤ 200 , sensibilidad de 64% (35-87%) y especificidad de 82% (67-93%) (un estudio);
- en pacientes *ambulatorios*, conteo de linfocitos CD4 ≤ 200 , sensibilidad de 21% (8-48%) y especificidad de 96% (89-99%);
- en todos los entornos, conteo de linfocitos CD4 ≤ 200 , sensibilidad de 26% (9-56%) y especificidad de 96% (87-98%);
- en pacientes *hospitalizados*, conteo de linfocitos CD4 ≤ 100 , sensibilidad de 57% (33-79%) y especificidad de 90% (69-97%);
- en pacientes *ambulatorios*, conteo de linfocitos CD4 ≤ 100 , sensibilidad de 40% (20-64%) y especificidad de 87% (68-94%);
- en todos los entornos, conteo de linfocitos CD4 ≤ 100 , sensibilidad de 47% (30-64%) y especificidad de 90% (77-96%);

Para el diagnóstico de la TB en niños con infección por el VIH, la exactitud diagnóstica de la prueba AlereLAM (datos disponibles limitados) es la siguiente:

- en todos los entornos, incluidos todos los niños, para estudios individuales, la sensibilidad y la especificidad fueron de:
 - 42% (15-72%) y 94% (73-100%) (un estudio realizado en pacientes ambulatorios);
 - 56% (21-86%) y 95% (90-98%) (un estudio realizado en pacientes hospitalizados); y
 - 43% (23-66%) y 80% (69-88%) (un estudio realizado tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios).

Respecto al uso de la prueba AlereLAM para reducir la mortalidad asociada a la enfermedad avanzada por el VIH (dos estudios aleatorizados):

- el cociente de riesgos combinado para la mortalidad fue de 0,85 (0,76-0,94); y
- el efecto absoluto fue de 35 muertes menos por 1000 (desde 14 menos hasta 55 menos) (PICO 4).

En el [cuadro 5.1](#) se presentan los resultados combinados de la sensibilidad y la especificidad de la prueba AlereLAM frente a una PRM, agrupados en función de la población de estudio, el diagnóstico de TB en los "participantes sintomáticos" y el diagnóstico de TB en los "participantes que no pasaron por un proceso de selección".

Cuadro 5.1. Sensibilidad y especificidad combinadas de la prueba AlereLAM para el diagnóstico de la TB, por población de estudio

| Tipo de análisis | Participantes sintomáticos | | | | Participantes que no pasaron por un proceso de selección | | | |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| | Estudios (total de participantes) | Participantes con TB | Sensibilidad combinada (ICr de 95%) | Especificidad combinada (ICr de 95%) | Estudios (total de participantes) | Participantes con TB | Sensibilidad combinada (ICr de 95%) | Especificidad combinada (ICr de 95%) |
| Exactitud general | 8 estudios (3449) | 1277 (37%) | 42% (31–55%) | 91% (85–95%) | 7 estudios (3365) | 432 (13%) | 35% (22–50%) | 95% (89–98%) |
| Por tipo de entorno | | | | | | | | |
| Pacientes hospitalizados | 6 estudios (2253) | 868 (39%) | 52% (40–64%) | 87% (78–93%) | 3 estudios (537) | 159 (30%) | 62% (41–83%) | 84% (48–96%) |
| Pacientes ambulatorios | 4 estudios (1196) | 409 (34%) | 29% (17–47%) | 96% (91–99%) | 6 estudios (2828) | 273 (10%) | 31% (18–47%) | 95% (87–99%) |
| Por conteo de linfocitos CD4 | | | | | | | | |
| CD4 >200 | 3 estudios (738) | 163 (22%) | 16% (8–31%) | 94% (81–97%) | 1 estudio ^a (156) | 11 (7%) | No aplicable | No aplicable |
| CD4 ≤200 | 4 estudios (1825) | 722 (40%) | 45% (31–61%) | 89% (77–94%) | 2 estudios (706) | 82 (12%) | 26% (9–56%) | 96% (87–98%) |
| CD4 >100 | 4 estudios (1519) | 425 (28%) | 17% (10–27%) | 95% (89–98%) | 4 estudios (952) | 115 (12%) | 20% (10–35%) | 98% (95–99%) |
| CD4 ≤100 | 4 estudios (1239) | 512 (41%) | 54% (38–69%) | 88% (77–94%) | 3 estudios (417) | 130 (31%) | 47% (40–64%) | 90% (77–96%) |
| CD4 101–200 | 4 estudios (586) | 210 (36%) | 24% (14–38%) | 90% (77–96%) | 1 estudio ^b (103) | 13 (13%) | No aplicable | No aplicable |
| Por conteo de linfocitos CD4 y tipo de entorno | | | | | | | | |
| CD4 ≤200, paciente hospitalizado | 2 estudios (1009) | 348 (34%) | 54% (34–73%) | 80% (58–91%) | 1 estudio ^c (54) | 14 (26%) | No aplicable | No aplicable |

| Tipo de análisis | Participantes sintomáticos | | | | Participantes que no pasaron por un proceso de selección | | | |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| | Estudios (total de participantes) | Participantes con TB | Sensibilidad combinada (ICr de 95%) | Especificidad combinada (ICr de 95%) | Estudios (total de participantes) | Participantes con TB | Sensibilidad combinada (ICr de 95%) | Especificidad combinada (ICr de 95%) |
| CD4 ≤100, paciente ambulatorio | 2 estudios (734) | 270 (37%) | 61% (40-78%) | 81% (61-91%) | 2 estudios (200) | 84 (42%) | 57% (33-79%) | 90% (69-97%) |
| CD4 101-200, paciente hospitalizado | 2 estudios (275) | 78 (28%) | 32% (16-57%) | 81% (55-92%) | 1 estudio ^d (9) | 4 (44%) | No aplicable | No aplicable |
| CD4 ≤200, paciente ambulatorio | 1 estudio ^e (249) | 97 (39%) | No aplicable | No aplicable | 2 estudios (652) | 68 (10%) | 21% (8-48%) | 96% (89-99%) |
| CD4 ≤100, paciente ambulatorio | 1 estudio ^f (121) | 48 (40%) | No aplicable | No aplicable | 2 estudios (217) | 46 (21%) | 40% (20-64%) | 87% (68-94%) |
| CD4 101-200, paciente ambulatorio | 1 estudio ^g (128) | 51 (40%) | No aplicable | No aplicable | 1 estudio ^h (94) | 9 (10%) | No aplicable | No aplicable |

AlerreLAM: Ensayo de lipoarabinomano Alere Determine™ TB; ICr: intervalo de credibilidad; TB: tuberculosis.

^a (7, 26), sensibilidad de 27% (6-61%); especificidad de 99% (96-100%).

^b (7, 26), sensibilidad de 38% (14-68%); especificidad de 99% (94-100%).

^c (7, 26), sensibilidad de 64% (35-87%); especificidad de 82% (67-93%).

^d (7, 26), sensibilidad de 75% (19-99%); especificidad de 100% (48-100%).

^e (4, 23), sensibilidad de 24% (16-33%); especificidad de 94% (89-97%).

^f (4, 23), sensibilidad de 30% (18-46%); especificidad de 93% (85-98%).

^g (4, 23), sensibilidad de 18% (8-31%); especificidad de 95% (87-99%).

^h (7, 26), sensibilidad de 22% (3-60%); especificidad de 99% (94-100%).

Se ofrece más información en el anexo 4.9 publicado en la web sobre LF LAM para la detección de la tuberculosis activa en personas con infección por el VIH (revisión sistemática actualizada) [en inglés].

5.5 Análisis de la costo-efectividad

La evidencia económica de la implementación y la ampliación del uso de la LF LAM es insuficiente. Los estudios realizados muestran una tendencia constante, indicativa de que la LF LAM podría ser costo-efectiva en una población de adultos africanos con infección por el VIH (en particular en los pacientes hospitalizados).

Se ofrece más información en el **anexo 4.10 publicado en la web** sobre evaluaciones económicas de la LF LAM para el diagnóstico de la TB activa en personas con infección por el VIH (revisión sistemática actualizada) [en inglés].

5.6 Perspectiva del usuario

En un estudio cualitativo sobre las perspectivas de los usuarios, se realizaron 15 entrevistas semiestructuradas durante febrero y marzo del 2019 con médicos, enfermeras, oficiales de programas, personal de laboratorio y defensores de los pacientes en Kenya, Sudáfrica y Uganda. Los resultados mostraron que la LF LAM aborda claramente una necesidad y marca una diferencia importante en los grupos poblacionales en los que es difícil diagnosticar la TB. En consonancia con el concepto mundial sobre la LF LAM, los participantes en este estudio consideraron en general que la LF LAM es una prueba rápida y fácil de usar que requiere poco mantenimiento y equipo y, lo que es muy importante, no se basa en el esputo sino en la orina, una muestra más fácil de obtener y con la que es más seguro trabajar. Sin embargo, los beneficios percibidos respecto a las muestras, el tiempo hasta la obtención de los resultados, la facilidad de uso, el costo y los requisitos de mantenimiento también pueden plantear un desafío, dependiendo de la situación particular y las capacidades de uso de la prueba. Del mismo modo, las necesidades en materia de infraestructura son mínimas, pero puede haber problemas de desabastecimiento, de falta de envases de orina y con el período de validez. Por último, aunque el tiempo de obtención de los resultados es en teoría de tan solo 25 minutos, en muchos entornos el tratamiento no se inicia hasta el día siguiente.

En general, los resultados del estudio cualitativo indican que los beneficios superan a los desafíos, especialmente dada la ausencia de alternativas de diagnóstico viables para este grupo de pacientes en particular. Estos resultados también muestran que es esencial prestar atención a la forma en que se implementan los métodos diagnósticos. El hecho de que una tecnología sea más rápida, más fácil de realizar y más barata que los métodos diagnósticos existentes no significa que sea necesariamente más exitosa en su implementación.

Se ofrece más información en el **anexo 4.11 publicado en la web** sobre las perspectivas de los usuarios acerca de la TB LAM para el diagnóstico de la tuberculosis activa (resultados de la investigación cualitativa) [en inglés].

5.7 Resumen de las modificaciones entre la orientación del 2015 y la actualización del 2019

Uso de la determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para el diagnóstico y el tamizaje de la TB activa en personas con infección por el VIH. Orientación de política (2015) (22)

La prueba LAM-ICL puede utilizarse como ayuda para el diagnóstico de la TB en adultos VIH+ con signos y síntomas de TB (pulmonar, extrapulmonar o ambas) que tengan un conteo de linfocitos CD4 ≤ 100 células/ μ l, o en pacientes VIH+ que estén gravemente enfermos, independientemente del conteo de linfocitos CD4 o con un conteo de linfocitos CD4 desconocido (recomendación condicional, calidad de la evidencia baja).

Prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para el diagnóstico de la TB activa en personas con infección por el VIH. Actualización de política (2019) (27)

En **pacientes hospitalizados** la OMS recomienda firmemente el uso de la LF LAM como ayuda para el diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños VIH+:

- con signos y síntomas de TB (pulmonar o extrapulmonar) (recomendación firme, certeza de la evidencia moderada para los efectos de la intervención); o
- con enfermedad por el VIH avanzada;^b o
- que estén gravemente enfermos (recomendación firme, certeza de la evidencia moderada para los efectos de la intervención); o
- independientemente de los signos y síntomas de TB y con un conteo de linfocitos CD4 < 200 (recomendación firme, certeza de la evidencia moderada para los efectos de la intervención).

Modificaciones

Fortaleza de la recomendación aumentada.

Mejora de la calidad de la evidencia.

Mayor alcance de la recomendación:

- todos los pacientes hospitalizados sintomáticos o gravemente enfermos, independientemente del conteo de linfocitos CD4;
- todos los pacientes con enfermedad por el VIH avanzada hospitalizados; y
- pacientes hospitalizados con o sin signos y síntomas de TB que tengan un conteo de linfocitos CD4 < 200 .

Esta recomendación también se aplica a pacientes adultos VIH+ ambulatorios con signos y síntomas de TB (pulmonar, extrapulmonar o ambas) que tengan un conteo de linfocitos CD4 ≤ 100 células/ μ l, o a los pacientes VIH+ que estén gravemente enfermos, independientemente del conteo de linfocitos CD4 o con un conteo de linfocitos CD4 desconocido, basándose en la generalización de los datos obtenidos en pacientes hospitalizados.

En **pacientes ambulatorios**, la OMS sugiere que se utilice la LAM-ICL como ayuda para el diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños VIH+:

- con signos y síntomas de TB (pulmonar, extrapulmonar o ambas) o gravemente enfermos (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja para la exactitud de la prueba); e
- independientemente de los signos y síntomas de TB y con un conteo de linfocitos CD4 < 100 (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja para la exactitud de la prueba).

Mayor alcance de la recomendación:

- todos los pacientes ambulatorios con signos y síntomas de TB o gravemente enfermos; y
- pacientes ambulatorios con un conteo de linfocitos CD4 < 100 , independientemente de los signos y síntomas de TB.

Uso de la determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para el diagnóstico y el tamizaje de la TB activa en personas con infección por el VIH. Orientación de política (2015) (22)

Salvo en los casos que se describen específicamente a continuación de personas con infección por el VIH que tengan conteos bajos de linfocitos CD4 o estén gravemente enfermos, la prueba LAM-ICL no debe utilizarse para el diagnóstico de la TB (recomendación firme, calidad de la evidencia baja).

Prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para el diagnóstico de la TB activa en personas con infección por el VIH. Actualización de política (2019) (27)

En **pacientes ambulatorios**, la OMS recomienda que no se utilice la prueba LAM-ICL como ayuda para el diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños VIH+:

- sin evaluación de los síntomas de TB (recomendación firme, certeza de la evidencia muy baja para la exactitud de la prueba);
- sin síntomas de TB y con un conteo de linfocitos CD4 desconocido, o sin síntomas de TB y un conteo de linfocitos CD4 ≥ 200 (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja para la exactitud de la prueba); o
- sin síntomas de TB y con un conteo de linfocitos CD4 de 100-200 (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja para la exactitud de la prueba).

La prueba LAM-ICL **no debe** utilizarse como prueba de tamizaje de la TB (recomendación firme, calidad de la evidencia baja).

Véanse las recomendaciones para pacientes hospitalizados y ambulatorios que figuran más arriba para situaciones en las que se sugiere el uso de la prueba LAM-ICL independientemente de los signos y síntomas de TB.

Véanse las recomendaciones para pacientes ambulatorios que figuran más arriba para situaciones en las que la OMS recomienda que no se utilice la LAM-ICL.

Modificaciones

Mejor definición de los grupos de pacientes para la recomendación negativa contra el uso de la prueba LAM-ICL.

Aclaración de la recomendación de uso en personas con y sin signos y síntomas de TB (es decir, independientemente de los signos y síntomas):

- Se recomienda firmemente la prueba LAM-ICL para pacientes ambulatorios con enfermedad avanzada por el VIH y personas con un conteo de linfocitos CD4 < 200 , independientemente de los síntomas; y
- se sugiere usar la prueba LAM-ICL para pacientes ambulatorios con un conteo de linfocitos CD4 < 100 , independientemente de los síntomas.

Véanse más arriba los grupos de pacientes en los que se recomienda no utilizarla.

Uso de la determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para el diagnóstico y el tamizaje de la TB activa en personas con infección por el VIH. Orientación de política (2015) (22)

Esta recomendación también se aplica a niños VIH+ con signos y síntomas de TB (pulmonar o extrapulmonar); basándose en la generalización de los datos obtenidos en adultos, si bien se reconocen la gran insuficiencia de los datos y la preocupación por la especificidad baja de la LF LAM en niños.

Prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para el diagnóstico de la TB activa en personas con infección por el VIH. Actualización de política (2019) (27)

Modificaciones

Estas recomendaciones también se aplican a adolescentes y niños con infección por el VIH, tomando como base la generalización de los datos obtenidos en los adultos, si bien se reconoce que los datos de estos grupos son escasos.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; LAM ICL: prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral; TB: tuberculosis; OMS: Organización Mundial de la Salud.

^a "Gravemente enfermo" se define en base a cuatro signos de peligro: frecuencia respiratoria >30 respiraciones/minuto, temperatura >39 °C, frecuencia cardíaca >120 latidos/minuto e incapacidad de caminar sin ayuda.

^b En los adultos, adolescentes y niños ≥5 años, la "enfermedad avanzada por el VIH" se define como un conteo de linfocitos CD4 <200 células/mm³ o un evento clínico correspondiente al estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS en la primera consulta. Se debe considerar que todos los menores de 5 años con infección por el VIH tienen una infección avanzada en la primera consulta.

Brechas en la investigación

Las recomendaciones actuales sobre los diferentes métodos y herramientas no deben impedir ni limitar la realización de más investigaciones sobre nuevas pruebas moleculares rápidas de la sensibilidad a fármacos, especialmente en lo que se refiere a pruebas que puedan utilizarse lo más cerca posible del lugar donde se detecten pacientes con presunto diagnóstico de TB y donde pueda iniciarse el tratamiento. A continuación se indican las prioridades para la investigación operativa ulterior sobre los métodos diagnósticos, agrupadas en función de cada tecnología.

Ensayos moleculares como pruebas iniciales

- Evaluación del impacto de la prueba Xpert Ultra sobre los resultados importantes para los pacientes (por ejemplo, curación, mortalidad, tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento).
- Evaluación de la exactitud de la prueba Xpert Ultra para el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar en muestras gástricas o de heces en niños.
- Evaluación del beneficio de combinar varios tipos de muestras. Hubo datos limitados que apuntaron a que la combinación de muestras no invasivas funciona de manera comparable a las muestras gástricas o las muestras de esputo inducido tradicionales.
- Investigación operativa y cualitativa adicional para determinar la mejor alternativa para obtener las muestras de forma menos invasiva.
- Estudios de implementación sobre un método de succión para la aspiración nasofaríngea que sea apropiado para entornos con pocas competencias desarrolladas o de bajos recursos.
- Investigaciones operativas exhaustivas sobre el uso de las heces como muestra para el diagnóstico en lo que respecta a su integración en el diagnóstico normal, la definición de protocolos de laboratorio que equilibren satisfactoriamente la facilidad de implementación y el desempeño diagnóstico, y el impacto de los análisis de las heces sobre los resultados importantes para los pacientes. Son escasas las investigaciones cualitativas en las que se determinen las preferencias de los niños y las familias y la aceptabilidad de enfoques de diagnóstico comparables.
- Identificación de un patrón de referencia mejorado que defina con exactitud la TB en niños y en muestras paucibacilares, puesto que la sensibilidad de los métodos diagnósticos disponibles no es óptima.
- Desarrollo de nuevas herramientas que permitan diagnosticar correctamente una mayor proporción de casos de TB infantil. Lo ideal sería que las nuevas herramientas fueran rápidas, asequibles, viables y aceptables para los niños y sus padres.
- Comparación de diferentes pruebas, incluidas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra, para determinar qué pruebas (o estrategias) se asocian a una exactitud diagnóstica superior. El diseño de estudio preferido es aquel en que todos los participantes se someten a todas las pruebas diagnósticas disponibles o son asignados aleatoriamente a una prueba en particular. Los estudios deben incluir a niños y personas VIH+. En las investigaciones futuras se debe reconocer la preocupación en lo que respecta al cultivo como patrón de referencia, y se debe considerar cómo se puede abordar esta limitación.

- Desarrollo de pruebas diagnósticas rápidas para la TB extrapulmonar que se puedan utilizar en el punto de la atención. Los grupos de investigación deben centrarse en el desarrollo de pruebas y estrategias de diagnóstico en las que se utilicen muestras clínicas fácilmente disponibles, como la orina, en lugar de muestras cuya obtención requieran el uso de procedimientos invasivos.
- Investigación operativa para garantizar que las pruebas se utilicen de manera óptima en los entornos de uso previstos.
- Evaluación de la exactitud de las pruebas Truenat (MTB, MTB Plus y MTB RIF) en el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar en adultos y niños de grupos poblacionales específicos, como las personas con infección por el VIH y los pacientes con antecedentes de TB anterior.

TB LAMP

- Evaluación de los algoritmos de diagnóstico en diferentes entornos epidemiológicos y geográficos, y en distintos grupos de pacientes.
- Realización de estudios más rigurosos con patrones de referencia de mayor calidad (que incluyan múltiples tipos de muestras y muestras extrapulmonares) para mejorar la confianza en las estimaciones de la especificidad.
- Determinación de las necesidades de capacitación, y evaluaciones de la competencia y la calidad.
- Recopilación de más evidencia acerca del impacto sobre el inicio del tratamiento contra la TB, la morbilidad y la mortalidad.
- Realización de análisis específicos del país de la costo-efectividad y la relación costo beneficio del uso de las LPA SL en diferentes entornos programáticos.
- Cumplimiento de las normas para la comunicación de estudios de la exactitud diagnóstica (STARD) en estudios futuros.¹⁹

LPA de primera línea

- Desarrollo de una mayor comprensión de la correlación entre la detección de mutaciones que confieren resistencia a fármacos usando PSF basadas en el cultivo y los resultados de los pacientes.
- Revisión de la evidencia para confirmar o revisar las diferentes concentraciones críticas utilizadas en los métodos de PSF basadas en el cultivo.
- Determinación del límite de detección de la LPA para la detección de la heterorresistencia.
- Determinación de las necesidades de capacitación, evaluación de la competencia y garantía de la calidad.
- Recopilación de más evidencia acerca del impacto del inicio del tratamiento apropiado para la TB MDR sobre la mortalidad.

¹⁹ Véase <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>.

- Cumplimiento de las normas STARD para estudios futuros del diagnóstico.
- Realización de análisis específicos del país de la costo-efectividad y la relación costo beneficio del uso de las LPA en diferentes entornos programáticos.

LPA de segunda línea

- Desarrollo de una mayor comprensión de la correlación entre la detección de mutaciones que confieren resistencia a fármacos y los resultados de la PSF fenotípica y los resultados de los pacientes.
- Desarrollo de un mayor conocimiento de la presencia de mutaciones específicas detectadas con LPA SL correlacionadas con las concentraciones inhibitoras mínimas para algunos fármacos de los grupos de las fluoroquinolonas y de los fármacos inyectables de segunda línea.
- Determinación del límite de detección de las LPA SL para la detección de la heterorresistencia.
- Recopilación de más evidencia acerca del impacto de la MTBDRsl sobre el inicio del tratamiento apropiado de la TB MDR y la mortalidad.
- Promover firmemente que los estudios futuros sigan las recomendaciones de las normas STARD (28) para mejorar la calidad de los informes .
- Realización de análisis específicos del país de la costo-efectividad y la relación costo beneficio del uso de las LPA SL en diferentes entornos programáticos.

LF LAM

- Desarrollo de pruebas sencillas y más exactas basadas en la detección del LAM, con la posibilidad de ser utilizadas en grupos poblacionales VIH .
- Evaluación del uso de la LAM-ICL en personas con infección por el VIH y sin signos ni síntomas de TB.
- Evaluación del uso de la LAM-ICL en niños y adolescentes con infección por el VIH.
- Evaluación de la combinación del uso paralelo de la LAM-ICL y de sistemas de recuento cualitativo rápido de los linfocitos CD4.
- Realización de investigaciones de implementación sobre la aceptación, la ampliación a mayor escala y el impacto de la LAM-ICL en entornos clínicos ordinarios.
- Realización de investigaciones cualitativas sobre las perspectivas de los usuarios de la LAM-ICL acerca de su viabilidad, accesibilidad y equidad.
- Realización de investigaciones de implementación sobre la LAM-ICL integrada en los paquetes de atención de la infección por el VIH.
- Evaluación del desempeño de la LAM-ICL a medida que evoluciona la epidemia de VIH y se hospitaliza a más personas bajo tratamiento con supresión de la carga viral.
- Evaluación de la costo-efectividad de la LAM-ICL.
- Evaluación de otras pruebas rápidas basadas en el LAM, como la prueba FujiLAM.

Referencias

1. Informe mundial sobre la tuberculosis 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (sinopsis en español en https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_es.pdf; informe completo en inglés en https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/; consultado el 26 de mayo del 2020).
2. Implementación de la Estrategia Fin de la TB: Aspectos esenciales. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.
3. Line probe assays for drug resistant tuberculosis detection: interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians. Ginebra: Global Laboratory Initiative; 2018 (http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LPA_test_web_ready.pdf; consultado el 26 de mayo del 2020).
4. Report for WHO: non inferiority evaluation of Nipro NTM+MDRTB and Hain GenoType MTBDRplus V2 line probe assays. Ginebra: Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores; 2015 (http://www.finddx.org/wp_content/uploads/2016/04/LPA_report_noninferiority_study_oct2015.pdf; consultado el 26 de mayo del 2020).
5. Feasey NA, Banada PP, Howson W, Sloan DJ, Mdolo A, Boehme C et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis from blood samples of HIV infected adults confirms *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia as an indicator of poor prognosis. J Clin Microbiol. 2013;51(7):2311–6 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23678061/>; consultado el 26 de mayo del 2020).
6. Automated real time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112472>; consultado el 1 de junio del 2020).
7. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: technical and operational 'How to'; practical considerations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44593/9789241501569_eng.pdf?sequence=1; consultado el 1 de junio del 2020).
8. WHO meeting report of a technical expert consultation: non inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF (WHO/HTM/TB/2017.04). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-20;jsessionid=52D5C956DADE369AE677BE443C4DF574?sequence=1>; consultado el 15 de diciembre del 2019).
9. Molbio: Our products [sitio web].

10. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011.
11. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Bmj*. 2008;336(7653):1106-10 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18483053/>; consultado el 1 de junio del 2020).
12. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2013.
13. Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf>; consultado el 5 de junio del 2020).
14. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug resistant tuberculosis: a meta analysis. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1165-74 (<https://erj.ersjournals.com/content/32/5/1165>; consultado el 1 de junio del 2020).
15. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug resistant tuberculosis (MDR TB): policy statement. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011.
16. Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601075.
17. Rapid diagnosis of tuberculosis brochure. Nehren (Alemania): Hain Lifescience; 2015.
18. Gikalo MB, Nosova EY, Krylova LY, Moroz AM. The role of eis mutations in the development of kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(9):2107-9.
19. Alere Determine™ TB LAM Ag: Rapid rule in TB HIV co infection [sitio web]. Abbott; 2019 (<https://www.alere.com/en/home/product-details/determine-tb-lam.html>; consultado el 26 de mayo del 2020).
20. Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*. 2003;83(1-3):91-7 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12758196/>; consultado el 26 de mayo del 2020).
21. Shah M, Hanrahan C, Wang ZY, Dendukuri N, Lawn SD, Denkinger CM et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV positive adults. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2016;(5)(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27163343/>; consultado el 26 de mayo del 2020).

22. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.
23. Peter J, Theron G, Chanda D, Clowes P, Rachow A, Lesosky M et al. Test characteristics and potential impact of the urine LAM lateral flow assay in HIV infected outpatients under investigation for TB and able to selfexpectorate sputum for diagnostic testing. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1)(<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-0967-z>; consultado el 26 de mayo del 2020).
24. Peter JG, Theron G, van Zyl Smit R, Haripersad A, Mottay L, Kraus S et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan strip test for TB detection in HIV infected hospitalised patients. *Eur Respir J.* 2012;40(5):1211-20 (<https://erj.ersjournals.com/content/40/5/1211>; consultado el 26 de mayo del 2020).
25. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D, Clowes P, Lesosky M, Gina P et al. Effect on mortality of point of care, urine based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel group, multicountry, open label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1187-97 ([http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01092-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01092-2); consultado el 26 de mayo del 2020).
26. Bjerrum S, Kenu E, Lartey M, Newman MJ, Addo KK, Andersen AB et al. Diagnostic accuracy of the rapid urine lipoarabinomannan test for pulmonary tuberculosis among HIV infected adults in Ghana—findings from the DETECT HIV TB study. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1).
27. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019.
28. Bossuyt P, Reitsma J, Bruns D, Gatsonis C, Glasziou P, Irwig L et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 351: h5527. 2015.

Anexo 1. Métodos de elaboración de las directrices

Métodos para elaborar las directrices de la Organización Mundial de la Salud

Con el fin de elaborar nuevas directrices o actualizar las directrices existentes sobre métodos e instrumentos de diagnóstico de la TB, el Programa Mundial contra la Tuberculosis encarga revisiones sistemáticas sobre el desempeño o el uso del instrumento o el método en cuestión. Una revisión sistemática proporciona un resumen de las publicaciones actuales sobre la exactitud diagnóstica o sobre aspectos relacionados con los usuarios, para el diagnóstico de la TB o la detección de la resistencia a los fármacos contra la TB en adultos o niños (o ambos) con signos y síntomas de TB.

En lo que respecta a la evidencia documentada, la certeza de la evidencia se evalúa sistemáticamente mediante el método de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE). Dicho método produce una evaluación general de la calidad (o certeza) de la evidencia y un marco para traducir la evidencia en recomendaciones. La certeza de la evidencia se califica como alta, moderada, baja o muy baja. Estas cuatro categorías implican un gradiente de confianza en las estimaciones. Incluso si un estudio de la exactitud diagnóstica tiene un diseño observacional, inicialmente se consideraría que la evidencia es de calidad alta con el método GRADE.²⁰

Además, el Programa Mundial contra la Tuberculosis encarga revisiones sistemáticas para reunir evidencia en el ámbito del uso de los recursos (es decir, el costo y la costo-efectividad) y de las perspectivas de los usuarios finales sobre determinadas pruebas o intervenciones diagnósticas. Este proceso “de la evidencia a la recomendación” servirá para fundamentar aspectos como la viabilidad, la accesibilidad, la equidad y los valores de los usuarios finales.

Si no se dispone de evidencia de una revisión sistemática o si la evidencia es escasa, los posibles efectos posteriores pueden modelarse tanto en lo que respecta a la exactitud diagnóstica como al costo y a la costo-efectividad. Por ejemplo, la prevalencia de la enfermedad en cuestión, combinada con la sensibilidad y la especificidad de una prueba determinada, puede utilizarse para estimar el número de positivos falsos y negativos falsos en una población. De manera similar, se pueden hacer estimaciones y elaborar modelos de los datos sobre los gastos y los cocientes de costo-efectividad, tomando como base datos económicos y epidemiológicos. Por último, si los datos de dominio público son escasos, mediante entrevistas a los usuarios finales se puede generar evidencia cualitativa acerca de la perspectiva de los usuarios finales sobre el uso de una prueba concreta.

²⁰ Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Bmj*. 2008;336(7653):1106-10 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18483053/>; consultado el 1 de junio del 2020).

Tras una revisión sistemática, el Programa Mundial contra la Tuberculosis convoca una reunión del grupo de elaboración de las directrices (GDG, por su sigla en inglés) para examinar la evidencia reunida. El GDG está constituido por expertos externos cuya tarea principal es formular recomendaciones basadas en la evidencia. El GDG también realiza la importante tarea de ultimar el alcance y las preguntas clave de las directrices en formato PICO (es decir, preguntas sobre población, intervención, comparador y resultado).

Este grupo debe crearse al principio del proceso de elaboración de las directrices, una vez que el grupo de orientación haya definido el alcance general de las directrices y el público destinatario, y haya comenzado a redactar las preguntas clave. El GDG debe estar integrado por expertos técnicos pertinentes; usuarios finales, como directores de programas y profesionales de la salud, que adoptarán, adaptarán y aplicarán las directrices; representantes de los grupos más afectados por las recomendaciones de las directrices, como usuarios de servicios y representantes de grupos desfavorecidos; expertos en la evaluación de la evidencia y en la elaboración de directrices basadas en la evidencia; y otros expertos técnicos que sean necesarios (por ejemplo, un economista de salud o un experto en equidad, derechos humanos y género).²¹

Las recomendaciones se formulan basándose en el consenso entre los miembros del GDG, cuando sea posible. Cuando no es posible llegar a un consenso, se procede a una votación. Cuando un comité directivo de la OMS elabora una versión preliminar de las directrices, esta es revisada inicialmente por miembros del GDG y posteriormente por un grupo de revisión externa. El grupo de revisión externa está constituido por personas interesadas en el tema, y puede incluir las mismas categorías de especialistas que el GDG. Cuando el grupo de revisión externa revisa las directrices finales, su función es detectar errores o datos faltantes, así como hacer comentarios sobre la claridad, los entornos, y cuestiones e implicaciones específicas para la implementación, sin modificar las recomendaciones formuladas por el GDG.²¹

Formulación de las recomendaciones

La evidencia se sintetiza y presenta en cuadros de la evidencia según el sistema GRADE. El marco “de la evidencia a la decisión” se utiliza posteriormente para facilitar el examen de la evidencia y la elaboración de recomendaciones de manera estructurada y transparente. Por último, se formulan recomendaciones basadas en el consenso entre los miembros del GDG, cuando es posible. Si no se puede alcanzar un consenso, entonces se procede a la votación. Las decisiones sobre la dirección y la fortaleza de las recomendaciones también se toman utilizando el marco “de la evidencia a la decisión”.

En estas directrices, los factores que influyeron en la dirección y la fortaleza de una recomendación fueron:

- prioridad de un problema;
- exactitud de la prueba;
- equilibrio entre los efectos deseables y los adversos;
- certeza de:
 - la evidencia de la exactitud de la prueba;
 - la evidencia sobre los beneficios y los perjuicios directos de la prueba;
 - el manejo orientado por los resultados de la prueba;
 - la relación entre los resultados de las pruebas y el manejo;

²⁰ Manual para la elaboración de directrices. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254669/9789243548968_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=yhandbook_2nd_ed.pdf?ua=1; consultado el 12 de junio del 2020).

- la confianza en los valores y las preferencias y su variabilidad
- los requisitos en materia de recursos;
- la costo-efectividad;
- la equidad;
- la aceptabilidad; y
- la viabilidad.

Estos factores se tratan a continuación.

Prioridad de un problema

El GDG considera si las consecuencias generales de un problema (por ejemplo, el aumento de la morbilidad, la mortalidad y los efectos económicos) son graves y urgentes. Se tiene en cuenta la situación mundial y se revisan los datos disponibles. En la mayoría de los casos, el problema debe ser grave y urgente para que un GDG lo considere.

Exactitud de la prueba

Se evalúan la sensibilidad y la especificidad combinadas que se presentan en el perfil de la evidencia según el sistema GRADE. Preferiblemente, y si están disponibles, la revisión incluye estudios tanto con patrones de referencia microbiológicos (cultivo) como con patrones de referencia compuestos (por ejemplo, en niños y en pacientes con TB extrapulmonar).

Equilibrio entre los efectos deseables y los efectos adversos

En el marco de este componente, se pide a los miembros del GDG que juzguen los beneficios y perjuicios previstos de la prueba en cuestión, incluidos los efectos directos de la misma (por ejemplo, beneficios como un diagnóstico más rápido y perjuicios como los efectos adversos de la realización de la prueba). Además, deben incluirse los posibles efectos posteriores de la prueba, como los efectos del tratamiento después de un diagnóstico positivo (curación o disminución de la mortalidad) y el efecto de la ausencia de tratamiento o de nuevas pruebas después de un resultado negativo en la prueba en cuestión. La evidencia, que idealmente se recupera de revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados de la prueba, debe informar al GDG sobre estos efectos posteriores. Si no se dispone de evidencia procedente de estudios de este tipo, se pueden usar estudios de la exactitud diagnóstica. En estos últimos, los casos diagnosticados como positivos verdaderos y negativos verdaderos se consideran como beneficios, mientras que los casos positivos falsos y negativos falsos se consideran como perjuicios.

Certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia de la exactitud de la prueba se considera calificada en una escala que va de muy baja a baja, moderada y alta. La certeza de la evidencia sobre los beneficios y los perjuicios directos de la prueba se evalúa y califica de forma similar.

Certeza del manejo

Para tener la certeza de que el manejo del paciente esté guiado por los resultados de las pruebas, el GDG se centra en si el manejo sería diferente si se guiara por los resultados de las pruebas.

Para tener certeza del vínculo entre los resultados de las pruebas y el manejo, el grupo evalúa la rapidez y la efectividad con que los resultados de las pruebas se pueden transferir a las decisiones de manejo.

Confianza en los valores y las preferencias y su variabilidad

El valor de la prueba para mejorar el diagnóstico y su impacto en la atención al paciente se evalúa y califica con la ayuda de la evidencia procedente de investigaciones cualitativas. También se evalúan y califican el impacto sobre la notificación y, además, la capacidad de la prueba de aumentar la notificación de casos, teniendo en cuenta toda la cascada de diagnóstico, incluidas, por ejemplo, cuestiones relacionadas con la viabilidad de la implementación, la tasa de utilización, la confianza del personal en los resultados de la prueba y el tiempo que transcurre hasta obtener los resultados.

Requisitos en materia de recursos

En relación con los recursos necesarios, se responde a las siguientes preguntas:

- ¿De qué magnitud son los recursos necesarios para implementar las pruebas?
- ¿Cuál es la certeza de la evidencia acerca de los recursos necesarios?
- ¿La costo-efectividad de la intervención favorece a la intervención o a la comparación?

Costo-efectividad

Se evalúa y califica la evidencia disponible sobre la costo-efectividad.

Equidad

Los miembros del GDG consideran si la aplicación del instrumento o del método afectará positiva o negativamente al acceso a la atención de salud (por ejemplo, si será posible aplicar la prueba en distintos niveles de la atención de salud o mediante la autoadministración, o si hay otras formas de poner las herramientas o el método a disposición de todos los niveles del sistema de atención de salud).

Aceptabilidad

En lo que respecta a la aceptabilidad, el grupo considera si el instrumento o el método será aceptable para todos los interesados directos, como los trabajadores de salud, los gerentes de salud y los pacientes.

Viabilidad

El GDG considera la viabilidad de la implementación de un instrumento o un método en diversos entornos. En la puntuación final se tienen en cuenta aspectos como las necesidades en materia de capacitación y actualización, el tiempo de trabajo, los requisitos de bioseguridad, el tiempo transcurrido hasta la obtención de resultados, el servicio y el mantenimiento, la calibración y el efecto sobre los algoritmos de diagnóstico.

Para obtener más información sobre la transición de la evidencia a las recomendaciones, véase el **anexo 3 publicado en la web** sobre los cuadros de la evidencia para la decisión [en inglés].

Gestión de los conflictos de intereses

Antes de ser invitado a ser miembro del GDG, se pidió a cada posible miembro del GDG que completara un formulario de declaración de intereses y que aportara su curriculum vitae (CV). Además, se realiza una búsqueda en internet abreviada y centrada “para identificar cualquier controversia o interés público evidente que pueda dar lugar a situaciones comprometedoras para la OMS y el experto en cuestión”. Los miembros del comité directivo evalúan el CV, la declaración de intereses y la información obtenida en internet del posible miembro, con el fin de determinar si hay o podrían haber conflictos de intereses y, en tal caso, si requerirían un plan de gestión. La gestión de los conflictos de intereses se basa en las directrices de la OMS para la declaración de intereses de expertos,²² la consulta personal con un miembro del equipo de ética de la Oficina de cumplimiento, gestión de riesgos y ética de la OMS, y el *Manual de la OMS para la elaboración de directrices*.²³

Se consideran tanto los intereses financieros como los de otro tipo. Se consideran conflictos de intereses “significativos” los siguientes:

- el “sesgo intelectual”, cuando una persona puede haber adoptado repetidamente una posición pública sobre una cuestión que se está examinando, lo que puede afectar a la objetividad e independencia de dicha persona en el proceso de elaboración de políticas a nivel mundial;
- la participación en investigaciones o la publicación de materiales relacionados con la cuestión que se examina; e
- intereses financieros superiores a US\$ 5000.

Por razones obvias, los desarrolladores de cualquier prueba nunca participan en el proceso de formulación de políticas.

²² Declaration of interests for WHO experts – forms for submission. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (<https://www.who.int/about/declaration-of-interests/en/>; consultado el 12 de junio del 2020).

²³ Manual para la elaboración de directrices. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254669/9789243548968_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=yhandbook_2nd_ed.pdf?ua=1; consultado el 12 de junio del 2020).

Anexos publicados en la web²⁴

Anexo 1 en la web: lista de estudios incluidos en la revisión sistemática

Anexo 1.1 en la web sobre ensayos moleculares como pruebas iniciales

Anexo 1.2 en la web sobre TB LAMP

Anexo 1.3 en la web sobre LPA de primera línea

Anexo 1.4 en la web sobre LPA de segunda línea

Anexo 1.5 en la web sobre LF LAM

Anexo 2 en la web: perfiles GRADE

Anexo 2.1 en la web sobre perfiles GRADE de ensayos moleculares

Anexo 2.2 en la web sobre perfiles GRADE de LPA de primera línea

Anexo 2.3 en la web sobre perfiles GRADE de LPA de segunda línea

Anexo 2.4 en la web sobre perfiles GRADE de LF LAM

Anexo 3 en la web: cuadros de la evidencia para la decisión

Anexo 3.1 en la web sobre cuadros de la evidencia para la decisión de ensayos moleculares

Anexo 3.2 en la web sobre cuadros de la evidencia para la decisión de TB LAMP

Anexo 3.3 en la web sobre cuadros de la evidencia para la decisión de LPA de primera línea

Anexo 3.4 en la web sobre cuadros de la evidencia para la decisión de LPA de segunda línea

Anexo 3.5 en la web sobre cuadros de la evidencia para la decisión de LF LAM

Anexo 4 en la web: síntesis y análisis de la evidencia

Anexo 4.1 en la web sobre el impacto de la prueba diagnóstica Xpert MTB/RIF en los resultados de la TB importantes para los pacientes (revisión sistemática)

Anexo 4.2 en la web sobre pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar la TB activa en adultos con signos y síntomas de TB pulmonar (revisión sistemática actualizada)

Anexo 4.3 en la web sobre pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar la TB activa en adultos con signos y síntomas de TB extrapulmonar (revisión sistemática actualizada)

²⁴ Nota de la versión en español. Si bien se brinda una traducción al español de los títulos de los anexos con fines informativos, todos estos anexos publicados en la web se encuentran en inglés.

Anexo 4.4 en la web sobre pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar la TB activa en niños (revisión sistemática actualizada)

Anexo 4.5 en la web sobre la exactitud diagnóstica de las pruebas Truenat de Molbio para el diagnóstico de la TB y la resistencia a la rifampicina en el entorno de uso previsto

Anexo 4.6 en la web sobre la revisión bibliográfica sistemática de la evidencia económica de los ensayos moleculares como pruebas iniciales para el diagnóstico de la TB pulmonar y extrapulmonar en adultos y niños

Anexo 4.7 en la web sobre las perspectivas de los usuarios respecto a las pruebas Xpert (resultados de la investigación cualitativa)

Anexo 4.8 en la web sobre concentraciones de fármacos utilizadas en las PSF basadas en el cultivo para evaluar el desempeño de las LPA de segunda línea

Anexo 4.9 en la web sobre LF LAM para la detección de la TB activa en personas con infección por el VIH (revisión sistemática actualizada)

Anexo 4.10 en la web sobre evaluaciones económicas de la LF LAM para el diagnóstico de la TB activa en personas VIH+ (revisión sistemática actualizada)

Anexo 4.11 en la web sobre perspectivas de los usuarios sobre la TB LAM para el diagnóstico de la TB activa (resultados de la investigación cualitativa)



OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

