

Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 3: Diagnóstico

Métodos de diagnóstico rápido
para detectar 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 operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection
© World Health Organization, 2020
ISBN 978-92-4-000728-4 (electronic version)

Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Modulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para detectar la tuberculosis, 2020

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

ISBN: 978-92-75-32538-4 (impreso)

ISBN: 978-92-75-32537-7 (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: Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Modulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para detectar la tuberculosis, 2020. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275325377>.

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

Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 3: Diagnóstico

Métodos de diagnóstico rápido
para detectar la tuberculosis

2020

OPS  Organización
Panamericana
de la Salud

 Organización
Mundial de la Salud
ORGANIZACIÓN REGIONAL PARA LAS Américas



Índice

Agradecimientos	iv
Siglas	v
Siglas de los fármacos contra la tuberculosis	vi
1. Introducción	1
1.1 Antecedentes	1
1.2 Acerca de esta guía	2
1.3 Público destinatario	3
2. Pruebas diagnósticas recomendadas por la OMS	5
2.1 Pruebas diagnósticas clásicas	5
2.2 Pruebas rápidas recomendadas por la OMS para el diagnóstico de la TB y la TB DR	6
2.3 Otros métodos genotípicos y fenotípicos evaluados por la OMS	12
2.4 Pruebas no recomendadas	13
2.5 Implementación de una nueva prueba diagnóstica	14
3. Algoritmos diagnósticos	31
3.1 Algoritmos modelo	32



Agradecimientos

El presente manual operativo fue preparado por Tom Shinnick (asesor independiente) con contribuciones de Cecily Miller, Alexei Korobitsyn y Carl-Michael Nathanson y la dirección general de Karin Weyer, Matteo Zignol y Tereza Kasaeva. También hicieron aportes y observaciones Annemieke Brands, Sabine Verkuil y Annabel Baddeley del Programa Mundial de la OMS sobre Tuberculosis. El Programa Mundial de la OMS sobre Tuberculosis reconoce y agradece las contribuciones de los siguientes expertos que participaron en la revisión del documento: Christopher Gilpin (Organización Internacional para las Migraciones, Suiza), Daniela Cirillo y Elisa Tagliani (San Raffaele Scientific Institute, Italia), David Branigan (Treatment Action Group, Estados Unidos), Farzana Ismail y Nazir Ismail (Instituto Nacional para Enfermedades Transmisibles, Sudáfrica), Fernanda Dockhorn Costa (Programa Nacional contra la Tuberculosis, Brasil), Leen Rigouts (Instituto de Medicina Tropical, Bélgica), Kaiser Shen (Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, Estados Unidos) y Wayne van Gemert (Alianza Alto a la Tuberculosis, Suiza).

Todas las figuras fueron diseñadas por Christopher Dobosz.

La elaboración de la presente publicación recibió apoyo parcial de la Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID).

Siglas

BAR	bacilos acidorresistentes
CIM	concentración inhibitoria mínima
FIND	Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (por su sigla en inglés)
LAM-ICL	(prueba de determinación del) lipoarabinomanano por inmunocromatografía de flujo lateral
GLI	Iniciativa Mundial de Laboratorios (por su sigla en inglés)
Fondo Mundial	Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
LAMP	(prueba de) amplificación isotérmica mediada por bucles (por su acrónimo en inglés)
LCR	líquido cefalorraquídeo
LPA	prueba con sondas lineales (por su sigla en inglés)
LPA-PL	prueba con sondas lineales para fármacos de primera línea (por su sigla en inglés)
LPA-SL	prueba con sondas lineales para fármacos de segunda línea (por su sigla en inglés)
MGIT™	tubo de indicador de crecimiento micobacteriano (por su sigla en inglés)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	reacción en cadena de la polimerasa (por su sigla en inglés)
PDR	prueba de diagnóstico rápido
PDRm	prueba molecular de diagnóstico rápido
POE	procedimientos operativos estandarizados
PSF	prueba de sensibilidad a los fármacos
RDRR	región que determina la resistencia a la RIF)
SNG	secuenciación de nueva generación
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
TB-DR	tuberculosis farmacorresistente
TB-MDR	tuberculosis multirresistente
TB-rH	tuberculosis resistente a la isoniacida y sensible a la rifampicina
TB-RR	tuberculosis resistente a la rifampicina
Tm	temperatura de fusión (por su sigla en inglés)

Siglas de los fármacos contra la tuberculosis

AMK	amikacina
BDQ	bedaquilina
CLF	clofazimina
DLM	delamanid
EMB	etambutol
ETO	etionamida
FQ	fluoroquinolona
HREZ	isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z)
INH	isoniacida
LFX	levofloxacina
LZD	linezolid
MXF	moxifloxacina
PAS	ácido p-aminosalicílico
PZA	pirazinamida
REZ	rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z)
RIF o R	rifampicina

1. Introducción

1.1 Antecedentes

La tuberculosis (TB) sigue siendo un problema importante de salud pública en todo el mundo y se estima que cerca de 10 millones de personas contrajeron la TB en el 2018 (1). Una gran amenaza a la capacidad de tratar y prevenir la TB es la propagación de la TB farmacorresistente (TB-DR), en especial de la TB o resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR), que es la enfermedad causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* () resistente a la rifampicina (RIF) y la isoniacida (INH). En el 2018, hubo cerca de medio millón de casos nuevos de TB resistente a la RIF (TB-RR), de los cuales 78% tenían TB multirresistente (TB-MDR). Además, cerca de 830 000 personas contrajeron TB causada por el complejo M. tuberculosis resistente a la INH y sensible a la RIF, que se conoce como TB rH.

El manejo eficaz de la TB está determinado por un diagnóstico rápido, la pronta detección de la farmacorresistencia y el inicio oportuno de un esquema efectivo de tratamiento. Esto requiere un acceso a pruebas rápidas y precisas, tanto de detección como de sensibilidad a los fármacos (PSF), para todos los pacientes con TB. En condiciones ideales, con el fin de orientar la selección de un esquema efectivo, en todos los pacientes con TB se deberían realizar PSF para todos los medicamentos contra la TB que podrían incluirse en su esquema terapéutico, antes de comenzar el tratamiento o al inicio del mismo. Sin embargo, no debe retrasarse el inicio del tratamiento a la espera de los resultados de las PSF; además, las iniciativas de fortalecimiento de la capacidad de los laboratorios (especialmente para las PSF) no deben enlentecer la detección y la inclusión de los pacientes con TB-DR en los programas de atención y tratamiento.

La estrategia mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la prevención, la atención y el control de la TB para el período 2015-2035 (conocida como la Estrategia Fin de la TB) promueve el diagnóstico temprano de la TB y la realización de las PSF en todos los pacientes. Con el fin de lograr las metas de la Estrategia Fin de la TB, las pruebas de diagnóstico rápido moleculares (PDRm) recomendadas por la OMS se deben poner a disposición de todas las personas con signos o síntomas de la enfermedad; todos los pacientes con TB confirmada bacteriológicamente deben recibir la PSF al menos a la RIF (en el 2018, solo se examinó la resistencia a la RIF en cerca de 51% de estos pacientes) y todos los pacientes con TB RR deben tener una PSF como mínimo a las fluoroquinolonas (FQ).¹ En las directrices actualizadas de la OMS se destaca la importancia de realizar las PSF antes del tratamiento, en especial frente a los medicamentos para los cuales existen PDRm recomendadas por la OMS (por ejemplo, FQ, INH y RIF).²

¹ En la Estrategia Fin de la TB original se instaba a realizar pruebas de sensibilidad a los inyectables de segunda línea (kanamicina, capreomicina y amikacina) en todos los pacientes con TB-RR. Sin embargo, en la actualidad la OMS recomienda, como una cuestión prioritaria, la eliminación gradual de los medicamentos inyectables de todos los esquemas de tratamiento y su reemplazo por la bedaquilina, con lo cual se hace innecesaria la PSF rápida a la amikacina.

² *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis.*

Además, como se indica en el marco de los indicadores y las metas para el fortalecimiento de los laboratorios de la Estrategia Fin de la TB (2), todos los programas nacionales de TB deben dar prioridad a la creación de una red de laboratorios de TB que utilicen métodos modernos de diagnóstico (por ejemplo, métodos moleculares y cultivos en medio líquido), que cuenten con sistemas de derivación eficientes, que utilicen datos electrónicos y conectividad para el diagnóstico, que apliquen procedimientos operativos estandarizados (POE) y mecanismos adecuados de garantía de la calidad, observen los principios de bioseguridad en todas las pruebas y cuenten con recursos humanos suficientes. Estas prioridades deberían abordarse de manera integral en los planes estratégicos nacionales y deberían recibir financiamiento adecuado.

En los últimos decenios, se han invertido esfuerzos considerables en el fortalecimiento de la capacidad clínica, programática y de laboratorio para prevenir, detectar y tratar la TB y la TB-DR. Se han creado muchas herramientas y elaborado documentos de orientación, como las directrices sobre la detección y el tratamiento de la TB-RR/MDR y la TB rH, las pruebas rápidas para detectar la resistencia a la RIF, la INH, la FQ, la etionamida (ETO) y la amikacina (AMK), los algoritmos modelo para el empleo de las pruebas diagnósticas, y orientación en materia de ampliación de las capacidades de laboratorio para luchar contra la TB-DR. En conformidad con las recomendaciones de tratamiento vigentes (3), los países que emprenden intervenciones para la detección y el tratamiento de la TB-DR deben crear capacidad de laboratorio para realizar PSF genotípicas y fenotípicas para RIF, INH y FQ (por ejemplo, levofloxacina [LFX] y moxifloxacina [MFX]) y realizar PSF fenotípicas para los fármacos que se recomiendan en los esquemas contra la TB-MDR (4) y para los cuales existen métodos fiables de PSF (por ejemplo, bedaquilina [BDQ], linezolid [LZD], clofazimina [CFZ], pirazinamida [PZA] y delamanid [DLM]). Asimismo, los países deberían ampliar la capacidad para hacer el seguimiento de la conversión del cultivo de los pacientes tratados por TB DR.

1.2 Acerca de esta guía

La presente guía se elaboró con el propósito de facilitar la transformación de las políticas de la OMS sobre la realización de pruebas diagnósticas de la TB en orientaciones prácticas sobre la implementación de las pruebas y los algoritmos recomendados por la OMS.

En la [sección 2](#) de la guía se describen las pruebas que recomienda la OMS para la detección de la TB y la TB-DR, además de la orientación normativa más reciente de la OMS sobre su utilización. También se describen los procesos y los pasos necesarios para introducir una prueba diagnóstica en la práctica corriente en el marco de la red de diagnóstico de la TB. En la [sección 3](#) se describen los algoritmos diagnósticos de la TB que incorporan las recomendaciones más recientes de la OMS sobre la detección y el tratamiento de la TB y la TB-DR (3). También se analizan los aspectos que deben tenerse en cuenta durante la ejecución de un algoritmo nuevo.

El propósito de esta guía no es ser un manual exhaustivo ni repetir la información contenida en otros documentos de orientación como los que se indican en la [sección 4](#) (lecturas sugeridas); en consecuencia, en esa guía se proporcionan referencias y enlaces a los recursos originales.

La orientación normativa de la OMS más actualizada sobre los medios diagnósticos de la TB y el fortalecimiento de los laboratorios puede encontrarse en el sitio web del Programa Mundial de la OMS sobre Tuberculosis.³ Asimismo, se puede encontrar orientación sobre la ejecución

de las pruebas diagnósticas en el sitio web de la Iniciativa Mundial de Laboratorios (GLI) de la Alianza Alto a la Tuberculosis.⁴

1.3 Público destinatario

El público destinatario de la presente guía son los funcionarios de los ministerios de salud, donantes, asociados en la implementación, gerentes de programas, gerentes de laboratorio y otros interesados directos clave comprometidos en participar en el fortalecimiento de los laboratorios o apoyar el programa de TB.

⁴ Véase <http://www.stoptb.org/wg/gli/gat.asp> [en inglés].

2. Pruebas diagnósticas recomendadas por la OMS

2.1 Pruebas diagnósticas convencionales

En muchos entornos con carga alta de TB, la baciloscopia sigue siendo la técnica diagnóstica básica para la evaluación de las personas que acuden con signos y síntomas de TB. La baciloscopia de esputo es una prueba relativamente poco sensible, con un umbral de detección de 5000-10 000 bacilos por mililitro de esputo; además, no diferencia las cepas sensibles de las cepas farmacorresistentes. La OMS recomienda que los programas de TB hagan la transición de la microscopia como prueba diagnóstica inicial hacia las PDRm recomendadas por la OMS que permiten la detección del complejo *M. tuberculosis*.

El método de referencia actual para la confirmación bacteriológica de la TB es el cultivo usando medios líquidos disponibles en el mercado. Sin embargo, el cultivo no se usa como prueba diagnóstica básica en muchos países con carga alta de TB debido a su costo, las exigencias de infraestructura (nivel de bioseguridad 3 o laboratorio de contención de la TB) y el lapso prolongado para la obtención de resultados (de 1 a 3 semanas para un resultado positivo y hasta 6 semanas para un resultado negativo). No obstante, la microscopia y el cultivo convencionales siguen siendo necesarios en el seguimiento de la respuesta al tratamiento de los pacientes.

El método clásico convencional para detectar la resistencia a los medicamentos contra la TB se basa en la PSF fenotípica evaluada en medios de cultivo líquidos o sólidos. Sin embargo, las pruebas fenotípicas son lentas (tardan desde algunas semanas hasta meses para generar resultados), sobre todo debido a la tasa lenta de crecimiento del complejo *M. tuberculosis*, lo que a menudo genera resultados demasiado tardíos para fundamentar el tratamiento, interrumpir la aparición de resistencias adicionales o su propagación, o evitar la mortalidad. Otro problema es que las PSF fenotípicas basadas en el cultivo exigen una infraestructura de laboratorio compleja, personal capacitado y un control estricto de la calidad. Además, no existen métodos fenotípicos fiables de PSF para algunos fármacos de primera y segunda línea, y en el caso de algunos medicamentos (por ejemplo, la pirazinamida) es técnicamente difícil generar resultados fiables de PSF (5). Dada la posibilidad de causar daños por resultados incorrectos de las PSF, al tomar decisiones clínicas no se recomienda utilizar las PSF fenotípicas para cicloserina y terizidona; etambutol (EMB); imipenem-cilastatina/meropenem; ETO/protionamida; y ácido p-aminosalicílico (PAS).

A pesar de sus desventajas, las PSF fenotípicas basadas en el cultivo siguen siendo esenciales en el caso de los fármacos para los cuales no existe aún ninguna prueba molecular fiable, pero para los que existen métodos fenotípicos precisos y reproducibles (por ejemplo, la BDQ). Además, las PSF fenotípicas pueden necesitarse incluso con fármacos para los cuales existen

pruebas moleculares confiables y precisas, cuando es necesario investigar los resultados discordantes o realizar otras pruebas en el caso de resultados inesperados de los análisis moleculares (ya sea de resistencia o sensibilidad).

2.2 Pruebas rápidas recomendadas por la OMS para el diagnóstico de la TB y la TB DR

En los últimos años, se encuentran disponibles pruebas moleculares rápidas y sensibles con el fin de reemplazar o complementar las pruebas convencionales existentes para detectar el complejo *M. tuberculosis* y la farmacorresistencia. Se trata de las pruebas Xpert® MTB/RIF e Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, Estados Unidos de América); la amplificación isotérmica mediada por bucles (TB-LAMP; Eiken Chemical, Tokio, Japón); las pruebas Truenat™ MTB, MTBplus Plus y MTB-RIF Dx (Molbio Diagnostics, Goa, India) y las pruebas con sondas lineales (LPA; GenoType® MTBDRplus y GenoType® MTBDRsl, HAIN Lifescience, Nehren, Alemania; el kit de detección NTM+MDRTB, NIPRO Corporation, Osaka, Japón). Además, la determinación del lipoarabinomano mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) como marcador biológico (Alere Determine™ TB LAM Ag, Estados Unidos de América) se recomienda como ayuda al diagnóstico de la TB en algunos grupos de pacientes con infección por el VIH y presunción de TB; un resultado positivo de LAM-ICL se considera como la confirmación bacteriológica de la TB en estos pacientes (6). La OMS ha examinado y aprobado cada una de estas pruebas y formulado recomendaciones para su utilización. La OMS recomienda que en todos los entornos se utilicen las técnicas rápidas como pruebas diagnósticas iniciales para detectar el complejo *M. tuberculosis* y evaluar la resistencia a la RIF, con el fin de reducir al mínimo los retrasos del inicio de un tratamiento apropiado.

2.2.1 Prueba Xpert MTB/RIF

La prueba Xpert MTB/RIF es un método automatizado que utiliza un cartucho y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) en tiempo real en la plataforma GeneXpert®, con el fin de detectar el complejo *M. tuberculosis* y las mutaciones asociadas con resistencia a la RIF directamente con muestras de esputo en menos de 2 horas. La OMS recomienda utilizar la prueba Xpert MTB/RIF en las siguientes situaciones:⁵

- En adultos con signos y síntomas de TB pulmonar, debería usarse la prueba Xpert MTB/RIF como la prueba inicial de diagnóstico de la TB y detección de resistencia a la rifampicina, en reemplazo de la baciloscopia y el cultivo y la PSF fenotípica.
- En niños con signos y síntomas de TB pulmonar, debería usarse la prueba Xpert MTB/



⁵ Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Medios de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis.

RIF en muestras de esputo, aspirado gástrico, aspirado nasofaríngeo o heces, como la prueba inicial de diagnóstico de la TB y detección de resistencia a la rifampicina en reemplazo de la baciloscopia y el cultivo y las PSF fenotípicas.

- En adultos y niños con signos y síntomas de meningitis tuberculosa, debería usarse la prueba Xpert MTB/RIF en líquido cefalorraquídeo (LCR) como la prueba diagnóstica inicial de la meningitis tuberculosa, en reemplazo de la baciloscopia y el cultivo.
- En adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar, puede usarse la prueba Xpert MTB/RIF en muestras de aspirado de ganglios linfáticos, biopsia de ganglios linfáticos, líquido pleural, líquido pericárdico, líquido peritoneal, líquido sinovial u orina, como la prueba diagnóstica inicial de la forma correspondiente de TB extrapulmonar, en reemplazo de la baciloscopia y el cultivo.
- En adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar, debería usarse la prueba Xpert MTB/RIF para la detección de resistencia a la rifampicina, en reemplazo del cultivo y las PSF fenotípicas.
- En adultos y niños positivos al VIH con signos y síntomas de TB diseminada, puede usarse la prueba Xpert MTB/RIF en sangre como medio diagnóstico de la TB diseminada.
- En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con una probabilidad previa a la prueba inferior a 5% y un resultado negativo de Xpert MTB/RIF inicial, no puede usarse la repetición de Xpert MTB/RIF en muestras de esputo, líquido gástrico, aspirado nasofaríngeo o heces.
- En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con una probabilidad previa a la prueba de 5% o más y un resultado de negativo de Xpert MTB/RIF inicial, puede usarse la repetición de Xpert MTB/RIF (un total de dos pruebas) en muestras de esputo, líquido gástrico, aspirado nasofaríngeo y heces.

2.2.2 Prueba Xpert MTB/RIF Ultra

La prueba Xpert MTB/RIF Ultra (denominada en adelante Xpert Ultra), como la Xpert MTB/RIF, utiliza la plataforma de GeneXpert® y se desarrolló con el objeto de mejorar la sensibilidad y la fiabilidad en la detección del complejo M. tuberculosis y la resistencia a la RIF. Para abordar la sensibilidad, Xpert Ultra usa dos secuencias diana de amplificación de los elementos de inserción multicopia (IS6110 e IS1081) y tiene una cámara de reacción de PCR más grande; por lo tanto, su umbral de detección es inferior al umbral de la Xpert MTB/RIF (16 unidades formadoras de colonias [UFC] por ml frente a 131 UFC/ml). Además, la utilización de análisis basados en la temperatura de fusión, en lugar del análisis mediante PCR en tiempo real, permite que la prueba Xpert Ultra diferencie mejor las mutaciones silenciosas y las mutaciones que confieren resistencia, y reduce al mínimo los resultados falsos de resistencia a la RIF, sobre todo en muestras con una cantidad escasa de micobacterias. La OMS recomienda usar la prueba Xpert Ultra en las siguientes situaciones:⁶

- En adultos con signos y síntomas de TB pulmonar sin antecedentes de TB o con antecedentes remotos de tratamiento contra la TB (más de cinco años desde el final del tratamiento), la prueba Xpert Ultra debería usarse como la prueba inicial de diagnóstico de la TB y detección de resistencia a la rifampicina, en reemplazo de la baciloscopia y el cultivo y la PSF fenotípica.

⁶ Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Medios de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis.

- En adultos con signos y síntomas de TB pulmonar y antecedentes de TB cuyo tratamiento terminó en los últimos cinco años, puede usarse la prueba Xpert Ultra como la prueba inicial de diagnóstico de la TB y detección de resistencia a la rifampicina, en reemplazo de la baciloscopia y el cultivo y la PSF fenotípica.
- En niños con signos y síntomas de TB pulmonar, debería usarse la prueba Xpert Ultra como la prueba diagnóstica inicial de la TB, en reemplazo de la baciloscopia y el cultivo de esputo o aspirado nasofaríngeo.
- En adultos y niños con signos y síntomas de meningitis tuberculosa, debería usarse la prueba Xpert Ultra en LCR como la prueba diagnóstica inicial de la meningitis tuberculosa, en reemplazo de la baciloscopia y el cultivo.
- En adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar puede usarse una prueba Xpert Ultra en muestras de aspirado y biopsia de ganglios linfáticos como la prueba diagnóstica inicial de detección de la TB ganglionar, en reemplazo de la baciloscopia y el cultivo.
- En adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar, debería usarse la prueba Xpert Ultra en la detección de resistencia a la rifampicina, en reemplazo del cultivo y las PSF fenotípicas.
- En adultos con signos y síntomas de TB pulmonar que tengan un resultado positivo en los que se detectan “trazas” en la prueba Xpert Ultra inicial no puede repetirse la prueba con Xpert Ultra.
- En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en los entornos con una probabilidad previa a la prueba inferior a 5% y un resultado negativo de la Xpert Ultra inicial, no puede usarse una repetición de la Xpert Ultra en muestras de esputo o aspirado nasofaríngeo.
- En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en los entornos con una probabilidad previa a la prueba de 5% o más y un resultado negativo de la primera prueba Xpert Ultra inicial, puede usarse una repetición de prueba con Xpert Ultra (un total de dos pruebas) en muestras de esputo y aspirado nasofaríngeo.

2.2.3 Pruebas Truenat MTB, MTB Plus y MTB RIF Dx

Las pruebas Truenat MTB y MTB Plus se basan en una PCR en tiempo real en chips (micro-PCR) para la detección semicuantitativa del complejo *M. tuberculosis* directamente de muestras de esputo, y ofrecen resultados en menos de una hora. Las pruebas usan dispositivos automatizados operados con pilas para extraer, amplificar y detectar locus específicos del ADN genómico.

Las pruebas están diseñadas para ser utilizadas en laboratorios periféricos con una infraestructura mínima y técnicos con poca capacitación.



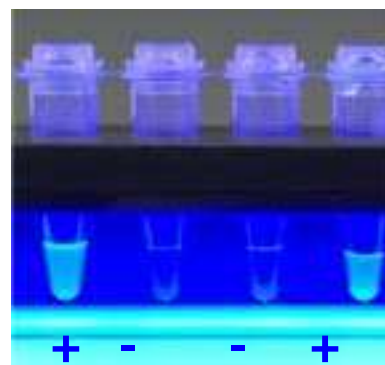
En el caso de un resultado positivo de la prueba Truenat MTB o MTB Plus, una alícuota del ADN extraído se analiza con la prueba Truenat MTB RIF DX con el fin de detectar mutaciones asociadas con resistencia a la RIF. La OMS recomienda utilizar Truenat MTB, MTB Plus y MTB-RIF Dx en las siguientes situaciones (7):

- En adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar, puede utilizarse Truenat MTB o MTB Plus como la prueba diagnóstica inicial de la TB, en reemplazo de la baciloscopia y el cultivo.
- En adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar y un resultado positivo de Truenat MTB o MTB Plus, puede usarse la prueba Truenat MTB RIF Dx como prueba inicial para detectar resistencia a la rifampicina, en reemplazo del cultivo y la PSF fenotípica:
 - Estas recomendaciones se aplican a la utilización de la prueba en muestras de esputo de personas con infección por el VIH, con base en la extrapolación de los datos de rendimiento de la prueba en muestras de esputo con baciloscopia negativa.
 - Estas recomendaciones se aplican a la utilización de la prueba en muestras de esputo de niños, con base en la extrapolación de datos de los adultos, aunque se prevé que la prueba sea menos sensible en niños.

2.2.4 Prueba TB LAMP

La prueba TB-LAMP está diseñada para detectar el complejo *M. tuberculosis* directamente de las muestras de esputo. Se trata de una prueba manual que se lleva a cabo en menos de una hora, no exige instrumentos complejos y puede usarse al nivel de los centros de salud periféricos, ya que tiene los mismos requisitos de bioseguridad que la baciloscopia de esputo. TB-LAMP no detecta resistencia a los fármacos contra la TB. La OMS ha formulado las siguientes recomendaciones (8):

- TB-LAMP puede usarse como prueba en reemplazo de la baciloscopia de esputo en el diagnóstico de la TB pulmonar en adultos con signos y síntomas indicativos de TB.
- TB-LAMP puede usarse como una prueba consecutiva a la baciloscopia en adultos con signos y síntomas indicativos de TB pulmonar, en especial cuando es necesario realizar otras pruebas en el caso de una baciloscopia negativa de esputo:
 - dado que TB-LAMP no aporta información sobre la resistencia a la RIF, esta prueba no debería reemplazar la utilización de las pruebas moleculares rápidas que detectan tanto el complejo *M. tuberculosis* como la resistencia a la RIF, sobre todo en los grupos poblacionales en riesgo de contraer la TB-MDR;
 - TB-LAMP tampoco debería reemplazar la utilización de las pruebas moleculares rápidas que tienen una sensibilidad mayor en la detección de la TB en las personas con infección por el VIH que presentan signos y síntomas indicativos de TB.



2.2.5 LPA

Las LPA son una familia de análisis de ADN en tiras que detectan mutaciones asociadas con la farmacoresistencia:

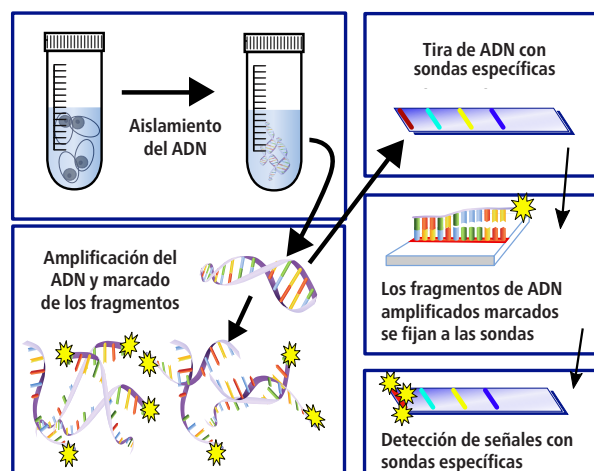
- directamente, por fijación de los productos de amplificación del ADN (amplicones) a sondas que son específicas de las mutaciones más frecuentes (sondas MUT); o
- indirectamente, las mutaciones se infieren por la falta de fijación de los amplicones a las sondas correspondientes del alelo salvaje (no mutado)

Las LPA de primera línea (LPA-PL) como GenoType MTBDR $plus$ y el kit de detección NTM+MDRTB permiten la detección de resistencia a la RIF, la INH y la ETO. La OMS recomienda utilizar una LPA PL en las siguientes situaciones (9):

- En las personas con una muestra de esputo con baciloscopia positiva o con aislamientos del complejo *M. tuberculosis* en el cultivo, se pueden usar las LPA moleculares comercializadas como la prueba inicial, en lugar de las PSF fenotípicas basadas en el cultivo, con el fin de detectar la resistencia a la RIF y la INH:
 - Estas recomendaciones se aplican al uso de las LPA-PL para evaluar las muestras de esputo con baciloscopia positiva (pruebas directas) y para los aislamientos clínicos del complejo *M. tuberculosis* (prueba indirecta), tanto de localizaciones pulmonares como extrapulmonares.
 - Las PSF convencionales para INH a partir del cultivo se pueden usar aún con el fin de investigar a los pacientes cuando el resultado de la LPA no detecta resistencia a la INH. Esto adquiere una importancia especial en las poblaciones con una probabilidad alta de resistencia a la INH previa a la prueba.
 - Las LPA-PL no se recomiendan como pruebas directas en las muestras de esputo con baciloscopia negativa para la detección del complejo *M. tuberculosis*.

Las LPA de segunda línea (LPA-SL) como la prueba GenoType MTBDRs/ permiten detectar la resistencia a las FQ y la AMK. La OMS recomienda utilizar las LPA-SL en las siguientes situaciones (10):

- En los pacientes con TB-RR/MDR confirmada, puede usarse la LPA SL como prueba inicial en lugar de la PSF fenotípica a partir del cultivo, con el fin de detectar la resistencia a las FQ y la AMK.
 - Estas recomendaciones se aplican al uso de las LPA-SL en las muestras de esputo, sea cual fuere el resultado de la baciloscopia y en los aislamientos clínicos del complejo *M. tuberculosis* tanto de localizaciones pulmonares como extrapulmonares.
 - La PSF fenotípica basada en el cultivo puede ser útil con el fin de evaluar a los pacientes con resultados negativos en las LPA-SL, en especial en los grupos poblacionales con una probabilidad alta de resistencia a las FQ o la AMK previa a la prueba.
 - Las LPA-SL también son útiles en la detección de resistencia a las FQ antes de iniciar el tratamiento de la TB-rH.



2.2.6 LAM-ICL en orina

La prueba de determinación del lipoarabinomano mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) en orina es un método de inmunocaptura para la detección del antígeno micobacteriano LAM en la orina y puede realizarse en el punto de atención del paciente para investigar la TB en determinados grupos poblacionales. Aunque la sensibilidad de la prueba es baja, se puede usar como una prueba rápida en la cabecera del paciente para incluir en el diagnóstico de TB a las personas positivas al VIH, sobre todo en los casos urgentes donde es primordial

para la supervivencia del paciente obtener un diagnóstico rápido de la TB. Alere Determine TB LAM Ag es actualmente la única prueba comercializada de LAM-ICL en orina avalada por la OMS. La detección del antígeno micobacteriano LAM en la orina no aporta ninguna información sobre la farmacoresistencia. La OMS recomienda usar LAM-ICL en orina en las siguientes situaciones (11):



- En pacientes hospitalizados, la OMS recomienda utilizar la LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños positivos al VIH con signos y síntomas de TB (pulmonar o extrapulmonar) e infección avanzada por el VIH o que están gravemente enfermos, o que tienen conteo de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/ml, sin tener en cuenta los signos y los síntomas de TB.
- En pacientes ambulatorios, la OMS sugiere utilizar la LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños positivos al VIH que presentan signos y síntomas de TB (pulmonar o extrapulmonar), están gravemente enfermos o tienen conteo de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/ml, sin tener en cuenta los signos y los síntomas de TB.
- En pacientes ambulatorios, la OMS recomienda que no se utilice la LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños positivos al VIH sin síntomas de TB y con conteo de linfocitos CD4 desconocidas o superiores a 100 células/ml.
 - Como prueba diagnóstica inicial, todos los pacientes con signos y síntomas de TB pulmonar que puedan producir una muestra de esputo deben tener como mínimo una muestra de esputo derivada para una PDRm recomendada por la OMS. Esta recomendación incluye también a niños y adolescentes con la infección por el VIH que pueden proporcionar una muestra de esputo. Es probable que los resultados de la LAM-ICL (tiempo de la prueba menos de 15 minutos) estén disponibles antes de los resultados de la PDRm recomendada por la OMS; en consecuencia, las decisiones terapéuticas deben basarse en el resultado de la LAM-ICL, mientras se reciben los resultados de otras pruebas diagnósticas.
 - La LAM-ICL debe usarse como un complemento al juicio clínico en asociación con otras pruebas. No debe usarse como reemplazo ni como prueba de tamizaje.

2.3 Otros métodos genotípicos y fenotípicos evaluados por la OMS

La OMS ha evaluado varias pruebas y prevé evaluar otras que aún no han sido objeto de recomendaciones formales. Estas pruebas se describen a continuación a fin de presentar el panorama completo, pero no forman parte de los algoritmos diagnósticos modelo.

La OMS ha recomendado algunos sistemas de cultivo en medio líquido no comercializados para detectar el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la RIF, con condiciones y como una solución provisional en espera de la creación de capacidad para realizar pruebas genotípicas o cultivo automatizado en medio líquido y PSF (12). Estos métodos incluyen la observación microscópica de la sensibilidad a los fármacos (MODS, por su sigla en inglés), la prueba de la nitrato reductasa (NRA, por su sigla en inglés) y métodos colorimétricos con indicadores redox (CRI, por su sigla en inglés). Estos métodos son apropiados para el uso en laboratorios centrales o de referencia, y requieren personal sumamente capacitado. Sin embargo, su finalidad no es reemplazar el cultivo y las PSF convencionales. Su implementación se debe escalar y debe incluir la validación mediante la comparación con los métodos estándares. No se recomienda ampliar la aplicación de estos métodos ni descentralizar su uso en laboratorios de nivel inferior.

En octubre del 2019, la OMS publicó el informe de una consulta a expertos técnicos (13) sobre la precisión de los análisis centralizados para detectar el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la RIF y la INH. El grupo de expertos evaluó cuatro plataformas de alto rendimiento para la investigación centralizada de la TB: RealTime MTB y MTB-RIF/INH de Abbott, MTB y MTB-RIF/INH de Roche cobas®, MTBDR de Hain FluoroType® y MAX™ MDR-TB de BD. En un estudio en el que se utilizó un panel de cepas bien definidas con el fin de determinar la sensibilidad analítica para el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la RIF y la INH, cada uno de los cuatro métodos mostró un desempeño equivalente a las pruebas avaladas por la OMS para la detección de la TB (Xpert MTB/RIF, Cepheid) y la resistencia a la RIF y la INH (MTBDRplus, Hain). En la consulta a expertos técnicos se llegó a la conclusión de que se necesitaban estudios adicionales para validar el rendimiento de los métodos con muestras clínicas, en las condiciones de rutina, antes de que la OMS los considere para aprobación.

- En marzo del 2020, el panel de expertos para la revisión de los métodos diagnósticos del Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria (el Fondo Mundial) aprobó el RealTime MTB y el MTB RIF/INH, de Abbott y el MAX MDR-TB de BD para la detección de la TB y la resistencia a la RIF y la INH. La aprobación por parte del panel de expertos permite que los países utilicen el financiamiento del Fondo Mundial para adquirir los productos durante un período limitado, con posibilidad de renovación (para los análisis de Abbott y BD, hasta marzo del 2021). La aprobación de los métodos diagnósticos de la TB por el panel de expertos se entiende como un mecanismo provisional de autorización en la vía hacia una eventual aprobación por la OMS.
- Las consideraciones con respecto a la implementación de las plataformas centralizadas deberían tener en cuenta la posición en las que los países coloquen a las pruebas en el algoritmo diagnóstico de la TB y otras enfermedades, además de la capacidad en materia de laboratorio del país. Con el fin de lograr un servicio rápido para las muestras derivadas a los centros que realizan las pruebas, los países deben cerciorarse de que haya un sistema eficiente y fiable de transporte de las muestras. Para que los servicios sean costo-eficientes, se debe dar prioridad a la integración de las pruebas de TB en las plataformas existentes, en los lugares donde sea factible hacerlo (14).

Una LPA (PZA TB II Genoscholar® [Nipro, Osaka, Japón]) es la única prueba comercializada para la detección de mutaciones del gen *pncA* (incluida la región del promotor) que pueden conferir resistencia a la PZA. La OMS tiene previsto examinar esta prueba.

La secuenciación del ADN con métodos de secuenciación de nueva generación (SNG) también puede detectar rápidamente mutaciones asociadas con la resistencia a muchos fármacos contra la TB (15). La PSF basada en SNG podría reducir la necesidad de PSF fenotípicas para las decisiones de atención al paciente y los estudios de prevalencia de la farmacoresistencia. Este método puede ser especialmente útil con fármacos para los cuales las pruebas fenotípicas no son fiables o en los entornos que no cuentan con la capacidad de realizar PSF fenotípicas de manera fiable. Los sistemas actuales de SNG tienen limitaciones, relacionadas sobre todo con la exigencia de competencias informáticas y de recursos. Por lo tanto, es probable que la ejecución de la PSF basada en SNG se centre, al menos al comienzo, en la creación de capacidad en el laboratorio nacional de referencia de TB y, posiblemente, en laboratorios regionales de referencia con buen desempeño. Se encuentran en vía de desarrollo pruebas para la amplificación de determinadas dianas mediante SNG para la detección de la TB-DR directamente en las muestras de esputo. El análisis Next Gen RDST (Instituto de Investigación en Genómica Aplicada, Phoenix, Arizona, Estados Unidos) detecta mutaciones asociadas con resistencia a siete fármacos por lo menos y la prueba Deeplex® MycTB (GenoScreen, Lille, Francia) detecta mutaciones en regiones del gen asociadas con resistencia a 13 fármacos por lo menos. La OMS aún no examinado ni aprobado estas pruebas.

2.4 Pruebas no recomendadas

A partir del examen de los datos disponibles, la OMS ha recomendado que no se utilicen pruebas que no suministran información fidedigna útil para el diagnóstico de la TB. En el 2011, la OMS se pronunció en contra de la utilización de las pruebas serológicas comercializadas para el diagnóstico de TB pulmonar y extrapulmonar puesto que las pruebas serodiagnósticas comerciales entonces disponibles daban resultados heterogéneos e imprecisos; no había evidencia de que el uso de las pruebas de este tipo disponibles en ese momento mejoraran el resultado para los pacientes; y generaban una proporción alta de resultados positivos falsos y negativos falsos, que podían tener consecuencias adversas para la salud de los pacientes (16). Asimismo, la OMS recomienda que en los países de ingresos medianos y bajos no deberían utilizarse los ensayos de liberación de interferón γ en el diagnóstico de TB pulmonar o extrapulmonar ni en la evaluación diagnóstica de los adultos (incluidas las personas positivas al VIH) con presunción de TB activa.

Las recomendaciones de la OMS son específicas para los usos previstos y, en ocasiones, no se recomienda el uso incluso de una prueba aprobada para una finalidad específica. Por ejemplo, no se recomienda el uso de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra o Truenat) en el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Además, en pacientes ambulatorios, la OMS recomienda que no se utilice la LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB activa en los siguientes casos:

- adultos, adolescentes y niños positivos al VIH, sin evaluación de los síntomas de TB;
- pacientes sin síntomas de TB y con conteo de linfocitos CD4 desconocidos o sin síntomas de TB y con conteos de linfocitos CD4 superiores o iguales a 200 células/ml; y
- pacientes sin síntomas de TB y con conteo de linfocitos CD4 de 100-200 células/ml.

La OMS también recomienda que no se utilice la LAM-ICL en el diagnóstico de TB en personas negativas al VIH que no forman parte de los grupos específicos en los cuales se recomienda esta prueba. Se insta a los países a que lean con detenimiento las declaraciones normativas de la OMS.

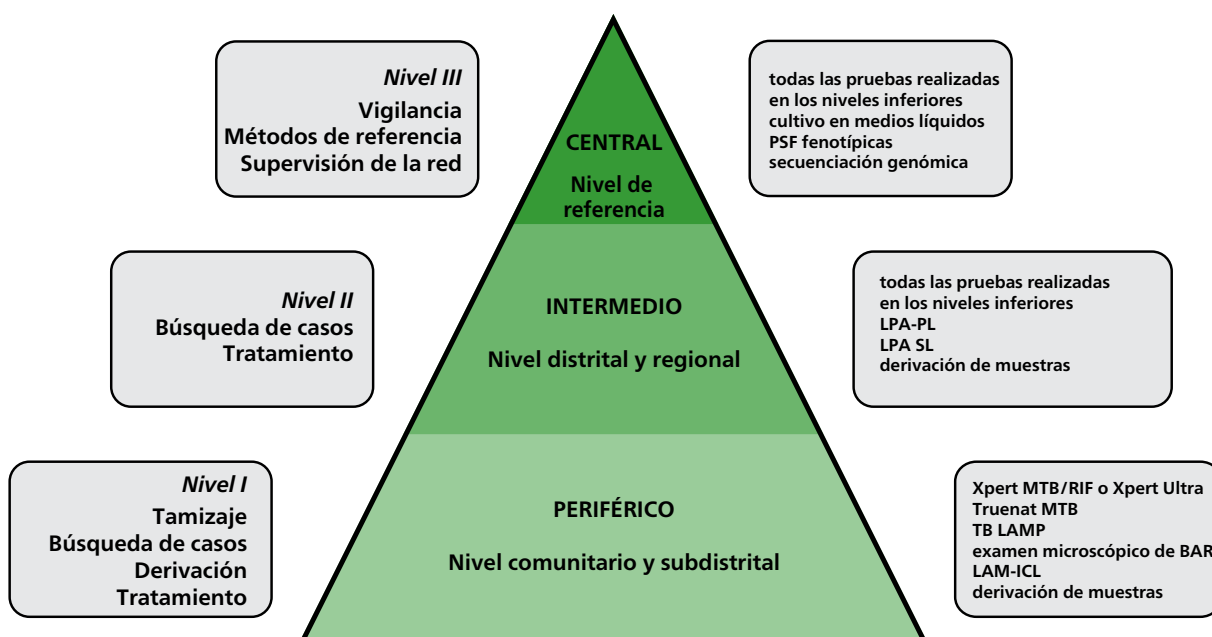
2.5 Implementación de una nueva prueba diagnóstica

2.5.1 Ubicación de las pruebas diagnósticas en la estructura escalonada de la red de laboratorios de TB

En muchos entornos con recursos limitados o carga alta de enfermedad, las redes de laboratorios de TB tienen una estructura piramidal, como se muestra en la [figura 2.1](#). En esta estructura, el mayor número de laboratorios se encuentra en el nivel periférico (nivel I), un número moderado de laboratorios intermedios (nivel II) suele ubicarse en centros y establecimientos de salud de poblaciones de tamaño mediano, y un único laboratorio central (o más de uno en los países grandes) (nivel III) se encuentra en el nivel provincial, estatal o nacional. En cada nivel existen requisitos específicos de infraestructura y bioseguridad, determinados por las diferentes actividades y los métodos de diagnóstico que se llevan a cabo en los laboratorios.

- En el nivel periférico (nivel I), los laboratorios periféricos ofrecen una diversidad de pruebas diagnósticas básicas como el examen microscópico de bacilos acidorresistentes (BAR), las pruebas Xpert MTB, TB LAMP, Truenat MTB o LAM-ICL. Las demás pruebas se suelen realizar mediante la derivación de las muestras a un laboratorio de nivel superior.
- En el nivel intermedio (nivel II), se ofrecen tecnologías avanzadas que exigen mayor infraestructura, competencias o condiciones de bioseguridad como el cultivo en medio líquido o sólido, la LPA-PL o la LPA SL (o ambas) a partir de muestras de esputo. De nuevo, las muestras que requieren pruebas adicionales se pueden derivar a un laboratorio de nivel superior.
- En el nivel central (nivel III), se ofrecen pruebas que exigen aptitudes, infraestructura y precauciones de bioseguridad avanzadas como el cultivo en medio sólido y líquido, las PSF fenotípicas a partir de cultivos en medio sólido o líquido, LPA-PL o LPA SL a partir de aislamientos clínicos y SNG.

Figura 2.1 Organización de una red de diagnóstico de TB



La estructura de la red y los conjuntos de pruebas disponibles en cada nivel deberían adaptarse con el fin de satisfacer las necesidades de la comunidad y las características epidemiológicas locales de la TB; esto es, que las metas deberían depender de la demanda y no de la población. Por ejemplo, al considerar la ubicación de una prueba diagnóstica:

- en entornos de prevalencia alta pueden necesitarse más laboratorios o de mayor volumen de trabajo, que en entornos de prevalencia baja; y
- el acceso óptimo a pruebas de buena calidad se puede lograr aumentando el número de centros que ofrecen una prueba o transportando las muestras hacia centros de pruebas de gran volumen de trabajo, mediante un sistema eficiente de derivación de muestras; es probable que la estrategia óptima varíe en función de la situación geográfica y epidemiológica.

La organización y la estructura de la red de diagnóstico de TB se pueden sustentar en la planificación óptima de situaciones posibles, aunada a un mapeo detallado de la red. El marco de los indicadores y las metas para el fortalecimiento de los laboratorios de la Estrategia Fin de la TB puede servir de guía en la ejecución y la supervisión de las mejoras de las pruebas de TB y las redes de diagnóstico de TB (2).

Varias consideraciones deberían orientar la ubicación de una nueva prueba diagnóstica en la estructura existente de la red de laboratorios, como las siguientes:

- los recursos disponibles para la implementación;
- los requisitos de infraestructura;
- las condiciones de bioseguridad;
- los requisitos y procedimientos de obtención de las muestras;
- el número de pruebas previsto;
- el número mínimo de pruebas necesarias para conservar las competencias y la utilización óptima de los instrumentos;
- los algoritmos de pruebas vigentes y los planificados;
- la disponibilidad de recursos humanos capacitados;
- los vínculos con otros laboratorios para la realización pruebas adicionales;
- los sistemas de derivación de muestras y comunicación de resultados; y
- la posibilidad de integración con las pruebas realizadas para otras enfermedades.

Los sistemas de derivación de muestras bien diseñados sirven de apoyo para una red sólida de diagnóstico y contribuyen a:

- optimizar el acceso a los servicios y mejorar la prontitud de las pruebas, la utilización de los instrumentos, la bioseguridad y la bioprotección, la conservación de las competencias y la garantía de la calidad;
- facilitar los vínculos con los servicios de atención;
- proporcionar soluciones adaptadas a las características geográficas y epidemiológicas locales; y
- hacer posible la integración del transporte de muestras con la investigación diagnóstica de otras enfermedades, ofreciendo así servicios de pruebas más amplios en los entornos subatendidos.

La guía de la Iniciativa Mundial de Laboratorios (GLI, por su sigla en inglés) para los sistemas de derivación de muestras de TB (17) y el conjunto de herramientas para la derivación de muestras de la GLI (18) son buenas fuentes de información sobre el diseño, la implementación y el seguimiento de los sistemas de derivación de muestras y la notificación de los resultados.

2.5.2 Consideraciones relativas a la precisión al escoger una prueba diagnóstica

Los valores diagnósticos de una prueba varían en función de la prevalencia de la TB en la población de pacientes. En el [cuadro 2.1](#) se presentan ejemplos de proyecciones a escala poblacional de los resultados de la utilización de diversas PDRm recomendadas por la OMS en entornos con prevalencia de TB diferente, a partir de las estimaciones de sensibilidad y especificidad combinadas que se extrajeron de las declaraciones normativas de la OMS para cada prueba. Al escoger una prueba para su implementación, es posible que los países tengan que encontrar soluciones de compromiso entre una sensibilidad mayor o menor y una especificidad mayor o menor, en función de la prevalencia de la TB en el país. Los resultados negativos falsos pueden dar lugar a oportunidades desaprovechadas de tratar la TB. Los resultados positivos falsos pueden conducir a tratar en exceso a pacientes sin TB. En algunos entornos, los países pueden necesitar una tarea adicional de modelización que respalde las estrategias de implementación, basada en las soluciones de compromiso entre la sensibilidad y la especificidad en sus entornos.

Cuadro 2.1 Características del rendimiento de las pruebas moleculares en la detección de la TB

Rendimiento de las PDRm recomendadas por la OMS en la detección del complejo <i>M. tuberculosis</i> en adultos con signos y síntomas en quienes se investiga la TB pulmonar, comparadas con un patrón de referencia microbiológico				
Prueba	Precisión de la prueba	Prevalencia de 2,5%	Prevalencia de 10%	Prevalencia de 30%
Xpert MTB/RIF	Sensibilidad: 0,85 (ICr 95%: 0,82 0,88)	PV: 21/NF: 4	PV: 85/NF: 15	PV: 255/NF: 45
	Especificidad: 0,99 (ICr 95%: 0,97 0,98)	NV: 965/PF: 10	NV: 891/PF: 9	NV: 693/PF: 7
Xpert Ultra	Sensibilidad: 0,90 (ICr 95%: 0,84 0,94)	PV: 22/NF: 3	PV: 90/NF: 10	PV: 269/NF: 31
	Especificidad: 0,96 (ICr 95%: 0,93 0,98)	NV: 932/PF: 43	NV: 860/PF: 40	NV: 669/PF: 31
Truenat MTB^a	Sensibilidad: 0,73 (IC 95%: 0,68 0,78)	PV: 18/NF: 7	PV: 73/NF: 27	PV: 220/NF: 80
	Especificidad: 0,98 (IC 95%: 0,97 0,99)	NV: 957/PF: 18	NV: 884/PF: 16	NV: 687/PF: 13
Truenat MTB Plus	Sensibilidad: 0,80 (IC 95%: 0,75 0,84)	PV: 20/NF: 5	PV: 80/NF: 20	PV: 239/NF: 61
	Especificidad: 0,96 (IC 95%: 0,95 0,97)	NV: 940/PF: 25	NV: 868/PF: 32	NV: 675/PF: 25
TB LAMP	Sensibilidad: 0,78 (ICr 95%: 0,71 0,83)	PV: 20/NF: 5	PV: 78/NF: 22	PV: 234/NF: 66
	Especificidad: 0,98 (ICr 95%: 0,96–0,99)	NV: 955/PF: 20	NV: 882/PF: 18	NV: 686/PF: 14

IC: intervalo de confianza; ICr: intervalo de credibilidad; NF: negativo falso; NV: negativo verdadero; PF: positivo falso; PDRm: pruebas moleculares de diagnóstico rápido; PV: positivo verdadero; TB: tuberculosis.

^a Cuando se utiliza en un laboratorio de microscopía. Cuando se realizó la prueba en los laboratorios de referencia, la sensibilidad de Truenat MTB fue de 0,84 y la de Truenat MTB Plus de 0,87, y la especificidad fue de 0,97 y 0,95, respectivamente.

Los valores diagnósticos en el [cuadro 2.1](#) suponen que la prueba indicada es la prueba diagnóstica inicial de la TB. Los países pueden decidir utilizar la radiografía de tórax con el fin de seleccionar quién debe someterse a un análisis molecular, para disminuir el número de personas examinadas y los costos asociados (19,20). Este método debe mejorar la probabilidad previa a la prueba de presentar TB y, con ello, mejorar el valor predictivo de las pruebas moleculares y disminuir los resultados positivos falsos, especialmente en los grupos poblacionales con una prevalencia baja de TB. Por ejemplo, se calculó que al agregar la radiografía de tórax como prueba de selección a un algoritmo, en el que todos los pacientes con signos y síntomas de TB reciben una prueba MTB Xpert/RIF, se aumenta el valor predictivo positivo de la prueba Xpert MTB/RIF de 69% a 82% en una población con una prevalencia de 1% (20).

Consideraciones epidemiológicas al seleccionar una prueba diagnóstica

Al seleccionar una prueba diagnóstica para su implementación, es importante considerar las características (es decir, los grupos de riesgo) de la población atendida. Estas características deben derivarse de estudios poblacionales, cuando haya alguno, incluida la proporción de casos de TB resistente a la RIF, la INH y la FQ; la proporción en las personas que son positivas al VIH; la proporción de casos extrapulmonares; y la proporción en la población infantil. La comprensión de la proporción de resistencia a un fármaco recién introducido (por ejemplo, la BDQ) es de gran importancia durante las etapas iniciales de utilización del fármaco, cuando la capacidad de tratamiento se puede ampliar más rápidamente que la capacidad de realizar PSF.

2.5.3 Pasos y procedimientos para implementar una nueva prueba diagnóstica

Recuadro 2.1 Principales pasos para implementar una nueva prueba diagnóstica

- Conformar un grupo de trabajo técnico que dirija el proceso.
- Definir el uso previsto de la prueba nueva y actualizar los algoritmos de diagnóstico.
- Elaborar un plan de implementación realista con los costos conexos y un presupuesto para los costos recurrentes.
- Adquirir e instalar equipos en centros de pruebas seguros y funcionales.
- Garantizar un suministro fiable de reactivos y materiales fungibles con garantía de la calidad.
- Elaborar POE y protocolos clínicos.
- Implementar un programa integral de garantía de la calidad.
- Implementar programas de capacitación, tutoría y evaluación de competencias.
- Dar seguimiento y evaluar la implementación y el impacto de la prueba nueva.

Como un paso inicial en la introducción de una nueva prueba diagnóstica, los países deberían examinar las políticas, las orientaciones y los informes de la OMS, además de todas las guías de implementación disponibles en la OMS, la Iniciativa Mundial de Laboratorios (GLI), la Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (FIND) y los asociados en la implementación. Se debe prestar especial atención a las políticas y las recomendaciones de la OMS sobre la utilización de la prueba, sus limitaciones y la interpretación de los resultados. Los pasos clave al introducir una prueba nueva se indican en el [recuadro 2.1](#). Los pasos iniciales primordiales incluyen definir el uso previsto de la prueba nueva, elaborar un plan de ejecución con estimación de costos, crear la infraestructura (instrumentos e instalaciones) y formar los recursos humanos requeridos para la realización de la prueba. En las siguientes secciones se organizan los pasos clave en diez áreas principales:

- Área 1. Políticas y planificación
- Área 2. Aspectos regulatorios
- Área 3. Equipamiento
- Área 4. Cadena de suministro
- Área 5. Procedimientos
- Área 6. Datos digitales
- Área 7. Garantía de la calidad
- Área 8. Registro y comunicación de resultados
- Área 9. Capacitación y evaluación de competencias
- Área 10. Seguimiento y evaluación

En esta sección se abordan los pasos en cada una de las áreas.

Área 1: Políticas y planificación

- 1.1 Conformar un grupo de trabajo técnico, y definir sus funciones y responsabilidades.
- 1.2 Examinar las políticas y las guías técnicas y de implementación de la OMS.
- 1.3 Definir las finalidades inmediatas y futuras de la prueba.
- 1.4 Actualizar los algoritmos de diagnóstico y las directrices nacionales.
- 1.5 Realizar un análisis de la situación, que incluya la bioseguridad.
- 1.6 Elaborar un plan operativo de implementación progresiva con estimación de costos.

Paso 1.1 Conformar un grupo de trabajo técnico y definir sus funciones y responsabilidades

Debe conformarse un grupo de trabajo técnico con representantes de todos los interesados directos clave para orientar el proceso de implementación de las nuevas pruebas y tecnologías diagnósticas. La conformación de este grupo debe ser dirigida por el Ministerio de Salud, el programa nacional de TB y el laboratorio nacional de referencia de TB. El grupo debe recibir el mandato de asesorar al Ministerio de Salud, el programa nacional de TB y el laboratorio nacional de referencia en la implementación de las pruebas, la elaboración de planes de acción, la supervisión de la implementación de la prueba y la evaluación del impacto y el éxito de la introducción de la prueba. Se puede invitar a participar a los representantes de los siguientes interesados directos clave:

- el Ministerio de Salud, el programa nacional de TB, los laboratorios nacionales de referencia de TB y los laboratorios regionales;
- los institutos de investigación u otras organizaciones con experiencia en la utilización de la nueva prueba diagnóstica;
- los asociados en la ejecución, incluidos los asociados fuera del sector de la TB;
- los laboratorios periféricos y los establecimientos clínicos que participarán en la realización de la prueba;
- los organismos regulatorios;
- los expertos en gestión de datos o tecnología de la información; y
- los sistemas de transporte de muestras para la realización centralizada o regional de la prueba (TB y no TB).

Este grupo debe estar dirigido por una persona debidamente calificada, por ejemplo, un funcionario del laboratorio nacional de TB o la persona de enlace con los laboratorios del programa nacional de TB o el laboratorio nacional de referencia. Un componente integral del proceso de planificación debe ser la definición de las funciones y las responsabilidades de los miembros del equipo de implementación, los asociados y los donantes externos.

Paso 1.2 Examinar las políticas y las guías técnicas y de implementación de la OMS disponibles

Los miembros del grupo de trabajo técnico deberían familiarizarse con el contenido tanto de las políticas, las directrices y los informes pertinentes de la OMS, como con toda guía de implementación disponible en la OMS, la GLI, FIND y los asociados en la implementación. Se debe prestar especial atención a las políticas y las recomendaciones de la OMS sobre la utilización de la prueba como ayuda al diagnóstico de la TB o la detección de farmacorresistencia, las limitaciones de la prueba y la interpretación de sus resultados.

Paso 1.3 Definir las finalidades inmediatas y futuras de la prueba

Los programas deben definir con claridad la finalidad, el alcance y la utilización prevista de la nueva prueba diagnóstica, puesto que esto influirá en muchos aspectos del plan de implementación. Por ejemplo, el sistema o la red de laboratorios necesarios para proporcionar resultados oportunos a fin de tomar las decisiones de atención al paciente es muy diferente del sistema que se necesita para realizar un estudio anual sobre la farmacorresistencia.

Paso 1.4 Actualizar los algoritmos de diagnóstico y las directrices nacionales

El grupo de trabajo técnico debería examinar los algoritmos nacionales de diagnóstico existentes, teniendo presente el uso previsto de la nueva prueba diagnóstica, las características epidemiológicas del país, los algoritmos de pruebas vigentes, los sistemas de derivación de muestras existentes y otras consideraciones operativas, y formular recomendaciones al Ministerio de Salud y al programa nacional de TB. En la [sección 3](#) se describen en detalle los algoritmos modelo de uso de las pruebas recomendadas por la OMS.

El grupo de trabajo técnico también debería examinar las directrices sobre el uso de los resultados de las nuevas pruebas diagnósticas en las decisiones de atención al paciente. Las directrices clínicas deberían proporcionar al personal médico y de enfermería y a los profesionales de salud orientaciones claras sobre el uso previsto de la nueva prueba diagnóstica, describir los grupos de pacientes destinatarios, y explicar cómo solicitar la prueba y cómo interpretar, aplicar y comunicar sus resultados.

Paso 1.5 Realizar un análisis de la situación, que incluya la bioseguridad

Con el propósito de fundamentar los planes de ejecución de la nueva prueba diagnóstica, debe realizarse un análisis de la situación de la red de laboratorios y las capacidades existentes. Para la mayoría de las pruebas, los elementos clave que deben evaluarse incluyen los requisitos regulatorios; la infraestructura de los laboratorios y de la red; el sistema de transporte de muestras existente; las aptitudes, los conocimientos especializados y la experiencia del personal; las capacidades en cuanto a las tecnologías de la información; la conectividad que se emplea para el diagnóstico; la disponibilidad y adecuación de los POE; la cadena de suministro; los recursos económicos; y los sistemas de garantía de la calidad. La evaluación también debería determinar las necesidades de revisión de los formularios y las herramientas de capacitación, registro y presentación de informes para el seguimiento y la evaluación.

Con respecto a los posibles centros de pruebas, será necesario realizar evaluaciones completas de la preparación del laboratorio con respecto a las instalaciones, la dotación de personal y la infraestructura. Dado que la infección por TB adquirida en el laboratorio es un riesgo reconocido para los técnicos de laboratorio, es fundamental emprender una evaluación de riesgos de la realización de la prueba nueva en el centro previsto, de manera que se cumplan al menos los requisitos mínimos de bioseguridad antes de implementar la prueba nueva (21).

En el análisis de la situación tendrán que evaluarse también los segmentos pertinentes de la red de diagnóstico de la TB. El sistema de derivación de muestras es de especial importancia. En la publicación correspondiente de la GLI puede consultarse una lista de verificación para evaluar un sistema de derivación de muestras (17).

Paso 1.6 Elaborar un plan operativo de implementación progresiva con estimación de costos

La última etapa en esta área consiste en elaborar un plan de acción detallado para la implementación progresiva, con costos y prioridades, metas y un cronograma. A menudo, la implementación de una prueba nueva tiene que superar algunos obstáculos como el costo de los instrumentos, el equipo auxiliar y los materiales fungibles; requisitos para mejorar o crear la infraestructura necesaria de laboratorio y de la red (por ejemplo, un sistema de transporte de muestras); la necesidad de personal especializado, competente y bien capacitado; la necesidad de asistencia técnica de expertos; el mantenimiento del carácter confidencial de la información del paciente; y la organización de un sistema de garantía de la calidad.

El éxito en la ejecución del plan exigirá compromisos en materia de recursos económicos y humanos por parte del Ministerio de Salud o el programa nacional de TB, con el apoyo eventual de los asociados en la implementación. Se debería elaborar un presupuesto que aborde las actividades en colaboración con los principales asociados. En el anexo 1 se resumen los aspectos relacionados con el presupuesto.

Área 2: Aspectos regulatorios

- 2.1 Determinar los requisitos de importación.
- 2.2 Realizar un estudio de verificación en el país, según sea necesario.
- 2.3 Cumplimentar los procedimientos regulatorios nacionales.

Paso 2.1 Determinar los requisitos de importación

Es necesario consultar a las autoridades nacionales con el fin de determinar los procedimientos que deben seguirse en relación con la importación. Los países deben trabajar en estrecha colaboración con los fabricantes y los servicios técnicos autorizados de equipos y materiales fungibles a fin de determinar los requisitos de importación y registro e iniciar las verificaciones del caso en el país.

Paso 2.2 Realizar un estudio de verificación en el país, según sea necesario

Los estudios de validación⁷ son estudios en gran escala que se realizan con el fin de definir las características de rendimiento (por ejemplo, sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo de un resultado positivo o negativo, robustez, fiabilidad y reproducibilidad) y evaluar las limitaciones y los criterios de aceptación de los resultados de una prueba. Los estudios de validación son una parte esencial del proceso de examen y formulación de recomendaciones de la OMS para la utilización de una prueba nueva. Una vez que se han publicado los estudios de validación en gran escala y se han definido las características del desempeño previsto de una prueba, los laboratorios que están implementando el método no necesitan repetir estos estudios en gran escala. En su lugar, estos laboratorios deben realizar los estudios de verificación en pequeña escala (22) con el fin de demostrar que el laboratorio puede lograr las mismas características de desempeño que se obtuvieron durante los estudios de validación, cuando la prueba se utiliza según se describe en estos estudios, y que el método es apropiado para el uso previsto en la población de pacientes destinatarios. Los países tienen que determinar sus propias necesidades de verificación, según las directrices nacionales y los requisitos de acreditación.

Paso 2.3 Cumplimentar los procedimientos regulatorios nacionales

Los países deben trabajar en colaboración estrecha con las autoridades competentes del gobierno, los fabricantes y los servicios técnicos autorizados con el objeto de cumplir los requisitos de la autoridad regulatoria nacional. Es necesario acordar un período adecuado para presentar la solicitud y proporcionar toda la evidencia científica complementaria que sea necesaria.

Área 3: Equipamiento

- 3.1 Escoger, adquirir, instalar y poner en marcha el equipamiento
- 3.2 Verificar y dar mantenimiento a los instrumentos
- 3.3 Evaluar la preparación del centro de pruebas y garantizar que sea seguro y funcional

Paso 3.1 Escoger, adquirir, instalar y poner en marcha el equipamiento

Un paso esencial del proceso de ejecución es seleccionar los instrumentos apropiados, que correspondan a las necesidades del laboratorio clínico o microbiológico y a los requisitos para realizar la nueva prueba diagnóstica. El instrumento más apropiado para un país dependerá

⁶ Los términos "validación" y "verificación" se usan casi indistintamente, lo cual puede generar confusión. Durante la implementación, el centro de interés son los estudios a pequeña escala destinados a verificar el rendimiento de la prueba en el laboratorio donde se ha previsto realizarla.

del uso previsto de la prueba diagnóstica. En general, es importante escoger un instrumento que esté ampliamente disponible y cuente con distribución de suministros y apoyo local adecuados.

A fin de que los servicios de pruebas sean costo-eficientes, una prioridad debería ser considerar la integración de las pruebas de TB en las plataformas existentes, en los lugares donde es factible llevar a cabo análisis integrados (14). En los entornos donde los servicios de diagnóstico de la TB son independientes y tienen un gran volumen de trabajo con las pruebas de la TB, se pueden preferir los instrumentos exclusivos.

Sea cual fuere el instrumento escogido, la mayoría necesitará una asistencia calificada para su configuración, prestada por los ingenieros del fabricante que realizan la instalación. Entre los posibles aspectos complejos de la instalación está el suministro de energía y las opciones de energía de reserva, las conexiones eléctricas, las condiciones ambientales del laboratorio (por ejemplo, la temperatura máxima), de bioseguridad y ventilación, los equipos y programas informáticos, un plan de mantenimiento (por ejemplo, controles semanales, mensuales o inmediatamente antes de realizar la prueba), la garantía del equipo y la capacitación necesaria.

Paso 3.2 Verificar y dar mantenimiento a los instrumentos

Es necesario documentar que todos los documentos sean “adecuados para su propósito”, mediante una verificación con materiales conocidos positivos y negativos antes de comenzar a examinar las muestras clínicas. La verificación de los instrumentos tiene lugar en el momento de la instalación, después del servicio o la calibración, o después de haber desplazado los instrumentos.

Muchas pruebas dependen de instrumentos de precisión que exigen un mantenimiento preventivo periódico, y servicio y mantenimiento específicos. El usuario final debe realizar el mantenimiento preventivo periódico, con el fin de garantizar el buen rendimiento del instrumento. Los servicios técnicos autorizados deben llevar a cabo el mantenimiento, previa solicitud, según sea necesario. Los países deberían aprovechar todos los contratos disponibles de ampliación de garantía y servicios con el objeto de garantizar el funcionamiento continuo de los instrumentos.

Paso 3.3 Evaluar la preparación del centro de pruebas y garantizar que sea seguro y funcional

El programa nacional de TB o el laboratorio nacional de referencia suelen determinar los centros que realizarán las pruebas diagnósticas, en función de criterios como las características epidemiológicas de la TB, aspectos geográficos, el volumen de pruebas, la disponibilidad de personal capacitado, la eficiencia de las redes de derivación y el acceso de los pacientes a los servicios. Es importante evaluar en cada centro de pruebas su preparación utilizando una lista de verificación normalizada antes de que el centro comience a hacer pruebas en las muestras clínicas. Además, se debe evaluar periódicamente la seguridad y la funcionalidad operativa de los centros existentes.

En un centro de pruebas funcional los instrumentos para realizar las pruebas deben estar colocados de manera apropiada en un lugar limpio, seguro y adecuado. La mayoría de los equipos necesita un suministro eléctrico ininterrumpido y condiciones adecuadas de

funcionamiento y almacenamiento (es decir, con regulación de la humedad y la temperatura). Un entorno seguro debe cumplir las recomendaciones de bioseguridad de la OMS para la realización de las pruebas diagnósticas, en instalaciones con contención y ventilación adecuadas; también requiere la utilización de equipos de protección personal adecuados y la eliminación segura de los desechos biológicos, en conformidad con las regulaciones. Si el entorno de trabajo no es funcional y presenta riesgos, se puede alterar la calidad y la fiabilidad de las pruebas.

Área 4: Cadena de suministro

- 4.1 Examinar los procedimientos de previsión, pedido y distribución.
- 4.2 Establecer procedimientos de monitoreo de la calidad de los reactivos y su fecha de caducidad.

Paso 4.1 Examinar los procedimientos de previsión, pedido y distribución

La disponibilidad ininterrumpida de reactivos y material desechable en el centro de pruebas es esencial para fortalecer la capacidad técnica en las primeras etapas de implementación (evitando retrasos prolongados entre la capacitación y la disponibilidad de reactivos y materiales desechables) y garantizar un servicio homogéneo durante el uso de rutina. Las siguientes medidas serán necesarias con el fin de garantizar el suministro ininterrumpido de reactivos y materiales desechables:

- Procurar que el personal de laboratorio capacitado contribuya a la definición de las especificaciones de los reactivos, los bienes fungibles y los equipos.
- Agilizar los procedimientos de importación y distribución en el país, de manera que el período de validez de los reactivos y los materiales fungibles sea suficiente, una vez que llegan a los centros de pruebas.
- Supervisar con cuidado los índices de consumo, vigilar los períodos máximos de validez específicos de los reactivos y definir las previsiones con el fin de evitar los límites de caducidad o los desabastecimientos.
- Planificar cuidadosamente para que los centros hayan recibido la capacitación y se hayan instalado los equipos, antes del envío de los reactivos.
- Supervisar de manera continua todas las etapas de la compra y la cadena de suministro, con el fin de limitar al mínimo los retrasos y de que los centros reciban los reactivos correctos de conformidad con el cronograma planificado.

Las estrategias de compras y distribución se deben reevaluar con intervalos periódicos, con el fin de que respondan a las necesidades y la situación actual.

Paso 4.2 Elaborar los procedimientos de monitoreo de la calidad de los reactivos y su fecha de caducidad

Cuando se diseña el sistema de compras y distribución es indispensable tener en cuenta la fecha de caducidad de los reactivos y sus condiciones de almacenamiento. Los gerentes de laboratorio deberían supervisar de manera sistemática la calidad de los reactivos y su fecha de

caducidad a fin de garantizar que se obtengan resultados de buena calidad de las pruebas. Además, el laboratorio tiene que definir los procedimientos normalizados de trabajo sobre la manipulación de los reactivos y los productos químicos usados, para velar tanto por la calidad como por la seguridad.

El control de los lotes nuevos, también conocido como verificación entre lotes, debe realizarse con los lotes de reactivos o kits de pruebas nuevos. Este examen suele incluir el análisis de una muestra de los materiales nuevos y la comparación de los resultados con los de un lote de materiales existente con rendimiento conocido. Es preferible realizar este control de los lotes nuevos de kits comercializados en el nivel central (por ejemplo, en el laboratorio nacional de referencia de TB) o regional, con lo cual se garantiza que no se distribuyan los kits que no sean aprobados. En el centro de pruebas, es necesario controlar los lotes nuevos de reactivos preparados localmente y también puede necesitarse para verificar las condiciones durante el transporte y el almacenamiento de los kits en el país. Para el control de la calidad de nuevos lotes de reactivos, la OMS recomienda usar testigos positivos y negativos.

Área 5: Procedimientos

5.1 Elaborar los POE.

5.2 Actualizar los procedimientos clínicos y fortalecer los vínculos entre la atención clínica y el laboratorio.

Paso 5.1 Elaborar los POE

En función del uso o los usos previstos de la prueba diagnóstica, se tienen que definir, seleccionar, elaborar o adaptar los procedimientos, con los siguientes fines:

- reconocer a los pacientes a los que se realizará la prueba;
- obtener, procesar, almacenar y transportar las muestras al laboratorio de pruebas;
- realizar las pruebas de laboratorio;
- analizar los datos y procurar su seguridad y confidencialidad (véase el área 6);
- controlar los procesos (control de calidad interno) y realizar la evaluación externa de la calidad (véase el área 7); y
- registrar y comunicar los resultados (véase el área 8).

Será importante contar con un conjunto bien definido y exhaustivo de procedimientos operativos estandarizados (POE) que aborden todos los aspectos de los procesos de las pruebas de laboratorio, desde la obtención de las muestras hasta la comunicación de los resultados; en parte, porque los errores en cualquier paso pueden tener una repercusión considerable sobre la calidad de la prueba. Algunos POE consistirán en los protocolos del fabricante incluidos en los estuches comerciales y otros deberán elaborarse. Los POE deben ponerse al alcance del personal y se deben actualizar periódicamente.

Paso 5.2 Actualizar los procedimientos clínicos y fortalecer los vínculos entre la atención clínica y el laboratorio

Un plan exhaustivo de implementación de una nueva prueba diagnóstica debe abordar todas las partes pertinentes de la secuencia diagnóstica, no solo lo que sucede en el laboratorio.

Además de los POE relacionados con el laboratorio, se necesitarán protocolos y orientaciones clínicas claras para seleccionar los pacientes que deben someterse a la prueba, solicitar las pruebas, interpretar sus resultados y tomar las decisiones en relación con la atención al paciente. Antes de utilizar una prueba diagnóstica nueva, también es necesario que todo el personal clínico que participa en el diagnóstico y el manejo de los pacientes se familiarice con los procedimientos actualizados. Asimismo, es importante sensibilizar al personal clínico de los centros que derivan pacientes, mediante la capacitación del personal junto con materiales impresos normalizados, elaborados por el programa nacional de TB.

Debe vigilarse la tasa de solicitud de la prueba nueva, con el objeto de asegurarse de que el personal clínico que debe estar ofreciendo la prueba en todos los centros, en realidad sí la solicita. El personal clínico en los centros con una tasa de pruebas baja puede necesitar capacitación y sensibilización complementarias.

Área 6: Datos digitales

- 6.1 Establecer el uso de datos digitales y la conectividad de los medios de diagnóstico.
- 6.2 Establecer procedimientos para el respaldo, la seguridad y la confidencialidad de los datos.

Paso 6.1 Establecer el uso de datos digitales y la conectividad de los medios de diagnóstico

Muchas de las plataformas de pruebas más recientes brindan la posibilidad de utilizar datos digitales. El plan de implementación debe tener en cuenta las necesidades de programas y equipos informáticos, que permitan aprovechar los datos digitales.

La conectividad en el diagnóstico (23) se refiere a la capacidad de vincular los dispositivos de pruebas diagnósticas que producen resultados en formato digital, de tal manera que se transmitan los datos de manera fiable a una diversidad de usuarios. Las principales características de los sistemas son la capacidad de realizar el seguimiento del rendimiento a distancia, ocuparse de la garantía de la calidad y gestionar las existencias. Con la supervisión remota, las personas designadas pueden usar cualquier computadora con conexión a internet para obtener acceso a los programas informáticos que ofrecen una visión general de los establecimientos, los dispositivos y los productos en la red. El programa puede dar seguimiento al consumo y las existencias con el fin de evitar los desabastecimientos y la caducidad de los suministros. El sistema también puede detectar los lotes de productos o instrumentos específicos con un rendimiento bajo o con tasas de error anormales con fines de garantía de la calidad y un servicio preventivo que evite el fallo de los equipos. Este método ofrece una manera sumamente costo-efectiva de garantizar que una red de dispositivos de diagnóstico funcione adecuadamente.

Los datos también pueden transmitirse automáticamente a:

- los médicos y los pacientes, lo cual facilita un seguimiento más rápido de los pacientes;
- los sistemas de gestión de la información de laboratorio o los registros electrónicos, con lo cual se ahorra tiempo del personal, se disminuye la probabilidad de errores de transcripción y se facilitan en gran medida los procesos de seguimiento y evaluación; y

- el programa nacional de TB con el fin de contribuir a la vigilancia de las tendencias de las enfermedades o los perfiles de resistencia y mejorar la capacidad del programa de generar los datos necesarios para varios de los indicadores de desempeño de la Estrategia Fin de la TB.

Paso 6.2 Establecer procedimientos para el respaldo, la seguridad y la confidencialidad de los datos

Con todo sistema electrónico de datos existe un riesgo de pérdida de los datos de las pruebas. Es fundamental contar tanto con un POE para hacer copias de seguridad de los datos periódicamente (por ejemplo, a un disco duro externo), como con un POE de recuperación de datos. Asimismo, tienen que existir normas y procedimientos que garanticen la seguridad de los datos de laboratorio y la confidencialidad de los datos de los pacientes, en conformidad con las regulaciones nacionales e internacionales.

Área 7: Garantía, control y evaluación de la calidad

- 7.1 Poner en marcha un programa integral de garantía de la calidad.
- 7.2 Establecer controles de la calidad y hacer el seguimiento correspondiente.
- 7.3 Elaborar un programa de evaluación externa de la calidad.
- 7.4 Hacer el seguimiento y analizar los indicadores de la calidad.

Paso 7.1 Poner en marcha un programa integral de garantía de la calidad

Se necesita un programa integral de garantía de la calidad o de gestión de la calidad con el fin de garantizar la precisión, la fiabilidad y la reproducibilidad de los resultados de las pruebas. Los elementos esenciales de un sistema de garantía de la calidad incluyen los siguientes:

- los POE, la capacitación y la evaluación de la competencia (área 9);
- la verificación y el mantenimiento de los instrumentos (área 3);
- la validación o la verificación de los métodos (área 2);
- la verificación entre lotes (área 4);
- control interno de la calidad;
- la evaluación externa de la calidad; y
- el seguimiento de los indicadores de la calidad y la mejora continua de la calidad.

En la guía práctica de la GLI para el fortalecimiento de los laboratorios de TB (24) puede encontrarse un análisis exhaustivo de los principales elementos de un sistema de garantía de la calidad. En esta sección se describen el control interno de la calidad, la evaluación externa de la calidad y el seguimiento de los indicadores de la calidad.

Paso 7.2 Establecer controles de la calidad y hacer el seguimiento correspondiente

Las actividades de control de la calidad se relacionan con la fase analítica de las pruebas, con el objeto de detectar los errores debidos a una falla de la prueba, las condiciones ambientales o el desempeño de los operadores, antes de informar los resultados. El control interno de

la calidad incluye normalmente el examen de materiales testigos o sustancias conocidas al mismo tiempo y de la misma manera que las muestras de pacientes, con el fin de verificar la exactitud y la precisión del proceso analítico. Si los resultados del control de la calidad no son aceptables (por ejemplo, se obtienen resultados positivos con los testigos negativos), no se pueden informar los resultados de los pacientes.

Paso 7.3 Elaborar un programa de evaluación externa de la calidad

Un programa de evaluación externa de la calidad incluye el seguimiento de los indicadores de la calidad y del desempeño, las pruebas de competencia, la comprobación o comparaciones entre laboratorios, la supervisión periódica de apoyo en el mismo centro y la retroalimentación oportuna, las medidas correctivas y el seguimiento. En la supervisión de apoyo se debe dar prioridad a los centros con un desempeño deficiente detectados en las pruebas de competencia, el seguimiento mensual de los indicadores de desempeño o las evaluaciones realizadas en los propios centros. El hecho de no estar inscrito en un programa integral de evaluación externa de la calidad implica desaprovechar la oportunidad de detectar y corregir los problemas que alteran la calidad de las pruebas.

La estructura de la gobernanza de un programa de evaluación externa de la calidad a nivel nacional y los niveles de supervisión pueden variar en los diferentes países. En muchos países la aplicación de las normas y los procedimientos nacionales se coordinada a nivel central en el Ministerio de Salud, el programa nacional de TB o el laboratorio nacional de referencia de TB. En algunos entornos, sobre todo en los países grandes, estas actividades pueden descentralizarse a nivel regional. En general, el nivel central proporciona las políticas, la orientación y las herramientas para las actividades normalizadas de garantía de la calidad, y los niveles regionales y distritales ponen en marcha y supervisan las actividades de garantía de la calidad y vigilan el cumplimiento de los procedimientos. A su vez, los datos recopilados en los centros de pruebas se examinan a escala regional y central, y se utilizan para fundamentar y actualizar las normas y los procedimientos.

Pruebas de competencia

Para muchas pruebas de laboratorio, el programa de evaluación externa de la calidad incluye las pruebas de competencia, que determinan la calidad de los resultados generados en el centro. Las pruebas de competencia comparan los resultados del centro con resultados de referencia y permite determinar si los centros de pruebas tienen resultados comparables. La finalidad de estas pruebas es reconocer los centros con deficiencias graves en las pruebas, ayudar a dirigir el apoyo hacia los centros con desempeño más deficiente y evaluar la competencia de los usuarios después de la capacitación.

Comprobación de los resultados de las muestras

Las comparaciones entre los laboratorios también se pueden utilizar a manera de evaluación externa de la calidad. El procedimiento suele incluir la reevaluación de las muestras en un laboratorio de nivel superior. Muchos laboratorios de TB están familiarizados con este método, porque la reverificación a ciegas es un método corriente de evaluación externa de la calidad de la baciloscopia.

Visitas de supervisión al centro

Las visitas de supervisión al centro tienen gran importancia durante las etapas iniciales de implementación de una prueba nueva, porque aportan motivación y apoyo al personal. Las visitas de supervisión son una oportunidad de impartir capacitación para la actualización, brindar tutoría, consejos para la solución de problemas y actualizaciones técnicas. Estas evaluaciones se deben documentar usando listas de verificación normalizadas, que garantizan la homogeneidad y la integridad de la información y permiten la supervisión de las tendencias y el seguimiento de las recomendaciones y las medidas correctivas. Un programa de este tipo requiere planificación y recursos considerables (tanto económicos como humanos).

Paso 7.4 Hacer el seguimiento y analizar los indicadores de la calidad

El seguimiento sistemático de los indicadores de la calidad, también conocidos como indicadores de desempeño, es un elemento fundamental de la garantía de la calidad de toda prueba diagnóstica. Además de los indicadores generales de calidad del laboratorio recomendados en la guía pertinente de la GLI (24), es necesario adaptar los indicadores de la calidad específicos de la nueva prueba diagnóstica a partir de las directrices internacionales o crearlos de cero. Los datos de los indicadores se deben recopilar en un formato normalizado y analizarlos cada mes o cada trimestre, desglosados según las pruebas.

Los programas deben establecer una línea de base para todos los indicadores. Se deben fijar las metas de todos los indicadores a los que se da seguimiento y documentar e investigar todo cambio inexplicable en los indicadores de la calidad (por ejemplo, un aumento de las tasas de error o un cambio en la positividad del complejo *M. tuberculosis*). En todos los centros que realizan una prueba específica se debe usar un conjunto normalizado de indicadores de la calidad, que permita la comparación entre los centros.

El proceso de mejoramiento continuo de la calidad es un método cíclico, continuo, orientado por los datos y destinado a mejorar la calidad de las pruebas diagnósticas. El proceso se basa en un ciclo de seguimiento de los indicadores de la calidad, planificación de intervenciones que corrijan o mejoren el desempeño, y ejecución de las intervenciones. El gerente del laboratorio debería examinar los indicadores de la calidad y siempre vincularlos con las medidas correctivas, si se observa algún resultado o tendencia inesperados. Una parte fundamental del proceso consiste en documentar las medidas correctivas y el consecuente mejoramiento y normalización de los indicadores del laboratorio después de las medidas correctivas.

Área 8: Registro y comunicación de resultados

- 8.1 Examinar y revisar los formularios de solicitud de examen y de comunicación de los resultados.
- 8.2 Examinar y revisar los registros clínicos y de laboratorio.

Paso 8.1 Examinar y revisar los formularios de solicitud de examen y de comunicación de los resultados

En función del formato vigente del formulario de solicitud de laboratorio del país (es decir, la solicitud de examen de una muestra), pueden ser necesarias revisiones para adaptarlos a una

nueva prueba diagnóstica. Los países deben determinar si se precisa una actualización de los formularios de solicitud de examen, teniendo en cuenta el costo y el tiempo necesario para esta revisión. Cuando aún no haya un sistema en el país, se debe introducir un mecanismo de numeración con el objeto de reconocer las muestras repetidas del mismo paciente y de hacer el seguimiento de la proporción y el rendimiento de las pruebas repetidas.

Dado que los datos de los pacientes (por ejemplo, situación con respecto al tratamiento) son fundamentales en la interpretación correcta de los resultados de la prueba, los programas deben procurar que el formulario de solicitud de examen capte esta información. En muchos países, los formularios de solicitud ya incluyen espacios para estos datos, pero se rellenan de manera incompleta o inconstante. Es importante impartir capacitación para la actualización del personal clínico y de laboratorio, con el fin de que los formularios se llenen de manera correcta y completa.

Los formularios utilizados para informar los resultados de la prueba deben conciliar la necesidad de transmitir información sobre la prueba y también la información esencial para que el médico interprete los resultados y actúe en consecuencia sin demora. Es importante que el formato sea fácil de leer, dada la posibilidad de una gran diversidad en el nivel de experiencia que pueden tener los médicos que interpretan los resultados de las pruebas.

Paso 8.2 Examinar y revisar los registros clínicos y de laboratorio

Los registros clínicos y de laboratorio vigentes que se basan en el marco de notificación de la OMS (6) pueden necesitar modificaciones con el fin de registrar los resultados de la prueba diagnóstica que se introduce. Asimismo, puede ser necesario modificar los formularios para los registros propios del laboratorio. Los países deben aplicar una estrategia normalizada para incluir los resultados de las pruebas en los registros clínicos y de laboratorio, y utilizarla de manera sistemática en todos los centros de atención y los centros que realizan las pruebas.

Área 9: Capacitación y evaluación de las competencias

- 9.1 Elaborar y ejecutar un plan y una estrategia de capacitación.
- 9.2 Evaluar y documentar las competencias del personal.

Paso 9.1 Elaborar y ejecutar un plan y una estrategia de capacitación

La capacitación y la evaluación de competencias son fundamentales para generar resultados de las pruebas con garantía de la calidad. La implementación de una prueba diagnóstica requiere cierta capacitación que va más allá de los pasos necesarios para llevar a cabo la prueba y, con frecuencia, la formación suministrada por el fabricante en el centro después de la instalación es demasiado corta para cubrir las actividades de garantía de la calidad. El gerente del centro de pruebas debe asegurarse de que los usuarios de las pruebas reciban la capacitación sobre el funcionamiento y el mantenimiento del equipo, la realización correcta de la prueba y las actividades conexas de garantía de la calidad.

Es importante impartir capacitación o lograr la sensibilización de los médicos al mismo tiempo que la formación del personal de laboratorio, con el fin de que todo el personal clínico que participa en la detección sistemática y la atención a los pacientes con TB:

- comprenda los beneficios y las limitaciones de la prueba nueva; y
- esté familiarizado con el algoritmo, el proceso de solicitud, los requisitos de las muestras, los procedimientos de derivación de muestras y la interpretación de los resultados de la prueba nueva.

Paso 9.2 Evaluar y documentar las competencias del personal

Las evaluaciones de las competencias se deben realizar usando una plantilla normalizada después de la capacitación y luego de manera periódica (por ejemplo, cada año). Deben incluir un análisis de los conocimientos y las aptitudes para cumplir cada una de las tareas que requiere una prueba diagnóstica. Las evaluaciones deben estar a cargo de un usuario de la prueba experimentado o un instructor, y deberían incluir la observación de la persona evaluada, mientras realiza independientemente cada una de las tareas necesarias. En estas evaluaciones se pueden utilizar paneles conformados para evaluar las competencias. Los resultados deben registrarse en los archivos del personal.

Área 10: Seguimiento y evaluación

10.1. Hacer el seguimiento de la implementación de la prueba diagnóstica.

10.2. Hacer el seguimiento y evaluar el impacto de la prueba diagnóstica.

Paso 10.1 Hacer el seguimiento de la implementación de la prueba diagnóstica

Durante la fase de planificación inicial, los países deben establecer un conjunto de indicadores clave e hitos que se pueden usar para dar seguimiento al proceso de implementación. Una vez que se han puesto en marcha los servicios de pruebas, se debe dar seguimiento a la utilización de los servicios.

Paso 10.2 Hacer el seguimiento y evaluar el impacto de la prueba diagnóstica

Un marco de seguimiento y evaluación del impacto de una prueba diagnóstica es primordial para fundamentar la toma de decisiones. A menudo, el objetivo de las pruebas diagnósticas de la TB nuevas o mejoradas es fortalecer la confirmación por el laboratorio del diagnóstico de TB o la detección de farmacoresistencia. Para cada objetivo de una prueba se deben definir indicadores que evalúen su impacto. Los programas deben definir para cada indicador su propósito, metas, elementos y fuentes de datos; cómo se calculará; los indicadores del proceso; y los elementos de datos correspondientes que contribuyen al indicador principal. Los análisis en profundidad de los indicadores de los procesos pueden ser útiles, a manera de investigaciones de seguimiento, a fin de establecer la contribución de la prueba a los resultados y poner de manifiesto las oportunidades para intervenciones que aumenten el impacto. Como parte de la demostración del impacto de una prueba y para contribuir a la formulación de planes y políticas, los programas deben considerar la evaluación de la costo-efectividad y analizar la perspectiva de los usuarios de una prueba, un año después de la implementación y luego periódicamente durante los tres a cinco años siguientes. La perspectiva de los usuarios debe abordar los aspectos de aceptabilidad y factibilidad en los principales grupos de usuarios como el personal de salud (por ejemplo, personal médico, de enfermería y agentes comunitarios de salud), los técnicos de laboratorio y los pacientes.

3. Algoritmos diagnósticos

Los algoritmos efectivos y eficientes de diagnóstico de la TB son componentes fundamentales de la secuencia diagnóstica con el fin de que se diagnostique con precisión y rapidez a los pacientes con TB y que inicien sin demora el tratamiento apropiado. A su vez, este tratamiento debe reducir la morbilidad y la mortalidad, mejorar los resultados de los pacientes, disminuir la transmisión y evitar la aparición de farmacorresistencia. En esta sección se presenta un conjunto de cuatro algoritmos modelo que incorporan las metas de la Estrategia Fin de la TB y las recomendaciones más recientes de la OMS en materia de diagnóstico y tratamiento de la TB y la TB-DR. Los algoritmos que destacan el uso de las pruebas moleculares de diagnóstico rápido (PDRm) recomendadas por la OMS se presentan a título de ejemplo y los países deben adaptarlos a su situación local.

Como se menciona en la [sección 2.5.2](#), al escoger la implementación de un algoritmo diagnóstico, es importante considerar las características de la población atendida. Los cuatro algoritmos modelo son los siguientes:

- **Algoritmo 1:** se basa en las PDRm recomendadas por la OMS como pruebas iniciales de diagnóstico y es apropiado en todos los entornos, aunque la elección de la prueba molecular que se usará puede diferir en un entorno con prevalencia alta de TB RR/MDR (por ejemplo, se puede necesitar una prueba que detecte el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la RIF) o un entorno con prevalencia alta de infección por el VIH (por ejemplo, puede necesitarse una prueba más sensible).
- **Algoritmo 2:** incorpora las recomendaciones más recientes de la OMS sobre uso de la LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en personas con la infección por el VIH y puede ser sumamente útil en los entornos con prevalencia alta de la infección por el VIH. El algoritmo 2, no obstante, se puede aplicar a todo paciente con infección por el VIH que satisfaga los criterios de la prueba, sea cual fuere la prevalencia del VIH en ese entorno.
- **Algoritmo 3 y algoritmo 4:** son pruebas de seguimiento para detectar farmacorresistencia diferente de la resistencia a la RIF:
 - el algoritmo 3 se usa cuando se busca detectar la resistencia a los fármacos de segunda línea en los pacientes con resistencia a la RIF;
 - el algoritmo 4 se usa cuando se busca detectar la resistencia a la INH en los pacientes con riesgo de presentar TB-rH y sensible a la RIF.

Los algoritmos 3 y 4 son apropiados en todos los entornos; sin embargo, los recursos necesarios para las pruebas de seguimiento pueden diferir en gran medida en los entornos con una carga alta o baja de TB-DR.

Cada algoritmo conlleva notas explicativas y está seguido por la trayectoria de las decisiones que brinda una descripción detallada de las diversas decisiones en el algoritmo.

3.1 Algoritmos modelo

3.1.1 Algoritmo 1: PDRm recomendada por la OMS como prueba diagnóstica inicial de la TB

El algoritmo 1 es el algoritmo de pruebas preferido para respaldar el diagnóstico de TB en las personas evaluadas por TB pulmonar y extrapulmonar. En este algoritmo, las PDRm se usan como la prueba diagnóstica inicial de la TB y la resistencia a la RIF (es decir, este algoritmo cumple las metas de la Estrategia Fin de la TB sobre el uso universal de PDRm y PSF). Este algoritmo está diseñado para ser utilizado con cada una de las PDRm aprobadas por la OMS en la detección del complejo *M. tuberculosis* (Xpert MTB/RIF, Xpert MTBRIF Ultra, Truenat MTB, Truenat MTB Plus y TB-LAMP), aunque puede precisar modificaciones menores según la PDRm utilizada y la población destinataria. Por ejemplo, si bien este algoritmo es apropiado en los entornos con carga alta o baja de TB MDR, en un entorno con una carga alta sería preferible usar una PDRm que detecte el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la RIF de manera simultánea (por ejemplo, Xpert MTB/RIF), en lugar de una prueba que detecte solo el complejo *M. tuberculosis* (como el TB-LAMP).

La aplicación de este algoritmo es factible cuando la PDRm recomendada por la OMS se puede realizar en el mismo centro o se cuenta con acceso a un sistema fiable de derivación con lapsos cortos de obtención de resultados.

Símbolos utilizados en los gráficos

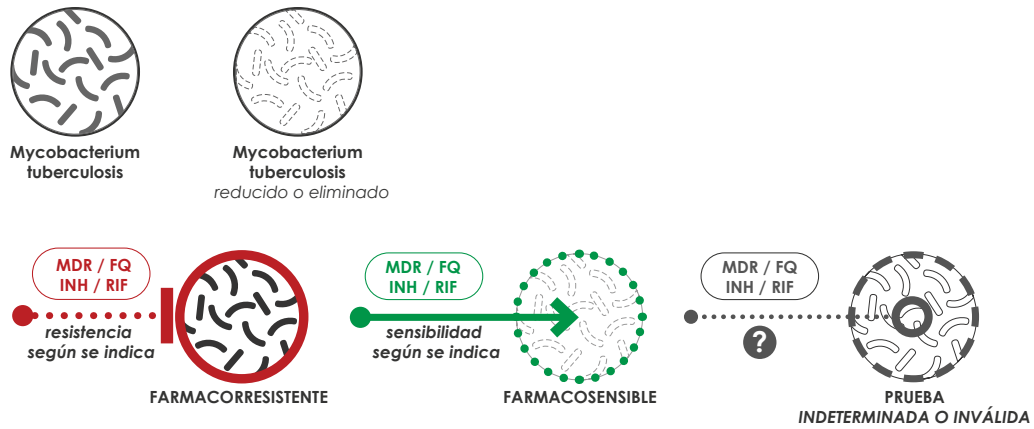
Organización del documento

- 1** Nombre y número del algoritmo
- A** DENOMINACIÓN DE LA RUTA DEL ALGORITMO

Resultados de la prueba

- +** RESULTADO POSITIVO DE LA PRUEBA
- +** RESULTADO POSITIVO (DETECCIÓN DE TRAZAS) DE LA PRUEBA
- RESULTADO NEGATIVO DE LA PRUEBA

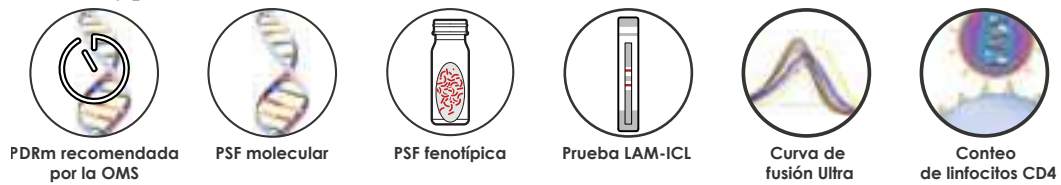
Resistencia y sensibilidad



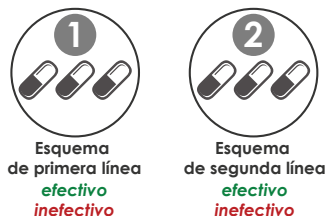
Personas y lugares



Pruebas y protocolos analíticos



Tratamientos



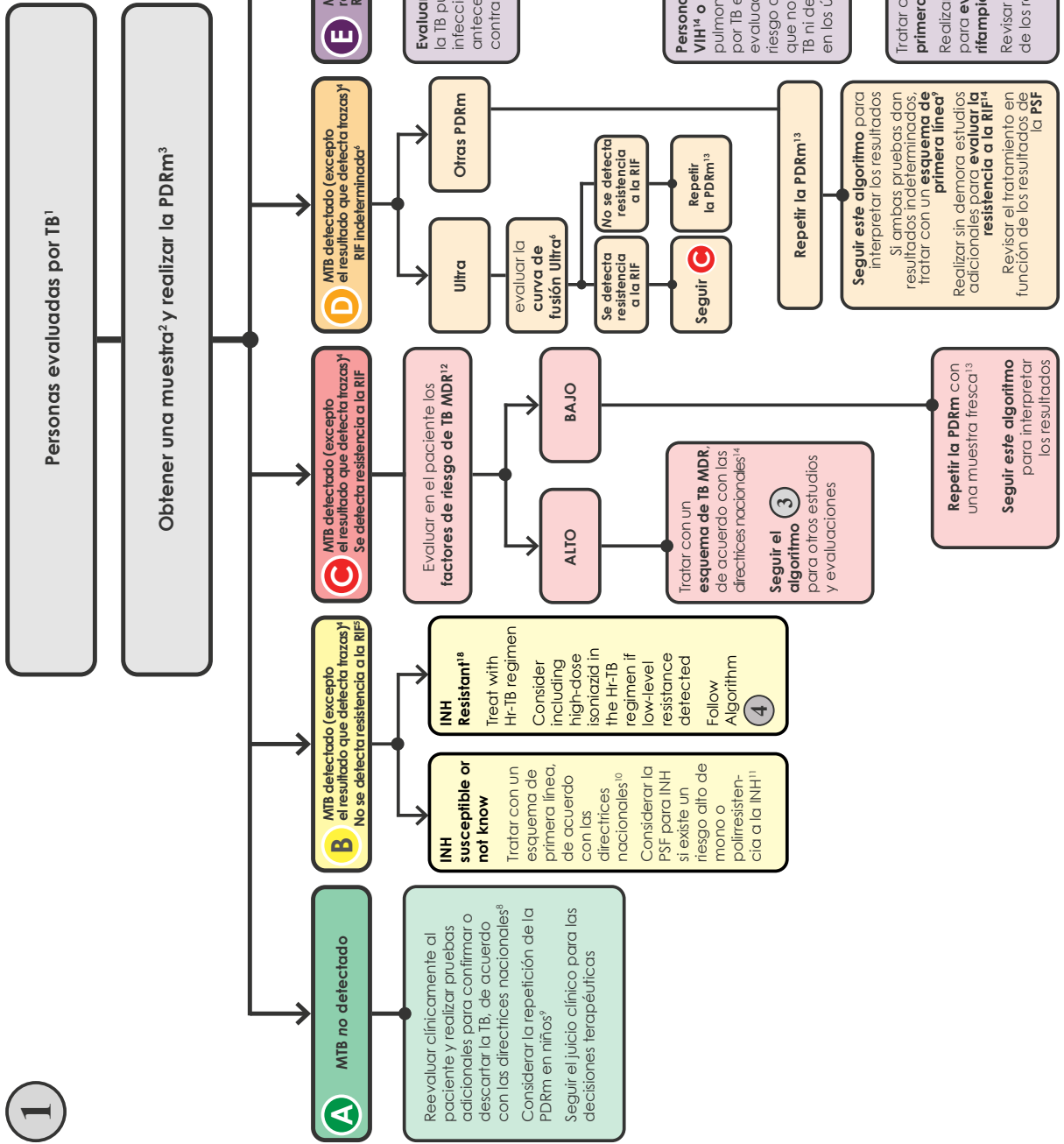
The background is a solid green color. Overlaid on this are several large, semi-transparent, rounded rectangular shapes in various shades of green. A world map is rendered in the center, composed of a grid of small white dots. The text "Algoritmo 1" is centered over the map in a white, sans-serif font.

Algoritmo 1

PDRm recomendada por la OMS como prueba diagnóstica inicial de la TB



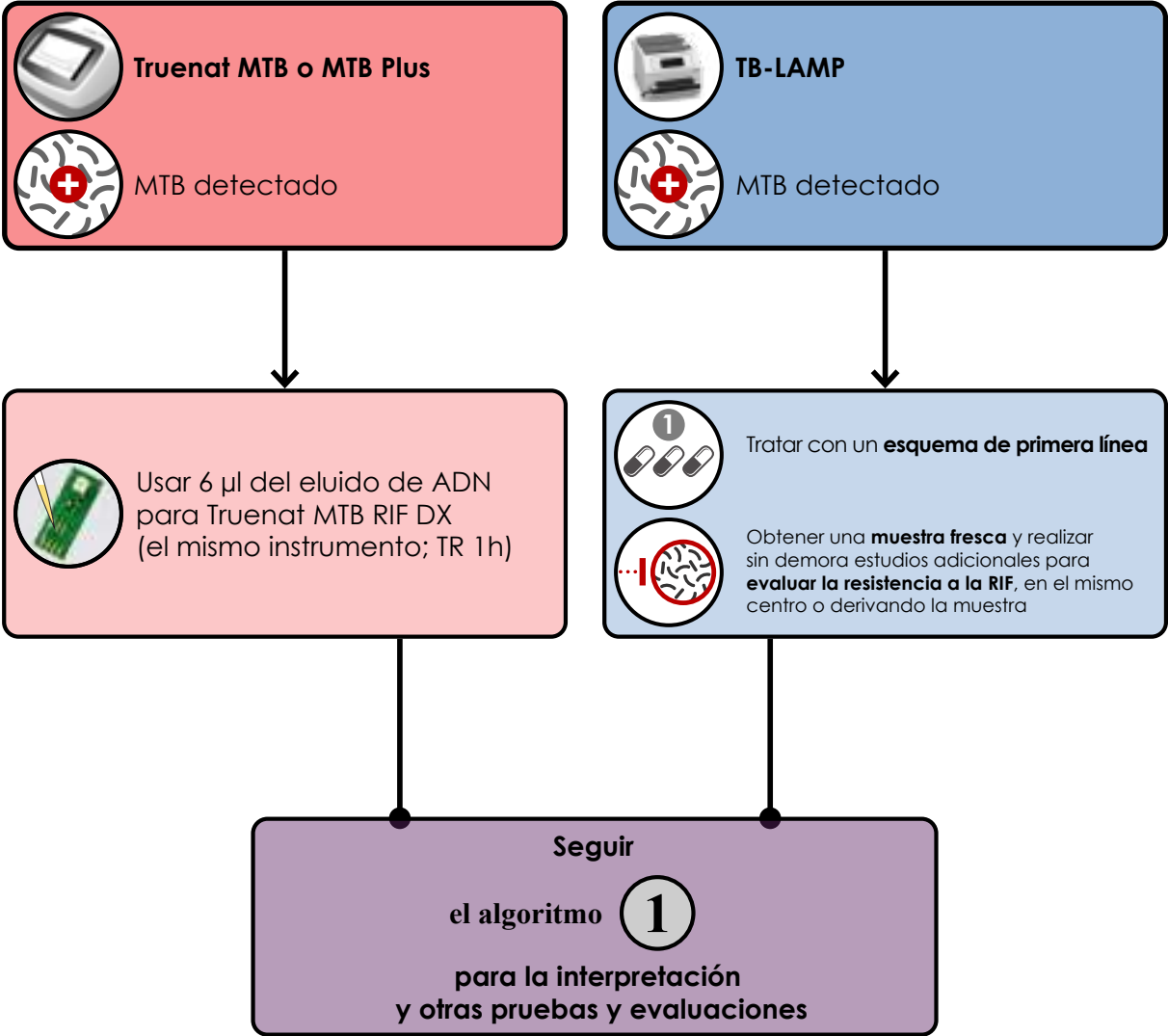
1



INH: isoniacida; MTB: Mycobacterium tuberculosis; PDRm: prueba molecular de diagnóstico rápido (recomendada por la OMS); PSF: prueba de sensibilidad a los fármacos; RIF: rifampicina; TB: tuberculosis; TB MDR: tuberculosis multiresistente; TB RR: tuberculosis resistente a la rifampicina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

- 1 En las personas evaluadas por TB se incluyen adultos y niños con signos o síntomas indicativos de TB o con imágenes anormales en la radiografía de tórax indicativas de TB. También se puede seguir este algoritmo en el diagnóstico de la TB extrapulmonar usando muestras de LCR, ganglios linfáticos y otros tejidos.
- 2 Los programas pueden considerar la posibilidad de obtener dos muestras de entrada. La primera muestra se debe examinar de inmediato con una PDRm recomendada por la OMS. La segunda muestra se puede usar para las pruebas adicionales descritas en este algoritmo. En las personas evaluadas por TB pulmonar, el esputo es la muestra preferida. Las biopsias de tejidos son difíciles o imposibles de obtener de manera reiterada; por consiguiente, se deben examinar con tantos métodos como sea posible (por ejemplo, PDRm, cultivo, PSF o examen histológico).
- 3 Las PDRm recomendadas por la OMS apropiadas en este algoritmo son Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB Plus y TB LAMP.
- 4 "MTB detectado (excepto el resultado que detecta trazas)" incluye MTB detectado alto, moderado, bajo o muy bajo. Estas categorías se aplican a las pruebas originales Xpert MTB/RIF e Xpert Ultra. Los resultados de Truenat MTB y MTB Plus y TB-LAMP también entran en esta categoría de "MTB detectado (excepto el resultado que detecta trazas)".
- 5 La determinación de resistencia a la RIF es simultánea en la prueba Xpert MTB/RIF e Xpert Ultra. Se necesita una segunda prueba para determinar la resistencia a la RIF cuando se realizaron las pruebas Truenat MTB y MTB Plus, usando el mismo ADN que se aisló para las pruebas Truenat MTB (prueba Truenat MTB RIF Dx, véase la figura 3.1) o cuando se realizó TB LAMP, en cuyo caso se necesita la obtención de una muestra fresca y la realización de PSF molecular o fenotípica.
- 6 La interpretación y las pruebas de seguimiento de los resultados "MTB detectado, rifampicina indeterminada" de la prueba Xpert Ultra son diferentes de la interpretación de los resultados de otras PDRm. Los resultados MTB detectado, rifampicina indeterminada de Xpert Ultra (sobre todo con resultados semicuantitativos altos y medios) pueden deberse a deleciones grandes o mutaciones múltiples que confieren resistencia a la RIF. El análisis de las curvas de fusión Ultra puede detectar estas mutaciones que confieren resistencia. En algunos casos, se necesitará el cultivo y la PSF, la secuenciación o la LPA PL con el fin de confirmar o excluir la resistencia a la RIF. Los resultados indeterminados de las demás PDRm se relacionan a menudo con cantidades muy escasas de bacilos en la muestra.
- 7 "MTB detectado, trazas" se aplica solo a la prueba Xpert Ultra.
- 8 Otras investigaciones para detectar la TB pueden incluir la radiografía de tórax, valoraciones clínicas adicionales, la repetición de la PDRm, el cultivo o la respuesta clínica tras un tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro.
- 9 En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en los entornos con una probabilidad previa a la prueba de 5% o más y un resultado negativo de Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra en la prueba inicial, se repite la prueba Xpert MTB/RIF en esputo o aspirado nasofaríngeo (un total de dos pruebas). Además, la prueba Xpert MTB/RIF puede usarse en líquido gástrico y heces. No hubo datos disponibles para evaluar el rendimiento de la prueba Xpert Ultra en muestras de líquido gástrico y heces. Se estimula a los programas a utilizar la prueba Xpert Ultra en muestras de líquido gástrico y heces, en condiciones de investigación operativa. La PDRm debe repetirse en el mismo centro de pruebas con una muestra fresca y el resultado se interpreta como se indica en este algoritmo. El resultado de la segunda prueba es el resultado que debe usarse en las decisiones clínicas.
- 10 Los pacientes deben iniciar un esquema de primera línea según las directrices nacionales, a menos que el paciente tenga riesgo muy alto de tener TB MDR. En estos pacientes se debe iniciar un esquema de TB MDR.
- 11 Se puede enviar una muestra para PSF molecular o fenotípica de INH si en este entorno existe una prevalencia alta de resistencia a la INH, no asociada con resistencia a la RIF (es decir, mono o poliresistencia a la INH).
- 12 Los pacientes con riesgo alto de TB MDR incluyen los pacientes tratados anteriormente, incluidos los perdidos durante el seguimiento, las recaídas o los fracasos terapéuticos; la falta de conversión (con baciloscopia positiva a final de la fase intensiva); los contactos de casos de TB MDR; y otros grupos de riesgo de TB MDR reconocidos en el país.
- 13 La PDRm se debe repetir en el mismo centro de pruebas con una muestra fresca y el resultado de la repetición se interpreta como se indica en este algoritmo. El resultado de la segunda prueba es el resultado que debe usarse en las decisiones clínicas.
- 14 En las personas con infección por el VIH se incluyen las personas positivas al VIH o cuya situación frente al VIH se desconoce, pero que se presentan con fuerte evidencia clínica de infección por el VIH en entornos donde hay una prevalencia alta de esta infección o en los miembros de grupos con alto riesgo de contraer el VIH. En todas las personas con estado desconocido frente al VIH, deben realizarse pruebas de detección del VIH según las directrices nacionales.
- 15 El paciente debe iniciar sin demora un esquema de TB MDR de acuerdo con las directrices nacionales. Se debe seguir el algoritmo 3 para las pruebas adicionales de todo paciente con TB RR.
- 16 Existen métodos disponibles fenotípicos (cultivo y PSF) y moleculares (por ejemplo, LPA, secuenciación de ADN y pruebas centralizadas con equipamiento de alto rendimiento) para evaluar la farmacoresistencia. Se prefieren los métodos moleculares rápidos.
- 17 En los pacientes con antecedentes de TB en los últimos 5 años o cuyo tratamiento de la TB se completó hace menos de 5 años, los resultados que detectan una traza en la prueba Xpert Ultra (y en ocasiones el resultado "detectado, bajo o muy bajo" de la prueba Xpert MTB/RIF) pueden ser positivos, no por causa de una TB activa sino por la presencia de bacilos no viables. No se recomienda repetir la prueba Xpert MTB/RIF ni la Xpert Ultra, pero pueden usarse como un intento inicial para evaluar la resistencia a la RIF. El cultivo y la PSF pueden ser útiles para detectar la TB y la farmacoresistencia. Las decisiones clínicas deben tomarse con toda la información disponible y según el juicio clínico.

Figura 3.1 Prueba en dos etapas de la resistencia a la RIF con Truenat y TB LAMP



ADN: ácido desoxirribonucleico; LAMP: amplificación isotérmica mediada por bucles; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; RIF: rifampicina; TB: tuberculosis; TR: tiempo para obtener el resultado .

Ruta de las decisiones en el algoritmo 1: PDRm recomendada por la OMS como prueba diagnóstica inicial de la TB

Pruebas

Las PDRm adecuadas en este algoritmo incluyen la prueba Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra, Truenat MTB, Truenat MTB Plus y TB LAMP.

- La “prueba Xpert MTB” designa ya sea la prueba Xpert MTB/RIF original o la prueba Xpert MTB/RIF Ultra (en adelante denominada “Xpert Ultra”). Se nombran las pruebas individuales cuando se describen características específicas de cada una.
- Las pruebas Truenat[®] MTB y MTB Plus utilizan las mismas categorías de resultados que la prueba Xpert MTB/RIF y la ruta de las decisiones de las pruebas Truenat es la misma que la de Xpert MTB/RIF.
- Con respecto a la detección de resistencia a la RIF, las pruebas Xpert MTB detectan el MTB y la resistencia a la RIF de manera simultánea. En una muestra con un resultado positivo de Truenat MTB o MTB Plus se continua el estudio con Truenat MTB-RIF Dx, usando la misma muestra de ADN que se aisló para la prueba Truenat inicial. Una prueba TB-LAMP positiva exige la obtención de una muestra fresca y la realización de la PSF molecular o fenotípica para detectar la resistencia a la RIF.

Consideraciones generales

La OMS recomienda el uso de una PDRm (Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra, Truenat MTB, Truenat MTB Plus, Truenat MTB RIF Dx o TB-LAMP) como la prueba diagnóstica inicial, en reemplazo de la microscopia o el cultivo, en todas las personas con signos y síntomas de TB. Esto incluye a todas las personas sintomáticas que acuden por primera vez y también puede incluir a los pacientes que están en tratamiento o que recibieron tratamiento anteriormente, cuando el paciente se investiga por posible TB-RR (por ejemplo, en ausencia de conversión al final de la fase intensiva de tratamiento) o por un episodio de TB nuevo o persistente (por ejemplo, casos de recaída o pacientes tratados previamente, incluidos los perdidos durante el seguimiento). Los programas de TB deben operar la transición de la microscopia como prueba diagnóstica inicial hacia las PDRm que permiten la detección del complejo *M. tuberculosis*.

Este algoritmo se diseñó para ser usado con cada una de las PDRm para la detección del complejo *M. tuberculosis*, pero el algoritmo puede necesitar una modificación menor, según la PDRm que se utilice y en qué población.

- La prueba Xpert MTB/RIF e Xpert Ultra se recomiendan en los adultos y los niños evaluados por TB pulmonar; estas pruebas detectan el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la RIF de manera simultánea.
 - La prueba Xpert MTB también se recomienda para ser usada con muestras de LCR (muestra preferida en caso de meningitis tuberculosa) y con aspirados o biopsias de ganglios linfáticos. Además, la prueba Xpert MTB/RIF se recomienda con muestras de líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido sinovial u orina, como la prueba diagnóstica inicial de la TB extrapulmonar correspondiente. Asimismo, se puede usar una muestra de sangre en adultos y niños positivos al VIH con signos y síntomas de TB diseminada.
 - Las modificaciones menores necesarias al utilizar la prueba Xpert MTB en niños con signos y síntomas de TB pulmonar incluyen las siguientes:

- Xpert MTB/RIF puede usarse como la prueba diagnóstica inicial de la TB pulmonar en muestras de esputo, aspirado gástrico, aspirado nasofaríngeo o heces, y la prueba Xpert Ultra se recomienda en muestras de esputo y aspirado nasofaríngeo; y
- en los entornos con una probabilidad previa a la prueba de 5% o más y un resultado negativo de la prueba Xpert MTB como prueba inicial, se puede repetir la Xpert MTB con el mismo tipo de muestra u otros tipos (un total de dos pruebas); en otros casos, no se recomienda repetir la prueba.
- Las pruebas Truenat MTB y MTB Plus se recomiendan en la investigación de adultos y niños con signos y síntomas de TB pulmonar. Estas pruebas solo detectan el complejo *M. tuberculosis*. Se realiza una segunda prueba (Truenat MTB-RIF Dx) con el ADN aislado para la prueba Truenat MTB o MTB Plus con el fin de evaluar la resistencia a la RIF (esta prueba usa el mismo instrumento y el resultado tarda cerca de una hora; véase la [figura 3.1](#)). Con estas pruebas se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:
 - Hay incertidumbre acerca de la utilización de esta prueba en las personas con infección por el VIH, porque los datos disponibles sobre la realización de estas pruebas en este grupo son insuficientes. Se usaron datos indirectos sobre el rendimiento de estas pruebas en los pacientes con baciloscopia negativa para extrapolar la recomendación de uso en las personas con la infección por el VIH.
 - En el caso de la población infantil, los datos disponibles solo fueron suficientes para recomendar la utilización de estas pruebas en las muestras de esputo. No había datos sobre el rendimiento de las pruebas con otras muestras.
 - Se desconoce el rendimiento de esta prueba en la detección de la TB extrapulmonar.
- La prueba TB-LAMP se recomienda como prueba de reemplazo de la baciloscopia de esputo y su uso sería apropiado en los entornos con una prevalencia baja de infección por el VIH y TB MDR. Con esta prueba se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:
 - En la población con carga alta de TB-MDR, TB-LAMP no debe reemplazar la utilización de pruebas moleculares rápidas que detectan la resistencia a la RIF (por ejemplo, Xpert MTB/RIF), porque TB-LAMP no suministra ninguna información sobre la resistencia a la RIF.
 - En la población con prevalencia alta de infección por el VIH, TB-LAMP no debe reemplazar la utilización de las pruebas moleculares rápidas que tienen una sensibilidad más alta en la detección de la TB (por ejemplo, Xpert Ultra).

La prueba Xpert Ultra tiene dos diferencias notables en comparación con otras PDRm que se incorporaron en el algoritmo 1: primero, Xpert Ultra tiene un resultado semicuantitativo adicional de “MTB detectado, trazas”; y segundo, la evaluación de un resultado “MTB detectado, resistencia a la RIF indeterminada” difiere de la Xpert Ultra y otras PDRm. Estas diferencias se incorporaron en el algoritmo 1.

- La prueba Xpert Ultra tiene una sensibilidad mayor que las demás PDRm en la detección del complejo *M. tuberculosis*. Sin embargo, la sensibilidad más alta de Xpert Ultra se asocia con una ligera pérdida de especificidad (es decir, un aumento del número de pacientes calificados con un diagnóstico incorrecto de TB activa). Esto se debe a que la prueba Xpert Ultra detecta cantidades muy pequeñas de bacilos no viables o que no se multiplican, sobre todo en los pacientes con antecedentes de tratamiento de la TB (es decir, completado en los últimos 5 años). Otras PDRm pueden

detectar estas bacterias no viables, aunque con menor frecuencia. Dado que la mayor sensibilidad y la pérdida de especificidad se asocian sobre todo con la indicación de “trazas” de Xpert Ultra, el algoritmo y la ruta de las decisiones incluyen criterios para la interpretación del resultado “MTB detectado, trazas”, con el fin de equilibrar los posibles daños del tratamiento excesivo de pacientes con un resultado positivo falso y los posibles beneficios de un aumento del número de pacientes con TB diagnosticada correctamente y la disminución de la mortalidad asociada con la TB.

- La prueba Xpert Ultra emplea un análisis basado en la temperatura de fusión (T_m) para detectar la resistencia a la RIF, en lugar de la PCR en tiempo real de las demás PDRm. Esta característica permite que la prueba Xpert Ultra diferencie mejor las mutaciones silenciosas de las mutaciones que confieren resistencia y mejora la precisión de la determinación de resistencia a la RIF. El programa informático de Xpert Ultra presenta un resultado de “RIF indeterminada” cuando una o varias de las sondas *rpoB* no producen ningún pico cuantificable de T_m (25). Esto puede suceder cuando existen deleciones grandes o mutaciones múltiples en la región que determina la resistencia a la RIF (RDRR). Con un análisis detallado de las curvas de fusión generadas por la prueba Xpert Ultra se reconocen estas mutaciones y por lo tanto se detecta la resistencia a la RIF sin las pruebas adicionales que se necesitan frente a un resultado RIF indeterminada de otras PDRm.

Las PDRm no se recomiendan como pruebas de seguimiento del tratamiento porque la presencia de bacilos muertos puede generar un resultado positivo. En su lugar, pueden utilizarse la microscopia y el cultivo, de acuerdo con las directrices nacionales y las recomendaciones de la OMS.

El algoritmo 1 describe la obtención de una muestra inicial para una PDRm recomendada por la OMS y la obtención de muestras adicionales, según sea necesario. Por cuestiones operativas, los programas pueden decidir obtener dos muestras (por ejemplo, una muestra inmediata en el momento de la consulta y una matinal de esputo o dos muestras inmediatas) de cada paciente de manera sistemática, en lugar de obtener la segunda muestra solo cuando se necesite una prueba adicional. En ese caso, la primera muestra debe analizarse sin demora mediante una PDRm. La segunda muestra puede usarse para la prueba adicional descrita en el algoritmo (por ejemplo, repetición de la PDRm) o la baciloscopia o el cultivo como línea de base para el seguimiento del tratamiento.

- Si no se puede obtener más de una muestra (por ejemplo, cuando las biopsias de tejido son difíciles o imposibles de obtener de manera reiterada), el algoritmo diagnóstico de la TB debería modificarse con el fin de dar prioridad a la PDRm. Cuando se justifica una prueba de TB adicional, una opción consiste en la posibilidad de utilizar para otras pruebas la fracción de la muestra que quedó después de realizar la PDRm (por ejemplo, cultivo, examen histológico, LPA y PSF). Las decisiones clínicas se deben tomar según el juicio clínico y los resultados disponibles de las pruebas de laboratorio.

Con respecto a la detección del complejo *M. tuberculosis*, los informes de las pruebas Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra y Truenat MTB pueden ser “MTB no detectado”, “MTB detectado (alto, medio, bajo o muy bajo)”, “ningún resultado”, “error” o “inválida”. La prueba Xpert Ultra tiene otra categoría semicuantitativa “traza”. En la prueba TB-LAMP solo se informa “MTB detectado” o “MTB no detectado”.



- Cada una de las categorías semicuantitativas del MTB detectado, incluidos los resultados que detectan una traza, se considera como una confirmación bacteriológica de la TB.

- En los pacientes adultos sintomáticos, negativos al VIH, con antecedentes reciente de tratamiento contra la TB (es decir tratamiento completado hace menos de 5 años), los resultados que detectan una traza en la prueba Xpert Ultra (y en ocasiones de otras PDRm con “MTB detectado muy bajo”) pueden ser positivos no debido a una TB activa sino a la presencia de bacilos no viables. Las decisiones clínicas deben tomarse teniendo en cuenta toda la información disponible y el juicio clínico.

Con respecto a la detección de resistencia a la RIF, los informes de las pruebas Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra y Truenat MTB RIF Dx pueden ser “se detecta resistencia a la RIF”, “no se detecta resistencia a la RIF” o “indeterminada”. Estas pruebas infieren la resistencia a la RIF de la falta de unión de los amplicones a las secuencias de tipo salvaje. El uso del análisis de la temperatura de fusión, en lugar del análisis de la PCR en tiempo real en las pruebas Xpert Ultra y Truenat MTB/RIF mejora la fiabilidad de la detección de las mutaciones que confieren resistencia.

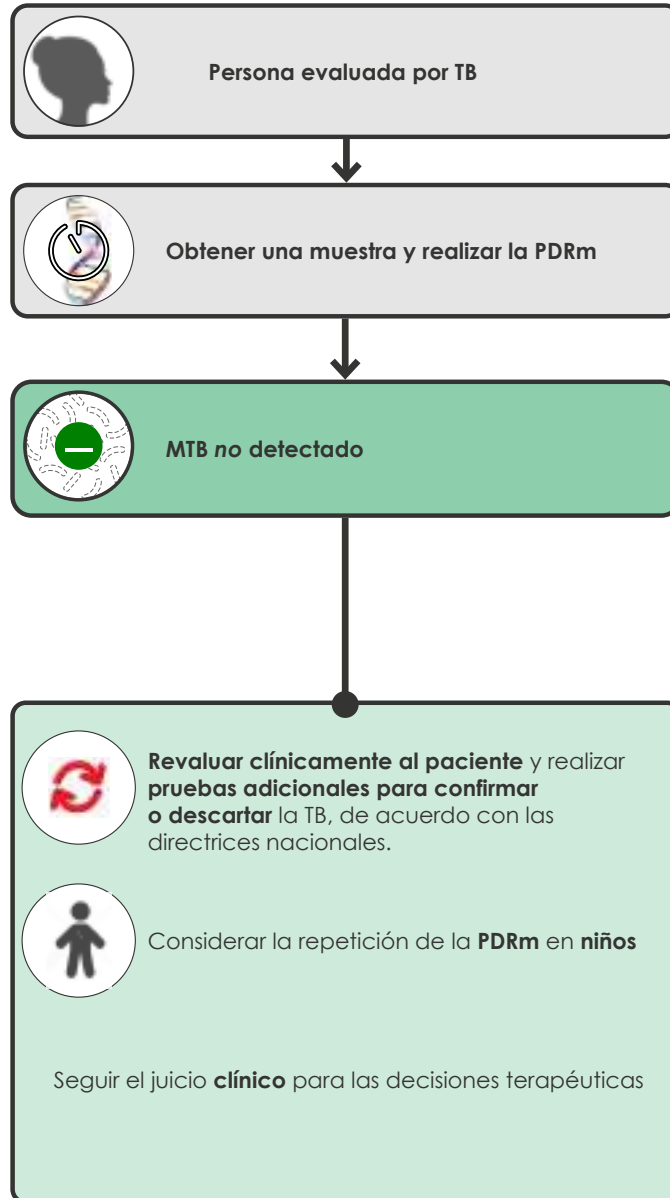
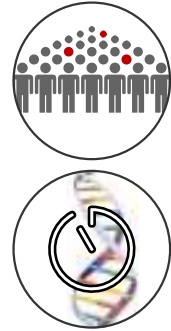
El uso de una PDRm con el fin de detectar la resistencia a la RIF no elimina la necesidad de la PSF clásica basada en el cultivo para determinar la resistencia a otros fármacos contra la TB y vigilar la aparición de otras farmacorresistencias.

Ruta de las decisiones

1. Obtener una muestra de buena calidad y transportarla al laboratorio que realiza la prueba. Realizar la PDRm recomendada por la OMS. En el caso de personas evaluadas por TB pulmonar, se pueden usar las siguientes muestras: esputo inducido o espontáneo (preferido), lavado broncoalveolar, lavado o aspirado gástrico, aspirado nasofaríngeo y heces (para información sobre el tipo de muestra que puede usarse con cada PDRm, véase arriba la [sección 2.2](#) o las declaraciones de política específicas de la OMS).
2. Si el resultado de la PDRm es “MTB no detectado”   evaluar de nuevo al paciente y realizar pruebas adicionales según con las directrices nacionales.
 - a. Otras investigaciones complementarias para detectar la TB pueden incluir la radiografía de tórax, valoraciones clínicas adicionales, PDRm adicionales o cultivos y, por último, la respuesta clínica a un tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro (no deben usarse FQ).
 - i. En niños con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con una probabilidad previa a la prueba superior a 5% (pero no en los entornos con una probabilidad previa al análisis inferior a 5%) y un resultado negativo de Xpert MTB en la primera prueba inicial, repetir la prueba Xpert MTB hasta un total de dos pruebas. Se pueden emplear los mismos tipos de muestra o tipos diferentes (por ejemplo, una muestra de esputo y una muestra de aspirado nasofaríngeo).
 - ii. Se desconoce el rendimiento de otras PDRm en la repetición de la prueba.
 - b. Considerar la posibilidad de una TB definida clínicamente (es decir, TB sin confirmación bacteriológica). Seguir el juicio clínico para las decisiones terapéuticas.

1 A

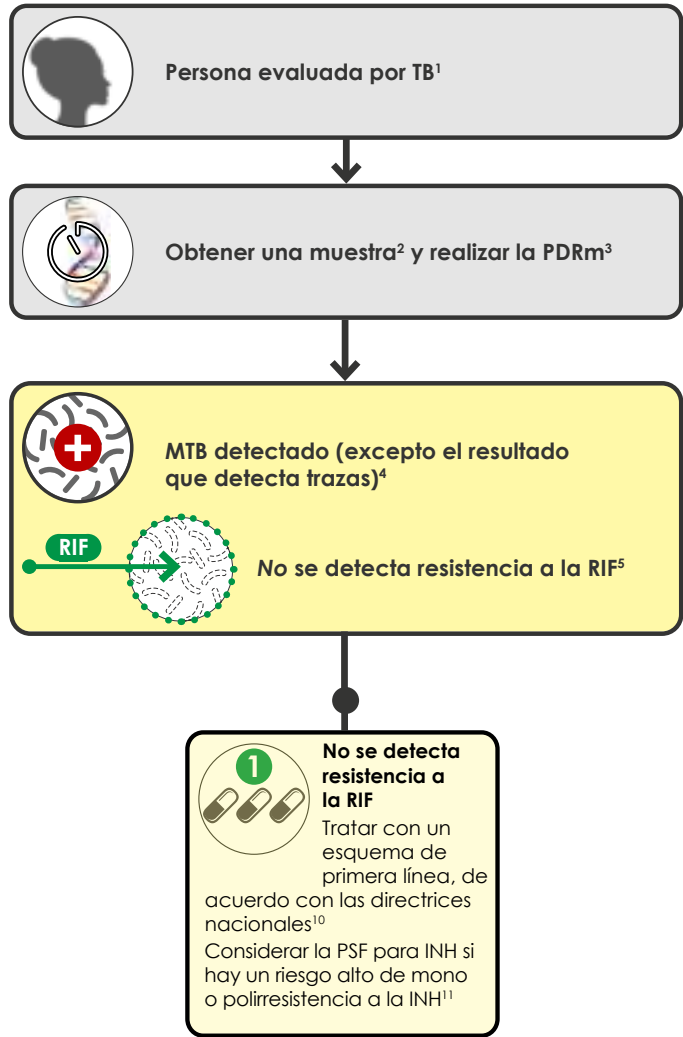
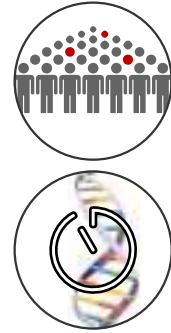
*PDRm recomendada por la OMS
como prueba diagnóstica inicial de la TB*



3. Si el resultado de la PDRm es "MTB detectado, no se detecta resistencia a la RIF" ①B:
 - a. Iniciar en el paciente un esquema apropiado con fármacos contra la TB de primera línea, de acuerdo con las directrices nacionales.
 - b. Solicitar PSF adicional en los siguientes casos:
 - i. La PSF molecular o fenotípica para INH está indicada en especial:
 1. si el paciente ha recibido tratamiento con INH o es contacto de un paciente con TB rH conocido; o
 2. si en este entorno existe una prevalencia alta de resistencia a la INH que no está asociada con resistencia a la RIF (es decir, mono o polirresistencia a la INH, pero no TB MDR) (véase el algoritmo 4 para la prueba de seguimiento).
 - ii. La PSF molecular o fenotípica para RIF se puede solicitar si se considera que el paciente tiene riesgo de tener TB RR, a pesar del resultado de la PDRm inicial. Los resultados falsos de sensibilidad a la RIF con la prueba Xpert MTB son raros, pero se han observado en 1% a 5% de los casos de TB examinados en diversos entornos epidemiológicos. Por el contrario, la PSF fenotípica para RIF, sobre todo con cultivos en medio líquido, se asocia con una proporción mayor de resultados falsos de sensibilidad (26).
 - c. En el caso de realizar pruebas adicionales moleculares o fenotípicas:
 - i. Las pruebas moleculares y fenotípicas se pueden realizar en laboratorios diferentes. Realizar estas pruebas de manera simultánea, sin esperar los resultados de una prueba para iniciar la otra.
 - ii. Las PSF moleculares y fenotípicas se pueden realizar en la muestra (PSF directa) o en micobacterias recuperadas del cultivo (PSF indirecta). Para el análisis molecular se prefiere la PSF directa y se puede preferir la PSF indirecta con las pruebas fenotípicas, debido a aspectos técnicos relacionados con la producción de un inóculo apropiado y las pérdidas por contaminación.
 - iii. Se prefiere una prueba molecular rápida. En la actualidad, la LPA-PL es la única PDRm aprobada por la OMS para la resistencia a la INH. La LPA-PL detecta las mutaciones en *inhA* y *katG*, que orientan a los médicos en la composición del esquema para la TB resistente a la INH (véase el algoritmo 3). Se pueden consultar directrices sobre la interpretación de los resultados de la LPA en la guía correspondiente de la GLI (27). La secuenciación del ADN ha resultado útil en muchos casos, pero la OMS todavía no ha evaluado este método.
 - iv. La PSF fenotípica para INH y RIF basada en el cultivo requiere de 3 a 8 semanas para dar un resultado. La PSF fenotípica puede ser útil en la evaluación de los pacientes con un resultado negativo de la LPA-PL, sobre todo en los grupos poblacionales con una probabilidad alta previa a la prueba de resistencia a la INH.

1 B

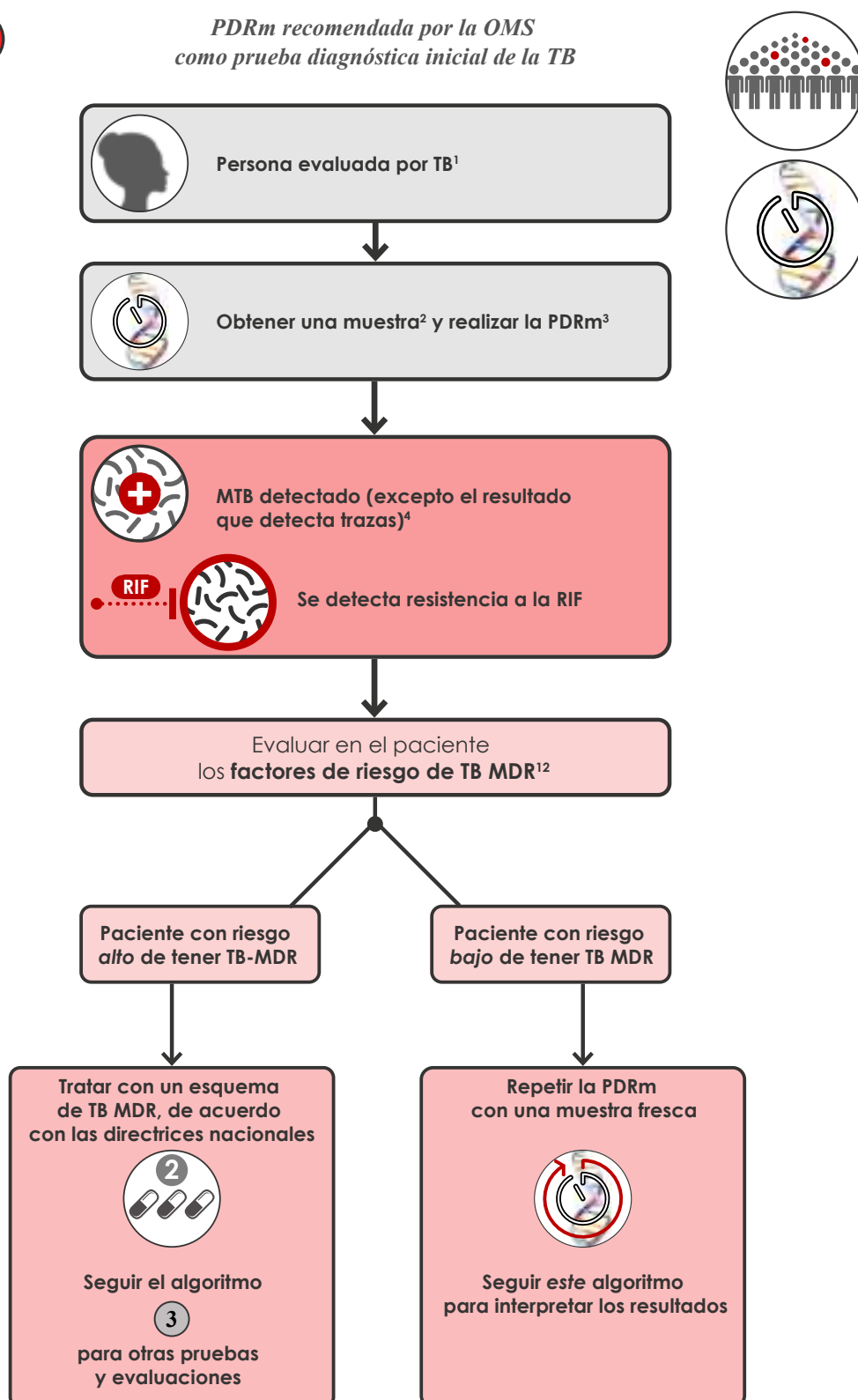
*PDRm recomendada por la OMS
como prueba diagnóstica inicial de la TB*





4. Si el resultado de la PDRm es "MTB detectado, se detecta resistencia a la RIF" **1C**, se necesita una evaluación del riesgo de TB-MDR. Los pacientes con un riesgo alto de TB-MDR son los pacientes anteriormente tratados como los perdidos durante el seguimiento, las recaídas o los fracasos terapéuticos; la falta de conversión (por ejemplo, con baciloscopia positiva a final de la fase intensiva del tratamiento de la TB sensible a los medicamentos); los contactos de pacientes con TB-MDR; y otros grupos de riesgo de TB-MDR reconocidos en el país. En los países con carga alta de TB-MDR, todo paciente con TB se considera con riesgo alto de tener TB-MDR.

1 C

*PDRm recomendada por la OMS
como prueba diagnóstica inicial de la TB*

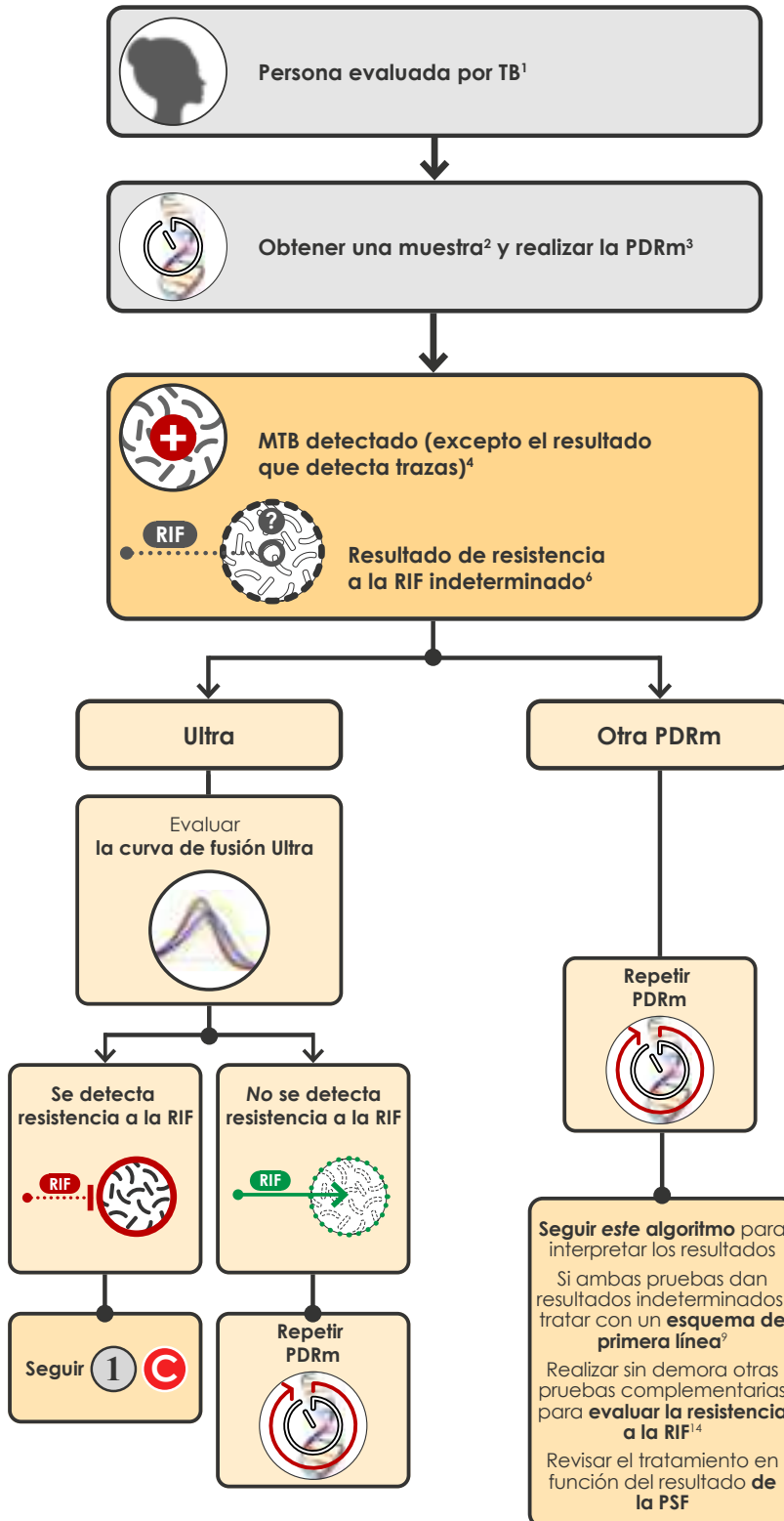


- a. Si el paciente tiene un riesgo alto de tener TB-MDR y el resultado de resistencia la RIF es definitivo, iniciar en el paciente un esquema de TB RR o TB MDR, de acuerdo con las directrices nacionales (3, 4). Seguir el algoritmo 3 para las pruebas adicionales.
 - b. Si el paciente tiene un riesgo bajo de tener TB-MDR, repetir la PDRm con una segunda muestra. Si se cuenta con la LPA-PL en el centro y la muestra de esputo tuvo una baciloscopia positiva, se puede usar la LPA-PL para confirmar el resultado de resistencia a la RIF.
 - i. Si la segunda prueba también indica resistencia a la RIF, iniciar un esquema de TB MDR de acuerdo con las directrices nacionales y las recomendaciones de la OMS (26, 27), y seguir el algoritmo 3 para las pruebas adicionales.
 - ii. Si el resultado de la PDRm en la segunda muestra es “MTB detectado, no se detecta resistencia a la RIF”, iniciar el tratamiento con un esquema de primera línea de acuerdo con las directrices nacionales. En la mayoría de las situaciones, los resultados falsos de resistencia a la RIF debidos problemas técnicos de la misma prueba son raros; sin embargo, pueden ocurrir debido a errores de laboratorio o de transcripción. Se supone que la repetición de la prueba se hará con más cuidado, que el resultado de la segunda prueba es correcto y que el resultado de la primera prueba pudo deberse a un error de laboratorio o de transcripción.
 - c. En todos los pacientes con TB-RR o TB-MDR, realizar estudios adicionales para evaluar la resistencia a los fármacos utilizados en el esquema de tratamiento. Se cuenta con métodos fenotípicos (cultivo y PSF) y moleculares (por ejemplo, LPA, secuenciación de ADN y pruebas con equipamiento de alto rendimiento) para evaluar la farmacoresistencia. Se prefieren los métodos moleculares rápidos.
 - i. En el caso de los esquemas para la TB-MDR que utilizan FQ, enviar una muestra para análisis molecular de la resistencia a la FQ (véase el algoritmo 3).
 - ii. En condiciones ideales, se debería enviar una muestra de cada paciente para realizar PSF frente a cada uno de los fármacos utilizados en el esquema, para los cuales haya una prueba fiable. Sin embargo, no se debe retrasar el inicio del tratamiento por esperar los resultados de la PSF (el resultado de una PSF fenotípica puede tardar de semanas a meses).
 - iii. En todo cultivo positivo recuperado durante el seguimiento del tratamiento que sugiera un fracaso terapéutico se debe realizar una PSF a los fármacos que contenga el esquema de tratamiento.
5. Si el resultado de la PDRm es “MTB detectado, resistencia a la RIF indeterminada”   la interpretación y la prueba de seguimiento de la Xpert Ultra difiere de todas las demás PDRm (por ejemplo, Xpert MTB/RIF o Truenat MTB RIF Dx). Con cualquiera de las PDRm, el resultado inicial “MTB detectado” debe considerarse la confirmación bacteriológica de la TB. Se debe iniciar en el paciente un esquema apropiado con fármacos de primera línea contra la TB, de acuerdo con las directrices nacionales, a menos que el paciente tenga un riesgo alto de tener TB-MDR, en cuyo caso se debe iniciar un esquema de TB MDR. En la mayoría de los entornos, cuando se toman las decisiones terapéuticas los antecedentes de tratamiento contra la TB no son criterio suficiente para indicar un riesgo alto de tener TB MDR a fin de tomar decisiones sobre el tratamiento.
- a. Con la mayoría de las PDRm, un resultado “MTB detectado, resistencia a la RIF indeterminada” generalmente se debe a una muestra paucibacilar; en estos casos, es útil realizar de nuevo la prueba con una muestra fresca en el mismo centro.

- i. Si el resultado de la segunda PDRm es "MTB detectado, no se detecta resistencia a la RIF", seguir al paso 3. Si el resultado es "MTB detectado, se detecta resistencia a la RIF", seguir al paso 4.
 - ii. En algunos casos el resultado de la prueba con una segunda muestra, que también puede contener micobacterias escasas, es "MTB detectado, resistencia a la RIF indeterminada" o "MTB no detectado". En estas situaciones, se pueden necesitar otras investigaciones complementarias como el cultivo y la PSF fenotípica para confirmar o excluir la resistencia a la RIF, porque el resultado indeterminado no suministra ninguna información sobre la resistencia.
- b. El resultado "MTB detectado (excepto el resultado que detecta trazas), resistencia a la RIF indeterminada" obtenido con la prueba Xpert Ultra (sobre todo cuando el resultado semicuantitativo es alto o medio) puede deberse la presencia de deleciones grandes o mutaciones múltiples en la RDRR.
- i. Es necesario examinar de nuevo (de preferencia por un usuario de Xpert con experiencia o un supervisor) las curvas de fusión Ultra de las muestras con un resultado "MTB detectado (excepto el resultado que detecta trazas), resistencia a la RIF indeterminada", revisando la amplificación de las sondas y el patrón de las curvas de fusión.
 - 1. Las curvas de fusión que indican la presencia de una deleción grande o de mutaciones múltiples en la RDRR deben interpretarse "se detecta resistencia a la RIF". En estos casos, seguir al paso 4.
 - 2. Si la curva de fusión no es indicativa de la presencia de una deleción grande ni de mutaciones múltiples en la RDRR, el resultado se interpreta como "indeterminado". En estos casos, seguir al paso 5a para pruebas adicionales.
 - 3. Si el resultado semicuantitativo es alto o medio, puede ser útil la LPA-PL o la secuenciación del ADN.
- c. Se pueden realizar el cultivo y PSF o la LPA-PL como pruebas de seguimiento para confirmar o excluir la resistencia a la RIF.

1 D

*PDRm recomendada por la OMS
como prueba diagnóstica inicial de la TB*



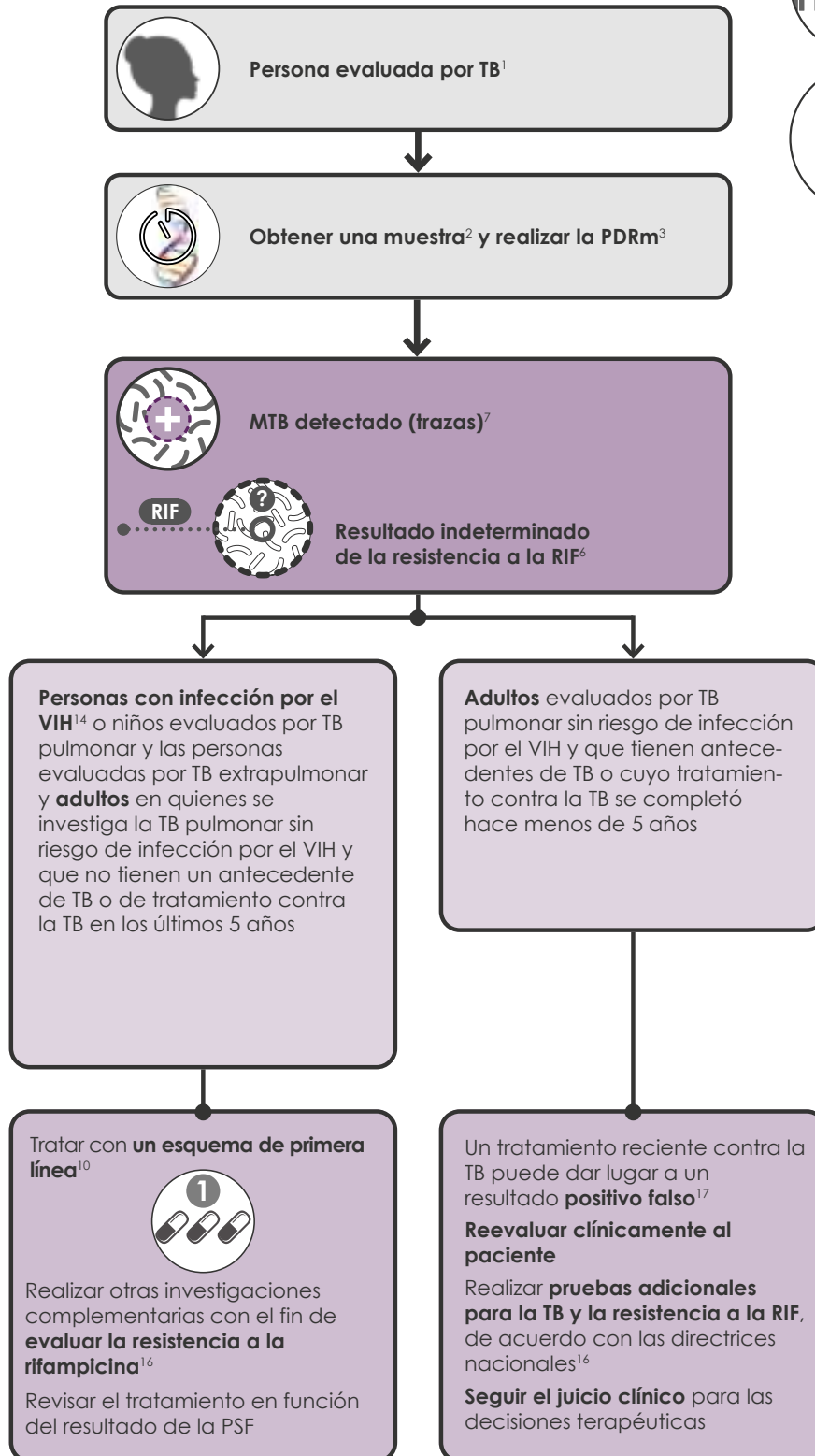
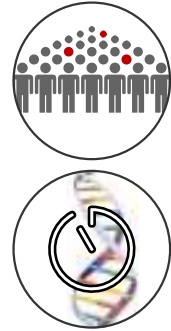
6. Si el resultado de la prueba Xpert Ultra es “MTB detectado, trazas” **1E**, se necesitan evaluaciones adicionales.

Sin embargo, la OMS sugiere que no se repita la prueba Xpert Ultra con el fin de confirmar el resultado en los adultos con un resultado de trazas en la Xpert Ultra inicial.

- a. Revisar la valoración clínica con el fin de definir la edad de la persona, su situación con respecto a la infección por el VIH y los antecedentes de tratamiento contra la TB, y determinar si las muestras son pulmonares o extrapulmonares.
 - i. En las personas con infección por el VIH se incluyen las personas positivas al VIH o cuya situación frente al VIH se desconoce, pero que presentan evidencia clínica fuerte de infección por el VIH en entornos donde hay una prevalencia alta de esta infección o en los miembros de grupos de riesgo de contraer el VIH. En todas las personas con situación desconocida frente al VIH, deben realizarse pruebas de detección del VIH, de acuerdo con las directrices nacionales.
 - ii. Los niños se definen como menores de 15 años.
 - iii. Las personas con antecedentes recientes de tratamiento contra la TB incluyen las que completaron con éxito el esquema de tratamiento en los últimos 5 años. La probabilidad de un resultado positivo falso de una PDRm es más alta inmediatamente después de finalizar el tratamiento y disminuye lentamente con el transcurso del tiempo (7). Las personas que iniciaron el tratamiento sin completarlo y las personas con fracaso terapéutico se deben considerar con alto riesgo de tener TB-MDR; estos pacientes requieren una valoración clínica cuidadosa.
 - iv. Se recomienda utilizar la prueba Xpert Ultra con las muestras de LCR, ganglios linfáticos y de tejidos. Se dispone de pocos datos sobre el rendimiento de la prueba con otras muestras extrapulmonares.
 - v. Los profesionales de la salud deben esforzarse por obtener antecedentes fiables sobre el tratamiento contra la TB y tener presente que algunos pacientes pueden no comunicar sus antecedentes de tratamiento debido a la estigmatización o la preocupación sobre la condición jurídica de los migrantes.

1 E

PDRm como prueba diagnóstica inicial de la TB

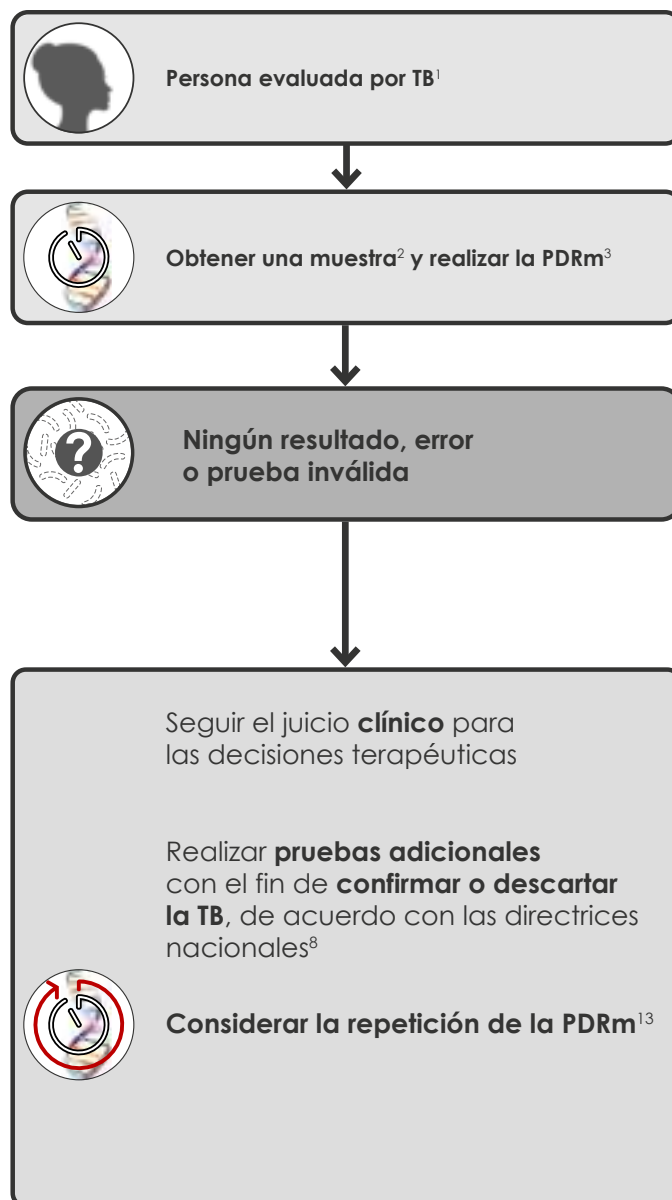


- b. En el caso de personas con infección por el VIH y niños evaluados por TB pulmonar; las personas evaluadas por TB extrapulmonar con muestras de LCR, ganglios linfáticos y tejidos; y los adultos evaluados por TB pulmonar sin riesgo de infección por el VIH y que no tienen antecedentes de tratamiento contra la TB en los últimos 5 años:
 - i. Considerar el resultado "MTB detectado (trazas)", obtenido con la primera muestra como la confirmación bacteriológica de la TB (es decir, un resultado positivo verdadero) y utilizarlo para las decisiones clínicas.
 - ii. Iniciar en el paciente un esquema contra la TB apropiado con los fármacos de primera línea, de acuerdo con las directrices nacionales, a menos que el paciente tenga un riesgo muy alto de tener TB-MDR, en cuyo caso se debe iniciar en estos pacientes un esquema para TB-MDR.
 - iii. Realizar otras investigaciones complementarias (por ejemplo, cultivo y PSF fenotípica) con el fin de confirmar o excluir la resistencia a la RIF.
- c. En el caso de los adultos evaluados por TB pulmonar sin riesgo de infección por el VIH y con antecedentes de tratamiento contra la TB en los últimos 5 años:
 - i. En los adultos con antecedentes de tratamiento contra la TB reciente o con antecedentes de tratamiento desconocido, considerar que el resultado de trazas con la prueba Xpert Ultra puede ser un resultado positivo falso, debido a la presencia de bacilos no viables.
 - ii. Reevaluar clínicamente al paciente y realizar pruebas adicionales, de acuerdo con las directrices nacionales. Considerar la posibilidad de TB causada por reactivación, recaída o reinfección.
 - iii. Para iniciar el tratamiento, tener en cuenta el cuadro clínico inicial y el contexto del paciente. Tomar las decisiones clínicas teniendo en cuenta toda la información disponible y el juicio clínico.
 - iv. Otras investigaciones complementarias para detectar la TB pueden incluir la radiografía de tórax, valoraciones clínicas adicionales y la respuesta clínica a un tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro (no deben usarse FQ).
 1. La repetición de la prueba Xpert Ultra es de utilidad incierta. Un reciente grupo de elaboración de directrices de la OMS recomendó que no se repita la prueba Xpert Ultra en las personas con un resultado de trazas de la prueba Xpert Ultra inicial para la detección del complejo M. tuberculosis.
 2. El cultivo y la PSF pueden ser útiles con el fin de detectar la TB y la farmacoresistencia. El resultado de trazas no aporta ninguna información sobre la resistencia a la RIF.

7. Si la prueba Xpert MTB no da ningún resultado **1F** o da un resultado de error o inválido, repetir la prueba Xpert MTB en el mismo centro de pruebas con una segunda muestra. Si el centro tiene a su disposición la LPA-PL y la segunda muestra tiene una baciloscopia positiva, se puede usar la LPA-PL para la repetición (aunque se prefiere repetir la prueba Xpert MTB porque su umbral de detección inferior al umbral de la LPA-PL).

1 F

*PDRm recomendada por la OMS
como prueba diagnóstica inicial de la TB*



Interpretación de los resultados discordantes

Este algoritmo se basa en el examen de una muestra con la PDRm para detectar el complejo *M. tuberculosis* y evaluar la sensibilidad a la RIF. En ocasiones se recomienda una prueba de seguimiento con el fin de garantizar que las decisiones clínicas estén bien fundamentadas. Sin embargo, puede haber resultados discordantes, sobre todo al comparar los resultados basados en el cultivo con resultados moleculares. Cada resultado discordante deberá investigarse caso por caso. A continuación se brindan algunas consideraciones generales en estos casos.

1. Resultado de la PDRm "MTB detectado, excepto el resultado que detecta trazas" y cultivo negativo (véase el punto 5 para trazas).
 - a. Debe haberse usado el resultado de la PDRm y el juicio clínico para orientar la decisión terapéutica, en espera de la prueba adicional.
 - b. El resultado de la PDRm debe considerarse como la confirmación bacteriológica de la TB, si la muestra proviene de una persona que no había recibido tratamiento reciente con fármacos contra la TB. Los cultivos de personas con TB pulmonar pueden ser negativos por varias razones, incluido que el paciente esté recibiendo tratamiento contra la TB (un tratamiento eficaz elimina rápidamente la viabilidad del complejo *M. tuberculosis*), problemas de transporte o de procesamiento que inactivaron los bacilos de la TB, cultivos perdidos por contaminación, volumen inadecuado para la prueba o errores de laboratorio o de transcripción.
 - c. Las medidas de seguimiento pueden incluir investigar de nuevo la TB en el paciente, examinar de nuevo la posibilidad de un tratamiento previo o actual con medicamentos contra la TB (incluido el uso de FQ), evaluar la respuesta al tratamiento y evaluar la posibilidad de un error de laboratorio o de transcripción.
2. Resultado "MTB no detectado" en la PDRm y cultivo positivo.
 - a. La decisión terapéutica debe basarse en el resultado del cultivo. Si el paciente comenzó el tratamiento basado en el juicio clínico, continuar el tratamiento. Registrar el paciente como un caso de TB confirmada bacteriológicamente.
 - b. El resultado positivo del cultivo debe considerarse la confirmación bacteriológica de la TB porque el cultivo es el criterio de referencia actual para la confirmación de la TB en el laboratorio. Al usar una muestra de esputo, las PDR tienen una sensibilidad combinada de 83% a 90% para detectar la TB pulmonar, comparadas con el cultivo (28). Su sensibilidad es inferior en personas con infección por el VIH, los niños y otros tipos de muestras como el LCR.
 - c. Los cultivos positivos falsos pueden ser consecuencia de una diversidad de causas como la contaminación cruzada en el laboratorio (por ejemplo, procesamiento inapropiado de muestras) o problemas de rotulación de las muestras. En los laboratorios que funcionan bien, estos errores son raros.
 - d. Las medidas de seguimiento pueden incluir investigar de nuevo la TB en el paciente, realizar evaluaciones adicionales con PDR; cultivar muestras adicionales y evaluar la posibilidad de error del laboratorio o de transcripción. Si el paciente inició el tratamiento contra la TB con base en el juicio clínico, evaluar la respuesta al tratamiento.

3. Resultado "MTB detectado, se detecta resistencia a la RIF" en la PDRm y sensible a la RIF en la PSF fenotípica.
 - a. Usar el resultado de la PDRm para orientar las decisiones terapéuticas en espera de la prueba adicional.
 - b. Se sabe que ciertas mutaciones generan resultados discordantes, sobre todo con el sistema BACTECTM con tubo indicador de crecimiento micobacteriano (MGITTM) (es decir, un resultado fenotípico sensible falso). El tratamiento de los pacientes infectados por cepas que albergan estas mutaciones a menudo fracasa con los esquemas de primera línea a base de RIF (26).
 - c. En algunos entornos de prevalencia baja de TB MDR se han observado mutaciones silenciosas que generan un resultado falso de resistencia con PDR, pero esta situación es muy rara.
 - d. Se han observado resultados falsos de resistencia a la RIF con el cartucho G4 de la prueba Xpert MTB/RIF, cuando el resultado de MTB detectado es "muy bajo". La medida de seguimiento puede incluir una PDR a partir del cultivo.
 - e. Las medidas de seguimiento pueden incluir secuenciación del ADN, LPA PL, PSF fenotípica con medios sólidos y evaluar la posibilidad de un error de laboratorio o de transcripción.
4. Resultado "MTB detectado, no se detecta resistencia a la RIF" en la PDRm y resistente a la RIF en la PSF fenotípica.
 - a. Debe modificarse el esquema de tratamiento en función de los resultados de la PSF fenotípica.
 - b. Los resultados sensibles falsos frente a la RIF con PDRm son raros, pero se han observado en 1% a 5% de los casos de TB examinados con la prueba Xpert MTB/RIF en diversos entornos epidemiológicos. Se ha demostrado que las mutaciones localizadas en la región del gen *rpoB* que examina la prueba Xpert MTB explican de 95% a 99% de la resistencia a la RIF. El resto de la resistencia a la RIF surge por mutaciones fuera de la región examinada y dan lugar a un resultado "no se detecta resistencia a la RIF" en la prueba Xpert MTB.
 - c. Las medidas de seguimiento pueden incluir secuenciación de ADN, repetición de la PSF fenotípica y evaluar la posibilidad de un error de laboratorio o de transcripción.
5. Resultado "MTB detectado, trazas" en la prueba Xpert Ultra y cultivo negativo.

En la interpretación de este resultado es necesario tener cuenta las características del paciente, el tipo de muestra y si la persona había recibido antes tratamiento contra la TB:

- Los cultivos pueden ser negativos por varias razones, incluido que el paciente esté recibiendo tratamiento contra la TB o con FQ, problemas de transporte o de procesamiento que inactivaron los bacilos de la TB, contaminación del cultivo o volumen inadecuado para la prueba o error de laboratorio o de transcripción.
- Las cantidades muy pequeñas de bacilos en una muestra que dan un resultado "MTB detectado, trazas" pueden deberse a la TB activa, una contaminación cruzada en el laboratorio, exposición reciente (o infección) a los bacilos de la TB (TB incipiente) y tratamiento actual o pasado contra la TB.
- El estudio multicéntrico de FIND mostró que muchas de las muestras que generaban resultados "MTB detectado, trazas" y cultivo negativo provenían de personas que habían completado el tratamiento en los últimos 4 a 5 años; muy probablemente

debido a la presencia de escasos bacilos no viables o que no se multiplican. Por lo tanto, los resultados “MTB detectado, trazas” deben interpretarse en el contexto del tratamiento anterior.

- a. En el caso de personas con infección por el VIH y niños evaluados por TB pulmonar o cuando se examinan muestras extrapulmonares (LCR, ganglios linfáticos y tejidos), los beneficios de la mayor sensibilidad en la detección del complejo M. tuberculosis (es decir, positivos verdaderos) superan los daños eventuales de una especificidad reducida (es decir, positivos falsos).
 - i. El resultado “MTB detectado, trazas” se considera como la confirmación bacteriológica de la TB (es decir, resultados positivos verdaderos) y en estos pacientes se debe haber iniciado el tratamiento, en función del resultado de la prueba Xpert Ultra. Considerar la probabilidad de que el resultado del cultivo haya sido un resultado negativo falso.
 - ii. Las medidas de seguimiento pueden incluir evaluar la respuesta al tratamiento (los resultados del cultivo no suelen estar disponibles antes de varias semanas después de la obtención de la muestra), examinar de nuevo la posibilidad de un tratamiento previo o actual con medicamentos contra la TB (incluido el uso de FQ) y examinar la posibilidad de un error de laboratorio o de transcripción.
- b. En el caso de adultos evaluados por TB pulmonar sin riesgo de infección por el VIH, el equilibrio entre los beneficios y los daños posibles varía, dependiendo si la persona había recibido antes tratamiento contra la TB, debido a la especificidad reducida (es decir, positivos falsos).
 - i. En las personas en quienes se puede excluir de manera fiable el tratamiento contra la TB actual o previo:
 1. Aunque el resultado “MTB detectado, trazas” debería considerarse como la confirmación bacteriológica de la TB (es decir, resultados positivos verdaderos), cualquier decisión clínica (por ejemplo, tratar por TB) debe tomarse teniendo en cuenta toda la información disponible de laboratorio, clínica y radiológica y el juicio clínico.
 2. Considerar la posibilidad de que el resultado del cultivo haya sido un resultado negativo falso, si las muestras provenían de una persona que no estaba recibiendo tratamiento con medicamentos contra la TB, debido al carácter paucibacilar de la muestra. Las medidas de seguimiento de los pacientes en quienes se inicia el tratamiento contra la TB pueden incluir investigar de nuevo la TB en el paciente, evaluar la respuesta al tratamiento, examinar de nuevo la eventualidad de un tratamiento anterior o actual con medicamentos contra la TB (incluido el uso de FQ), repetir la prueba Xpert Ultra, evaluar la posibilidad de un error de laboratorio o de transcripción y repetir el cultivo (de preferencia en medio líquido).
 - ii. En el caso de los adultos con un antecedente reciente de tratamiento contra la TB:
 1. Considerar la posibilidad de que el resultado “MTB detectado, trazas” de la prueba Xpert Ultra haya sido un resultado positivo falso, debido a la presencia de bacilos no viables. Un resultado negativo del cultivo concuerda con esta posibilidad.
 2. Si en estos pacientes se había iniciado el tratamiento contra la TB según el juicio clínico, las medidas de seguimiento pueden incluir: evaluar la respuesta al tratamiento, realizar pruebas adicionales de acuerdo con las directrices nacionales, repetir el cultivo (de preferencia en medio líquido) y evaluar la posibilidad de un error de laboratorio o de transcripción.

3.1.2 Algoritmo 2: Prueba LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de TB en las personas con infección por el VIH

El algoritmo 2 es el preferido para respaldar el diagnóstico de TB en las personas con infección por el VIH. Su aplicación es apropiada en los entornos con una carga alta de la infección por el VIH y en los pacientes con infección por el VIH que satisfacen los criterios de la prueba, sin tener en cuenta la carga general de la infección por el VIH. El algoritmo hace hincapié en la utilización de la LAM-ICL para detectar rápidamente a los pacientes que necesitan tratamiento contra la TB; también destaca que todas las personas con signos y síntomas de TB deben recibir una prueba molecular rápida (algoritmo 1). Es muy probable que los resultados de la LAM-ICL (duración de la prueba menos de 15 minutos) estén disponibles antes de los resultados de la PDRm y las decisiones terapéuticas deberían basarse en el resultado de la LAM-ICL, en espera de los resultados de otras pruebas diagnósticas.

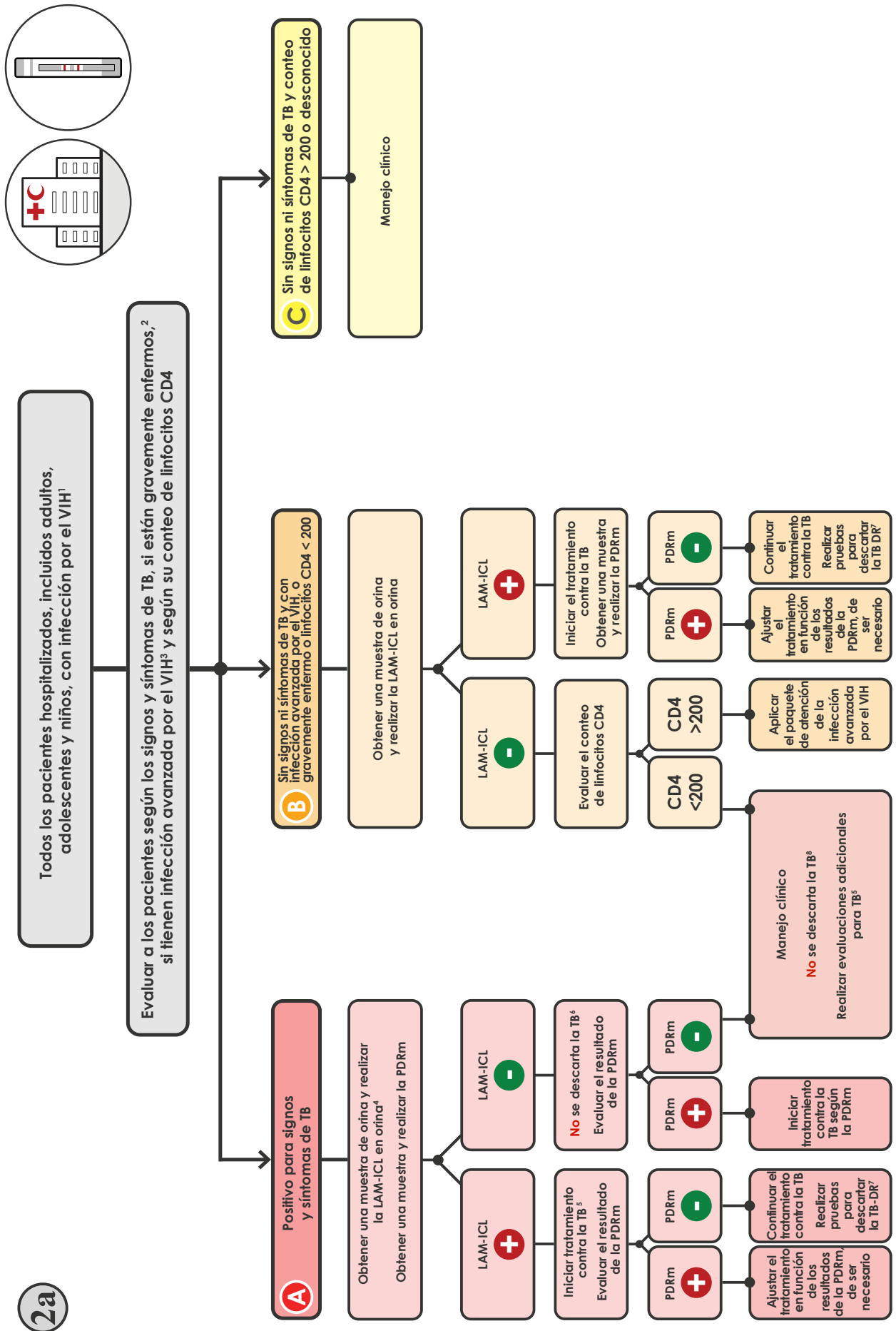
La prueba LAM-ICL en orina disponible actualmente tiene una sensibilidad y especificidad suficientes para ayudar al diagnóstico de la TB en las personas coinfectadas por el VIH, pero su sensibilidad y especificidad son deficientes en las personas negativas frente al VIH. En consecuencia, en este algoritmo se hace hincapié en la utilización de la prueba LAM-ICL en orina como una prueba diagnóstica en todas las personas con infección por el VIH que presentan signos y síntomas de TB y también en otras situaciones específicas (que se describen a continuación) (11). Dada la sencillez de la LAM-ICL es apropiado implementarla fuera del laboratorio, por ejemplo, en los consultorios (sobre todo los consultorios que atienden personas con infección por el VIH en estado crítico), para un diagnóstico rápido de la TB e inicio oportuno del tratamiento, en los casos urgentes con presunción de TB y con infección por el VIH. El algoritmo 2a se utiliza en las personas con infección por el VIH evaluadas por TB (pulmonar o extrapulmonar) hospitalizadas y el algoritmo 2b se utiliza en personas con infección por el VIH evaluadas por TB (pulmonar o extrapulmonar) en atención ambulatoria.

Estos algoritmos son apropiados en los entornos tanto de carga alta como baja de TB-MDR. La elección de la prueba molecular puede ser diferente según el tipo de carga de TB-MDR. Por ejemplo, en un entorno con carga alta de TB-MDR sería preferible utilizar una PDRm que detecte de manera simultánea el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la RIF (por ejemplo, la Xpert MTB/RIF), en lugar de una PDRm que requiera dos etapas para detectar la resistencia a la RIF.

The background is a vibrant green with several large, overlapping, semi-transparent circular shapes in various shades of green. A world map is rendered in the center using a halftone or dot-matrix style, where the density of white dots represents the landmasses. The text 'Algoritmos 2a y 2b' is centered over the map in a clean, white, sans-serif font.

Algoritmos 2a y 2b

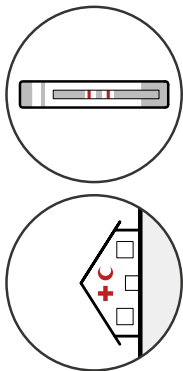
2a Prueba de LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en las personas con infección por el VIH que están hospitalizadas



LAM-ICL: prueba de determinación del lipoarabinomano mediante inmunocromatografía de flujo lateral; PDR: prueba de diagnóstico rápido (recomendada por la OMS); PDRm: prueba molecular de diagnóstico rápido (recomendada por la OMS); PSF: prueba de sensibilidad a los fármacos; TB: tuberculosis; TB DR: TB farmacorresistente; TB MDR: TB multirresistente; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

- ¹ En las personas con infección por el VIH se incluyen las personas positivas al VIH o cuya situación frente al VIH se desconoce, pero que presentan evidencia clínica fuerte de infección por el VIH en entornos donde hay una prevalencia alta de esta infección o en los miembros de grupos de riesgo de contraer el VIH. En todas las personas con situación desconocida frente al VIH, deben realizarse pruebas de detección del VIH, de acuerdo con las directrices nacionales. Las personas con infección por el VIH y con TB también pueden presentar signos y síntomas de TB extrapulmonar como linfadenopatías, meningitis u otros cuadros clínicos atípicos que justifiquen una evaluación.
- ² "Gravemente enfermo" se define como la presencia de alguno de los siguientes signos de alerta: frecuencia respiratoria >30 por minuto, temperatura >39 °C, frecuencia cardíaca >120 latidos por minuto o incapaz de caminar sin ayuda.
- ³ En el caso de los adultos, los adolescentes y los niños mayores de 5 años, la infección avanzada por el VIH se define como un conteo de linfocitos CD4 <200 células/ml o un evento de estadio 3 o 4 según la OMS en el momento de acudir en busca de atención. Se considera que todos los menores de 5 años tienen una infección avanzada por el VIH.
- ⁴ La LAM-ICL y la PDRm deben realizarse en forma simultánea. Es muy probable que los resultados de la LAM-ICL (duración de la prueba menos de 15 minutos) estén disponibles antes de los resultados de la PDRm; por lo tanto, las decisiones terapéuticas deberían basarse en el resultado de la LAM-ICL, en espera de los resultados de otras pruebas diagnósticas.
- ⁵ Debería iniciarse en los pacientes un esquema de primera línea, de acuerdo con las directrices nacionales, a menos que haya un riesgo muy alto de TB MDR, en cuyo caso debe iniciarse un esquema para TB MDR.
- ⁶ Los resultados negativos de la LAM-ICL no descartan la TB en las personas sintomáticas. Cuando esté disponible se debería analizar el resultado de la PDRm para las decisiones terapéuticas. Véase el algoritmo 1 para la interpretación de los resultados de la PDRm.
- ⁷ Se cuenta con métodos fenotípicos (cultivo y PSF) y moleculares (por ejemplo, LPA, secuenciación de ADN y pruebas con equipamiento de alto rendimiento) para evaluar la farmacorresistencia. Se prefieren los métodos moleculares rápidos (por ejemplo, las pruebas Xpert MTB o Truenat MTB RIF DX).
- ⁸ Los resultados negativos de Xpert y LAM-ICL no descartan la TB en las personas sintomáticas, por lo que se deben realizar otras investigaciones complementarias para TB, como radiografía de tórax, valoraciones clínicas complementarias y la respuesta clínica a un tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro y PDR adicionales o el cultivo. Considerar la posibilidad de iniciar un tratamiento para infecciones bacterianas con antibióticos de actividad antibacteriana de amplio espectro (no deben usarse FO) y para la neumonía por *Pneumocystis*. La respuesta clínica se debería evaluar después de 3 a 5 días de tratamiento.

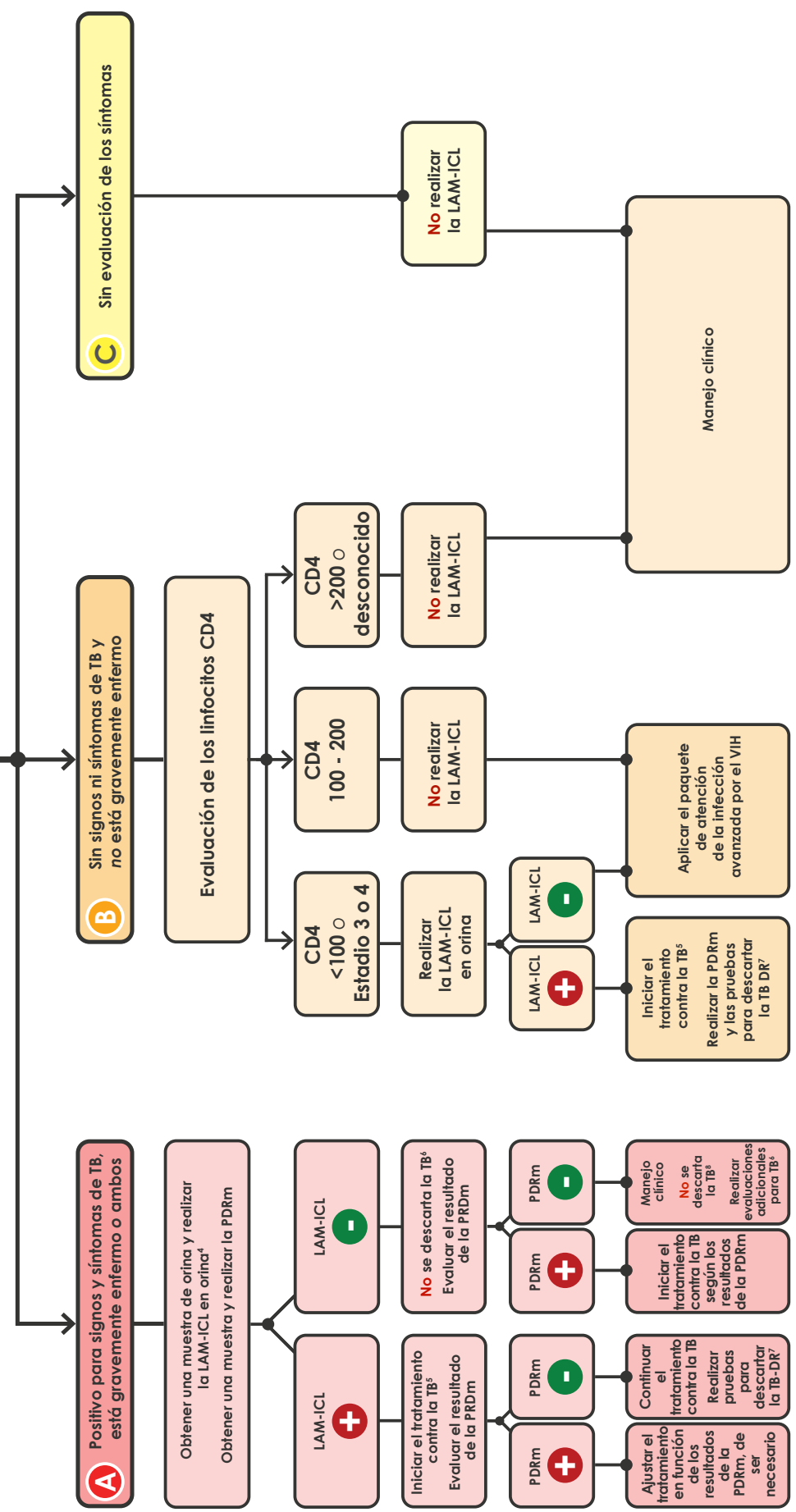
Prueba LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en personas con infección por el VIH atención ambulatoria



2b

Adultos, adolescentes y niños incluidos:
 1. Todos los pacientes recién diagnosticados con infección por el VIH que nunca han recibido TAR.
 2. Los pacientes con infección por el VIH que regresan al servicio de atención después de una interrupción del tratamiento.
 3. Los pacientes con infección por el VIH que reciben un esquema de TAR que está fracasando.
 4. Los pacientes que acuden al consultorio y están enfermos.

Evaluar en el paciente los signos y síntomas de TB, si está gravemente enfermo,² si tiene infección avanzada por el VIH³ y conteo bajo de linfocitos CD4



ADN: ácido desoxirribonucleico; LAM-ICL: prueba de determinación del lipoarabinomano mediante inmunocromatografía de flujo lateral; PDRm: prueba de diagnóstico rápido molecular recomendada por la OMS; PSF: prueba de sensibilidad a los fármacos; RIF: rifampicina; TAR: tratamiento antirretroviral; TB: tuberculosis; TB-DR: TB farmacorresistente; TB-MDR: TB multirresistente; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

¹ En las personas con infección por el VIH se incluyen las personas positivas al VIH o cuya situación frente al VIH se desconoce, pero que presentan evidencia clínica fuerte de infección por el VIH en entornos donde hay una prevalencia alta de esta infección o en los miembros de grupos de riesgo de contraer el VIH. En todas las personas con situación desconocida frente al VIH, deben realizarse pruebas de detección del VIH, de acuerdo con las directrices nacionales. Las personas con infección por el VIH y con TB también pueden presentar signos y síntomas de TB extrapulmonar como linfadenopatías, meningitis u otros cuadros clínicos atípicos que justifican una evaluación.

² "Gravemente enfermo" se define como la presencia de alguno de los siguientes signos de alerta: frecuencia respiratoria >30 por minuto, temperatura >39 °C, frecuencia cardíaca >120 latidos por minuto o incapaz de caminar sin ayuda.

³ En el caso de los adultos, los adolescentes y los niños mayores de 5 años, la infección avanzada por el VIH se define como un conteo de linfocitos CD4 <200 células/ml o un evento de estadio 3 o 4 según la OMS en el momento de acudir en busca de atención. Se considera que todos los menores de 5 años tienen una infección avanzada por el VIH.

⁴ La LAM-ICL y la PDRm deben realizarse en forma simultánea. Es muy probable que los resultados de la LAM-ICL (duración de la prueba menos de 15 minutos) estén disponibles antes de los resultados de la PDRm; por lo tanto, las decisiones terapéuticas deberían basarse en el resultado de la LAM-ICL, en espera de los resultados de otras pruebas diagnósticas.

⁵ Debería iniciarse en los pacientes un esquema de primera línea, de acuerdo con las directrices nacionales, a menos que tengan un riesgo muy alto de TB MDR. En estos pacientes debe iniciarse en un esquema de TB MDR. Los esquemas de tratamiento deberían modificarse, según sea necesario, de acuerdo con los resultados de la PDRm.

⁶ Los resultados negativos de la LAM-ICL no descartan la TB en las personas sintomáticas. Cuando esté disponible se debería analizar el resultado de la PDRm para las decisiones terapéuticas. Véase el algoritmo 1 para la interpretación de los resultados de la PDRm.

⁷ Se cuenta con métodos fenotípicos (cultivo y PSF) y moleculares (por ejemplo, LPA, secuenciación de ADN y pruebas con equipamiento de alto rendimiento) para evaluar la farmacorresistencia. Se prefieren los métodos moleculares rápidos (por ejemplo, las pruebas Xpert MTB o Truenat MTB RIF DX). Los resultados de la PDR deberían interpretarse como se describe en esta figura.

⁸ Los resultados negativos de Xpert y LAM-ICL no descartan la TB en las personas sintomáticas, por lo que se deben realizar otras evaluaciones clínicas complementarias para la TB como radiografía de tórax, valoraciones clínicas complementarias y PDRm adicionales o cultivo. Considerar la posibilidad de iniciar un tratamiento para infecciones bacterianas con antibióticos de actividad antibacteriana de amplio espectro (no deben usarse FO) y para la neumonía por Pneumocystis. La respuesta clínica se debería evaluar después de 3 a 5 días de tratamiento

Ruta de las decisiones en el algoritmo 2. Prueba LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en las personas con infección por el VIH

Consideraciones generales para el algoritmo 2a y el algoritmo 2b

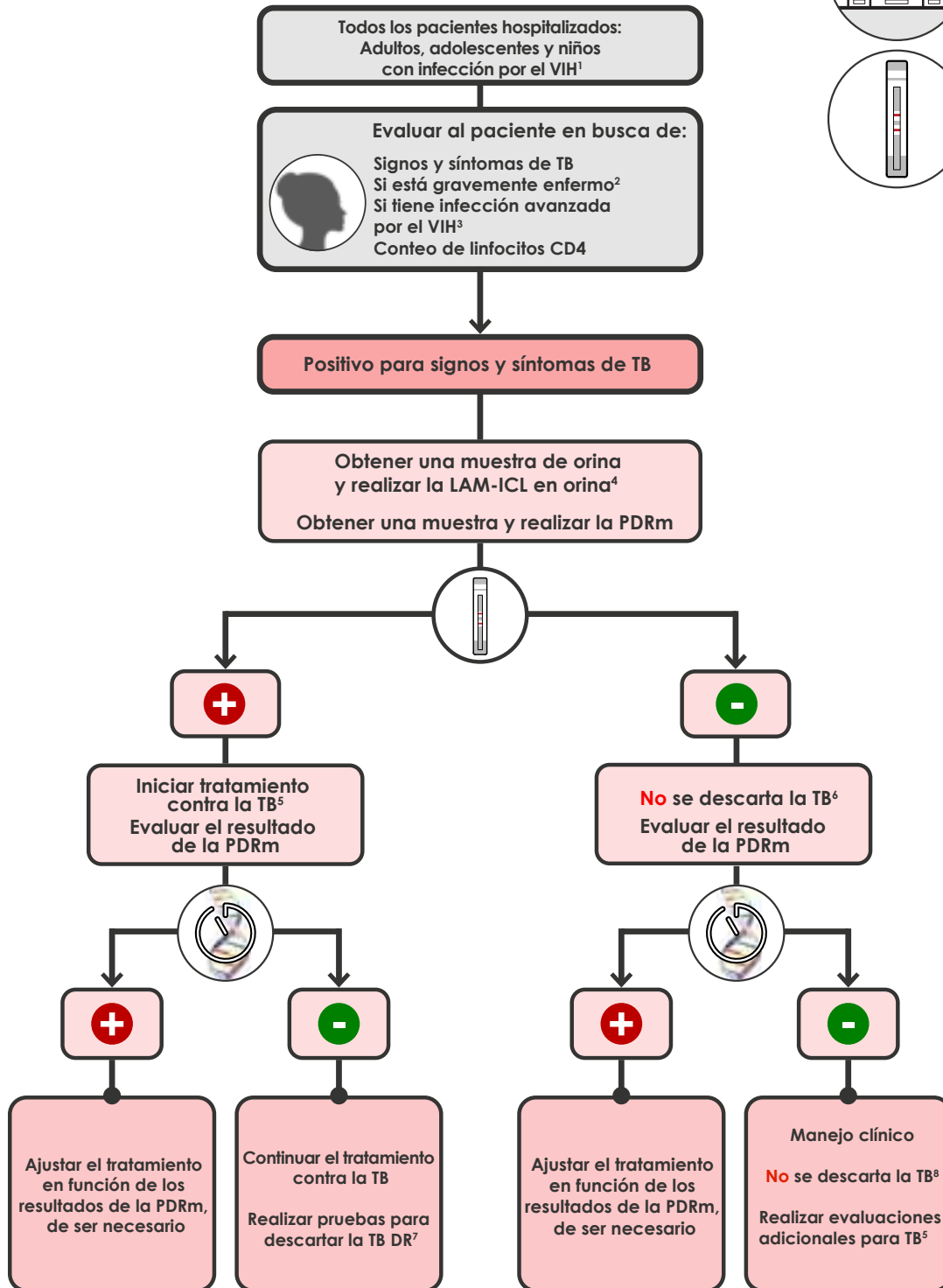
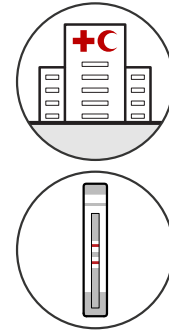
- La LAM-ICL es una prueba que puede ser empleada en el punto de atención del paciente fuera del laboratorio (por ejemplo, al lado de la cama en las centros que atienden personas con infección por el VIH en estado crítico), para un diagnóstico rápido de la TB e inicio oportuno del tratamiento.
- Los algoritmos pueden usarse para las personas evaluadas por TB pulmonar o extrapulmonar.
- Los algoritmos son apropiados para todas las personas con infección por el VIH que satisfacen los requisitos de la prueba, sin tener en cuenta la prevalencia general de la infección por el VIH en el entorno.
- Los algoritmos son apropiados en los entornos tanto de carga alta como baja de TB-MDR. La elección de la prueba molecular puede ser diferente según la carga de TB-MDR.
- Los algoritmos hacen hincapié en la utilización de la LAM-ICL en orina como la prueba diagnóstica complementaria de la PDRm en todas las personas con infección por el VIH con signos y síntomas de TB y en:
 - en pacientes hospitalizados, para adultos, adolescentes y niños positivos al VIH con infección avanzada por el VIH o que están gravemente enfermos, o en personas con infección por el VIH con conteo de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/ml, sin tener en cuenta los signos y síntomas de TB; y
 - en pacientes ambulatorios, para adultos, adolescentes y niños positivos al VIH que están gravemente enfermos o en personas con infección por el VIH con conteo de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/ml, sin tener en cuenta los signos y síntomas de TB.
- La OMS recomienda que no se utilice la LAM-ICL para:
 - ayudar al diagnóstico de la TB activa en adultos, adolescentes y niños positivos al VIH sin síntomas de TB y con conteo de linfocitos CD4 desconocidas o superiores a 100 células/ml en la atención ambulatoria; y
 - ayudar al diagnóstico de la TB en las personas negativas frente al VIH, debido a su sensibilidad y especificidad deficientes en este grupo de personas.
- Todos los pacientes con signos y síntomas de TB pulmonar que pueden producir muestras de esputo deben proporcionar al menos una muestra para PDRm. Esta indicación también incluye a niños y adolescentes con infección por el VIH que puedan proporcionar una muestra de esputo (véase el algoritmo 1).

Ruta de las decisiones en el algoritmo 2a. Prueba LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en las personas con infección por el VIH hospitalizadas

1. Investigar la posibilidad de TB en el paciente hospitalizado, determinar su situación con respecto a la infección por el VIH y evaluar la presencia de signos de alerta de estar gravemente enfermo. En las personas con infección por el VIH que no están gravemente enfermas, considerar la determinación del conteo de linfocitos CD4, con el fin de decidir si reúnen los criterios para recibir la prueba LAM-ICL.
 - a. Las personas evaluadas por TB comprenden adultos, adolescentes y niños positivos al VIH hospitalizados, con signos o síntomas indicativos de TB (pulmonar o extrapulmonar) o con imágenes anormales en la radiografía de tórax indicativas de TB, o los pacientes hospitalizados con infección avanzada por el VIH, que están gravemente enfermos o tienen conteo de linfocitos CD4 inferiores a 200/ml, sin tener en cuenta los signos y síntomas de TB.
 - b. En las personas con infección por el VIH se incluyen las personas positivas al VIH o cuya situación frente al VIH se desconoce, pero que presentan evidencia clínica fuerte de infección por el VIH en entornos donde hay una prevalencia alta de esta infección o en los miembros de grupos de riesgo de contraer el VIH. En todas las personas con situación desconocida frente al VIH, deben realizarse pruebas de detección del VIH, de acuerdo con las directrices nacionales. En todos los adultos con infección por el VIH, sin tener en cuenta el conteo de linfocitos CD4 o el estadio clínico, recomendar el tratamiento antirretroviral (TAR) y considerar el inicio del tratamiento preventivo con cotrimoxazol.
 - c. "Gravemente enfermo" se define como la presencia de alguno de los siguientes signos de alerta: frecuencia respiratoria >30 por minuto, temperatura >39 °C, frecuencia cardíaca >120 latidos por minuto o incapacidad de caminar sin ayuda.
 - d. En el caso de los adultos, los adolescentes y los niños mayores de 5 años, la infección avanzada por el VIH se define como conteo de linfocitos CD4 <200 células/ml o un evento de estadio 3 o 4 según la OMS en el momento de acudir en busca de atención. Se considera que todos los menores de 5 años tienen una infección avanzada por el VIH.
2. En el caso de las personas con infección por el VIH hospitalizadas evaluadas por TB, que son positivas para los signos y síntomas de TB (2a A):
 - a. Obtener una muestra de orina y realizar la LAM-ICL y obtener una muestra para la PDRm. Si la PDRm está disponible en el centro, realizar la prueba de manera simultánea con la LAM-ICL.
 - i. En el caso de personas evaluadas por TB pulmonar, se pueden usar las siguientes muestras para la PDRm: esputo espontáneo (preferido) o inducido, lavado broncoalveolar, lavado o aspirado gástrico, aspirado nasofaríngeo y heces.

2a A

Prueba LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en las personas con infección por el VIH hospitalizadas

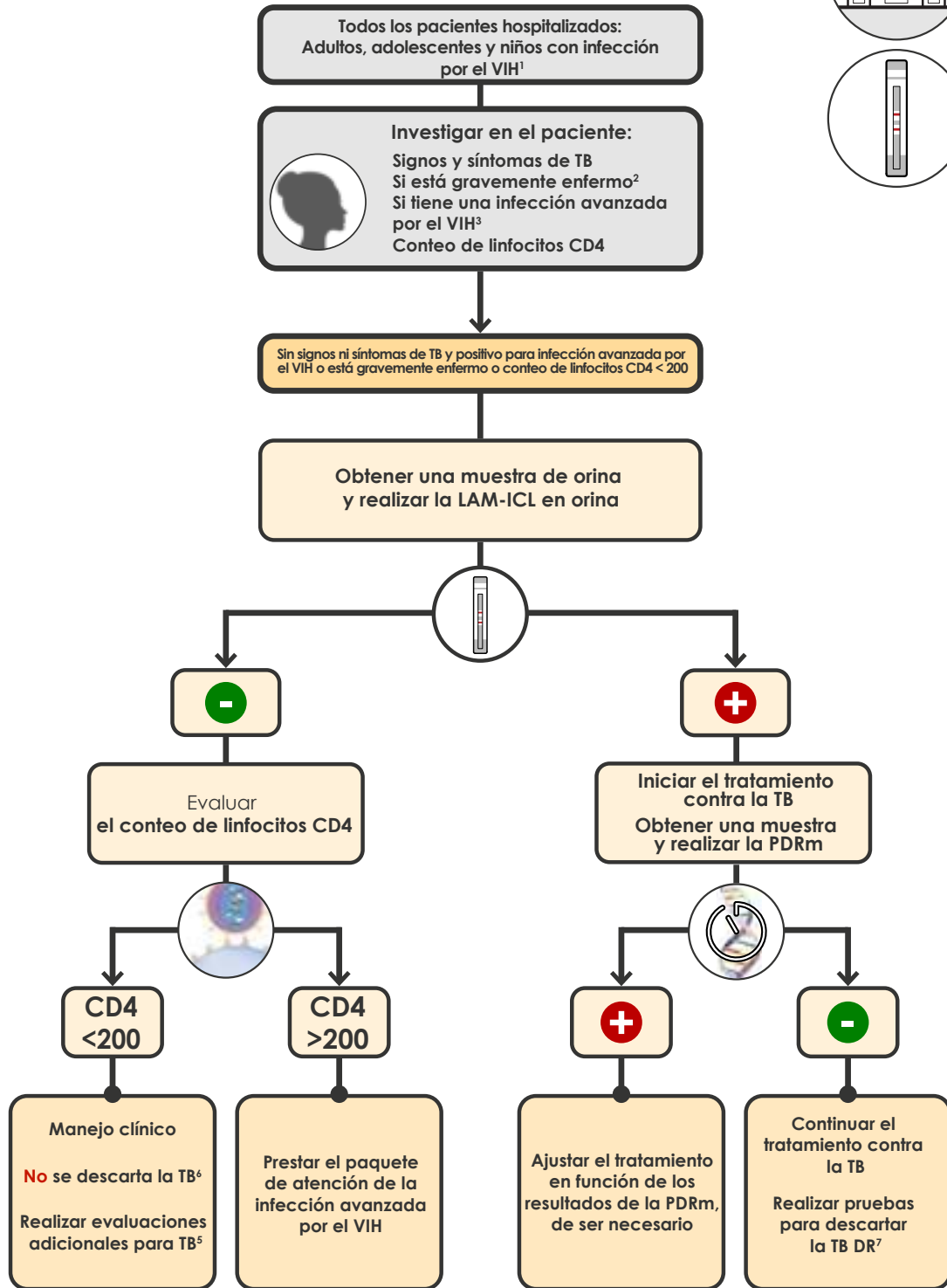
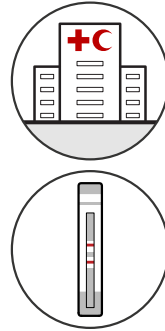


- ii. En el caso de personas evaluadas por TB extrapulmonar, se recomienda la prueba Xpert MTB en muestras de LCR (muestra preferida en la meningitis tuberculosa) y aspirados y biopsias de ganglios linfáticos. Además, se recomienda la Xpert MTB/RIF con muestras de líquido pleural, líquido peritoneal, líquido sinovial, líquido pericárdico u orina como una prueba diagnóstica inicial para la TB extrapulmonar correspondiente. También se puede utilizar una muestra de sangre con la prueba Xpert MTB/RIF en los adultos y los niños positivos al VIH con signos y síntomas de TB diseminada.
- b. Es muy probable que los resultados de la LAM-ICL (duración de la prueba menos de 15 minutos) estén disponibles antes de los resultados de la PDRm y deben interpretarse en el contexto del juicio clínico, la radiografía de tórax (si está al alcance) y todos los resultados bacteriológicos disponibles.
- c. En todos los pacientes que satisfacen los requisitos y tienen un resultado positivo de la LAM-ICL se debe iniciar de inmediato el tratamiento contra la TB, en espera de los resultados de la PDRm. Seguir el algoritmo 1 para interpretar los resultados de la PDRm y modificar el tratamiento según sea necesario. Pueden necesitarse estudios adicionales para evaluar la farmacoresistencia. También se cuenta con métodos fenotípicos (cultivo y PSF) y moleculares (por ejemplo, LPA, secuenciación de ADN y pruebas con equipamiento de alto rendimiento) para evaluar la farmacoresistencia. Se prefieren los métodos moleculares rápidos.
- d. Un resultado negativo de la LAM-ICL no descarta la TB. Evaluar los resultados de la PDRm y seguir el algoritmo 1 para interpretar los resultados y realizar las pruebas de seguimiento.
- e. Tratar para TB a todos los pacientes con un resultado “MTB detectado” en la PDRm (véase el algoritmo 1), sea cual fuere el resultado de la LAM-ICL.
- f. La TB no se descarta cuando ambos resultados, de la PDRm y la LAM-ICL, son negativos (o si no se realiza ninguna PDRm). Evaluar de nuevo al paciente y realizar pruebas adicionales, de acuerdo con las directrices nacionales. Otras investigaciones complementarias para detectar la TB pueden incluir la radiografía de tórax, evaluaciones clínicas adicionales o el cultivo. Realizar evaluaciones clínicas adicionales para la TB, como como iniciar un tratamiento para infecciones bacterianas con antibióticos de actividad antibacteriana de amplio espectro (pero no usar FQ). Considerar el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis*. Evaluar la respuesta clínica después de 3 a 5 días de tratamiento.
- i. Si el cuadro clínico empeora o no mejora después de 3 a 5 días de tratamiento, iniciar otras investigaciones complementarias para detectar la TB y otras enfermedades y, si el paciente está gravemente enfermo con signos de alerta, comenzar el tratamiento de TB presuntiva.
- ii. Si el cuadro clínico mejora, evaluar de nuevo la TB y otras enfermedades relacionadas con el VIH.
 - 1. Tener en cuenta que la mejoría del cuadro clínico puede ocurrir cuando el paciente tiene TB y una infección bacteriana (es decir, la mejoría clínica no descarta necesariamente la TB).
 - 2. Si existe una presunción clínica alta de TB (es decir, historia clínica y exploración física, antecedente de TB que puede reactivarse y radiografía de tórax indicativa de TB), seguir el juicio clínico para decidir si se inicia el tratamiento contra la TB.

- iii. Todos los pacientes deben completar el ciclo de tratamiento de las infecciones bacterianas o por *Pneumocystis*.
3. En el caso de personas con infección por el VIH hospitalizadas que se están evaluando por TB, que no tienen signos ni síntomas de TB, pero tienen una infección avanzada por el VIH o están gravemente enfermas o tienen conteo de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/ml
- 2a B :
- a. Obtener una muestra de orina y realizar la LAM-ICL.
 - b. Si la LAM-ICL es negativa y el conteo de linfocitos CD4 es inferior a 200 células/ml, reevaluar al paciente y realizar pruebas adicionales, de acuerdo con las directrices nacionales (véase el paso 2f).
 - c. Si la LAM-ICL es negativa y el conteo de linfocitos CD4 es superior a 200 células/ml, prestar el paquete de atención de la infección avanzada por el VIH.
 - d. Si la LAM-ICL es positiva, iniciar el tratamiento contra la TB según este resultado y el juicio clínico. Obtener una muestra y realizar una PDR con el fin de evaluar la posibilidad de resistencia a la rifampicina.
 - i. Si el resultado de la PDRm es "MTB detectado", seguir el algoritmo 1 para la interpretación y las recomendaciones de pruebas y tratamiento.
 - ii. Si el resultado de la PDRm es "MTB no detectado", tratar al paciente contra la TB y realizar pruebas adicionales de laboratorio (por ejemplo, cultivo y PSF) con el fin de evaluar la farmacorresistencia.

2a B

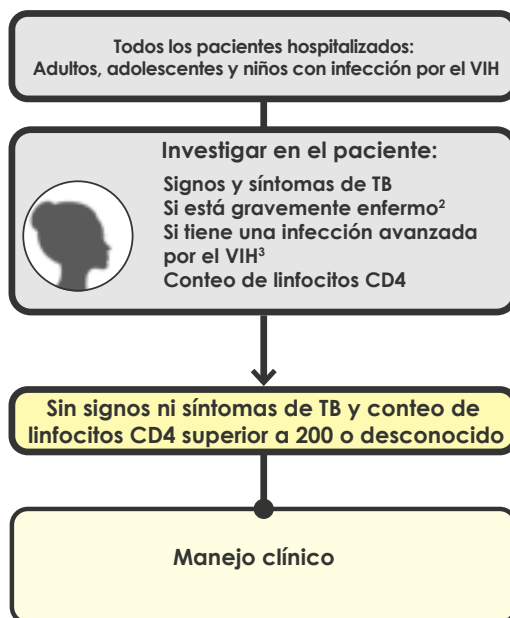
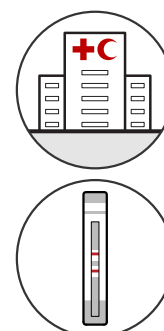
Prueba LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en las personas con infección por el VIH hospitalizadas



4. En el caso de personas con infección por el VIH hospitalizadas, sin signos ni síntomas de TB y cuyo conteo de linfocitos CD4 sea 200 células/mm³ o superior (o se desconozca) **2a** **C**, no realizar la LAM-ICL.



Prueba LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en las personas con infección por el VIH hospitalizadas



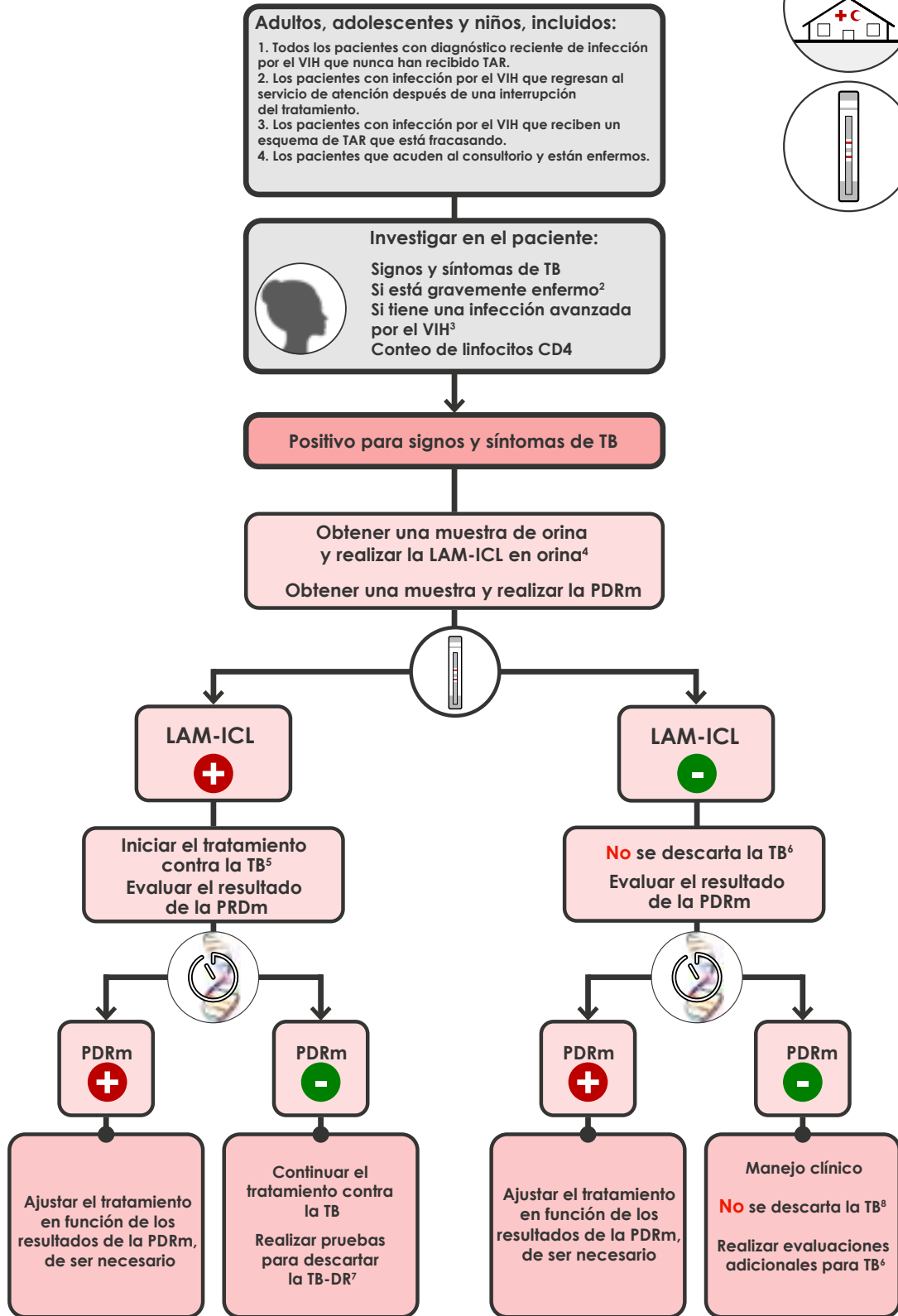
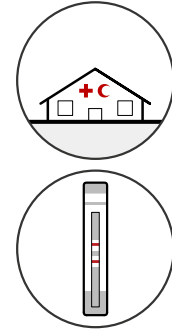
Ruta de las decisiones en el algoritmo 2b. Prueba LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en las personas con infección por el VIH en atención ambulatoria

1. Investigar en el paciente la TB, determinar su situación con respecto a la infección por el VIH y evaluar la presencia de infección avanzada por el VIH y signos de alerta de estar gravemente enfermo. En las personas con infección por el VIH que no están gravemente enfermas, determinar el conteo de linfocitos CD4, con el fin de decidir si reúne los criterios para la LAM-ICL:
 - a. Las personas en quienes se debe investigar la TB comprenden adultos, adolescentes y niños positivos al VIH, incluidos todos los pacientes con diagnóstico reciente de infección por el VIH que nunca han recibido TAR, los pacientes con infección por el VIH que regresan al servicio de atención después de una interrupción del tratamiento, los pacientes con infección por el VIH que reciben un TAR que está fracasando y los pacientes que acuden al consultorio y están enfermos.
 - b. En las personas con infección por el VIH se incluyen las personas positivas al VIH o cuya situación frente al VIH se desconoce, pero que presentan evidencia clínica fuerte de infección por el VIH, en entornos donde hay una prevalencia alta de esta infección o en los miembros de grupos de riesgo de contraer el VIH. En todas las personas con situación desconocida frente al VIH, debe realizarse la prueba de detección del VIH, de acuerdo con las directrices nacionales.

- c. "Gravemente enfermo" se define como la presencia de alguno de los siguientes signos de alerta: frecuencia respiratoria >30 por minuto, temperatura >39 °C, frecuencia cardíaca >120 latidos por minuto o la incapacidad de caminar sin ayuda.
 - d. En el caso de los adultos, los adolescentes y los niños mayores de 5 años, la infección avanzada por el VIH se define como conteo de linfocitos CD4 <200 células/ml o un evento de estadio 3 o 4 según la OMS en el momento de acudir en busca de atención. Se considera que todos los menores de 5 años tienen una infección avanzada por el VIH.
2. En el caso de personas con infección por el VIH evaluadas por TB y que son positivas para signos y síntomas o que están gravemente enfermas, sin tener en cuenta los síntomas de la TB **2b** **A**:
- a. Obtener una muestra de orina y realizar la LAM-ICL y obtener una muestra para la PDRm. Si la prueba PDRm está disponible en el centro, realizarla al mismo tiempo que la LAM-ICL.
 - i. En el caso de las personas evaluadas por TB pulmonar, se pueden usar las siguientes muestras para la PDRm: esputo espontáneo (preferido) o inducido, lavado broncoalveolar, lavado o aspirado gástrico, aspirado nasofaríngeo y heces.
 - ii. En el caso de las personas evaluadas por TB extrapulmonar, se recomienda utilizar la prueba Xpert MTB en las muestras de LCR (muestra preferida en la meningitis tuberculosa) y aspirados y biopsias de ganglios linfáticos. Además, se recomienda la Xpert MTB/RIF con las muestras de líquido pleural, líquido peritoneal, líquido sinovial, líquido pericárdico u orina como una prueba diagnóstica inicial para la TB extrapulmonar correspondiente. También se puede utilizar una muestra de sangre para la prueba Xpert MTB/RIF en adultos y niños positivos al VIH con signos y síntomas de TB diseminada.

2b A

Prueba LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en las personas con infección por el VIH en consultorios y entornos de atención ambulatoria

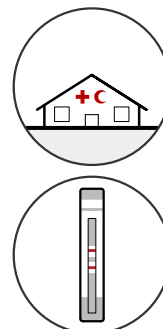


- b. Es muy probable que los resultados de la LAM-ICL (duración de la prueba menos de 15 minutos) estén disponibles antes de los resultados de la PDRm y deben interpretarse en el contexto del juicio clínico, la radiografía de tórax (si está al alcance) y todos los resultados bacteriológicos disponibles.
- c. En todos los pacientes que satisfacen los requisitos de la prueba y tienen un resultado positivo de la LAM-ICL se debe iniciar de inmediato el tratamiento contra la TB, en espera de los resultados de la PDRm. Seguir el algoritmo 1 para interpretar los resultados de la PDRm y modificar el tratamiento según sea necesario. Pueden necesitarse estudios adicionales para evaluar la farmacorresistencia. También se cuenta con métodos fenotípicos (cultivo y PSF) y moleculares (por ejemplo, LPA, secuenciación de ADN y pruebas con equipamiento de alto rendimiento) para evaluar la farmacorresistencia. Se prefieren los métodos moleculares rápidos.
- d. Un resultado negativo de la LAM-ICL no descarta la TB. Evaluar los resultados de la PDRm y seguir el algoritmo 1 para interpretar los resultados y realizar las pruebas de seguimiento.
- e. Brindar tratamiento contra la TB a todos los pacientes con un resultado "MTB detectado" en la PDRm (véase el algoritmo 1), sea cual fuere el resultado de la LAM-ICL.
- f. La TB no se descarta cuando ambos resultados, de la PDRm y de la LAM-ICL, son negativos (o si no se realiza ninguna PDRm). Evaluar de nuevo al paciente y realizar pruebas adicionales, de acuerdo con las directrices nacionales. Otras investigaciones complementarias para detectar la TB pueden incluir la radiografía de tórax, evaluaciones clínicas complementarias o el cultivo. Realizar evaluaciones clínicas adicionales de la TB como iniciar un tratamiento para infecciones bacterianas con antibióticos de actividad antibacteriana de amplio espectro (pero no usar FQ). Considerar el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis*. Evaluar la respuesta clínica después de 3 a 5 días de tratamiento.
 - i. Si el cuadro clínico se empeora o no mejora después de 3 a 5 días de tratamiento, iniciar otras investigaciones complementarias para detectar la TB y otras enfermedades y, si el paciente está gravemente enfermo con signos de alerta, iniciar el tratamiento para TB presuntiva.
 - ii. Si el cuadro clínico mejora, reevaluar la TB y otras enfermedades relacionadas con el VIH.
 - 1. Tener en cuenta que la mejoría del cuadro clínico puede ocurrir cuando el paciente tiene TB y una infección bacteriana (es decir, la mejoría clínica no descarta necesariamente la TB).
 - 2. Si existe una presunción clínica alta de TB (es decir, historia clínica y exploración física, antecedente de TB que puede reactivarse y radiografía de tórax indicativa de TB), seguir el juicio clínico para decidir si se inicia el tratamiento contra la TB.
 - iii. Todos los pacientes deben completar el ciclo de tratamiento de las infecciones bacterianas o por *Pneumocystis*.

3. En el caso de personas con infección por el VIH evaluadas por TB que no tienen signos ni síntomas de TB o que no están gravemente enfermas, determinar el conteo de linfocitos CD4 y si el paciente tiene una infección avanzada por el VIH (2b B).
 - a. Si el conteo de linfocitos CD4 es inferior a 100 células/ml o el paciente presenta un evento de estadio 3 o 4 según la OMS, obtener una muestra de orina y realizar una LAM-ICL.
 - i. Si la LAM-ICL es positiva, iniciar de inmediato el tratamiento contra la TB. Realizar los estudios adicionales para evaluar la farmacorresistencia. Se prefieren los métodos rápidos moleculares (por ejemplo, la prueba Xpert MTB o Truenat MTB RIF DX) (véase el algoritmo 1). También se cuenta con métodos fenotípicos (cultivo y PSF) y moleculares (por ejemplo, LPA, secuenciación de ADN y pruebas con equipamiento de alto rendimiento) para evaluar la farmacorresistencia.
 - ii. Si la LAM-ICL es negativa, prestar el paquete de atención de la infección avanzada por el VIH.
 - b. Si el conteo de linfocitos CD4 es 100-200 células/ml, NO realizar una LAM-ICL; prestar el paquete de atención a la infección avanzada por el VIH.
 - c. Si el conteo de linfocitos CD4 es superior a 200 células/ml o se desconoce, NO realizar una LAM-ICL; manejar clínicamente al paciente.

2b B

Prueba LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en las personas con infección por el VIH en consultorios y entornos de atención ambulatoria



Adultos, adolescentes y niños, incluidos:

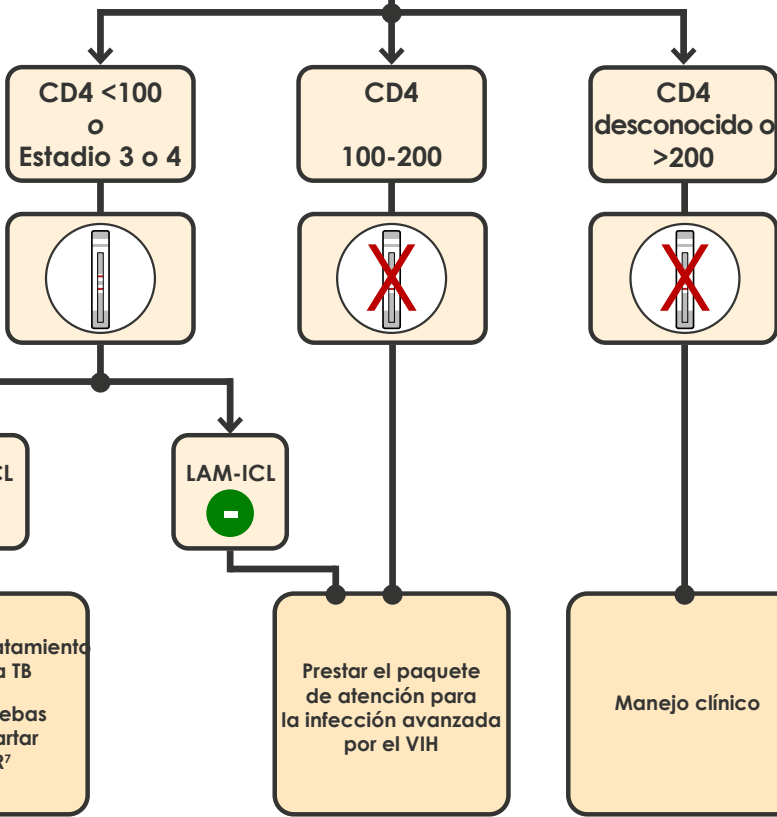
1. Todos los pacientes con diagnóstico reciente de infección por el VIH que nunca han recibido TAR.
2. Los pacientes con infección por el VIH que regresan al servicio de atención después de una interrupción del tratamiento.
3. Los pacientes con infección por el VIH que reciben un esquema de TAR que está fracasando.
4. Los pacientes que acuden al consultorio y están enfermos.

Investigar en el paciente

Signos y síntomas de TB
Si está gravemente enfermo²
Si tiene una infección avanzada por el VIH³
Cuento de linfocitos CD4

Sin signos ni síntomas de TB y no está gravemente enfermo

Evaluación de los linfocitos CD4

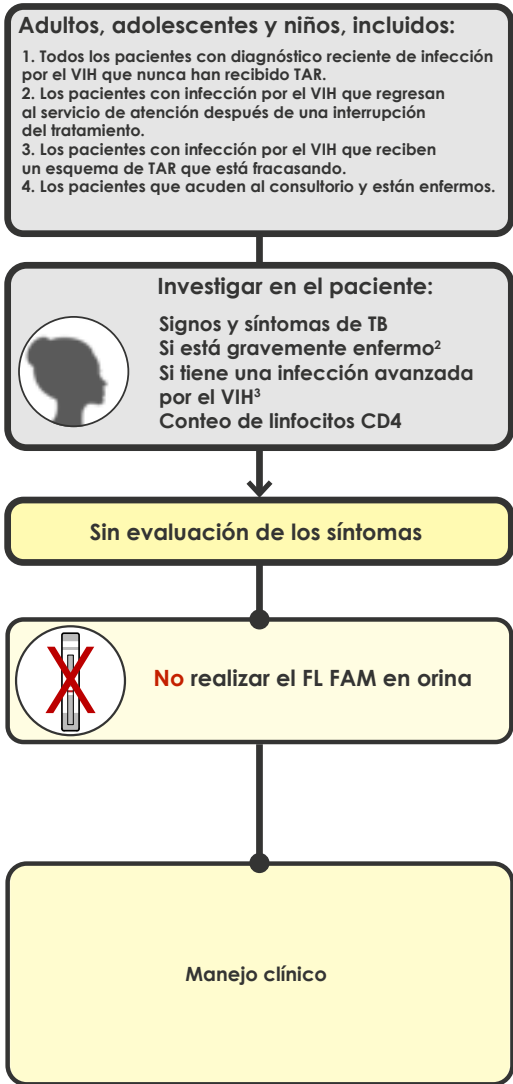
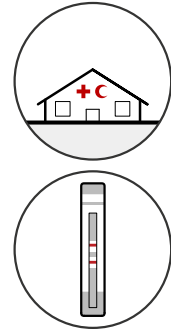


Los siguientes aspectos se deben tener en cuenta cuando se utiliza la LAM-ICL:

- No utilizar la LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en grupos poblacionales diferentes de los descritos en el algoritmo 2a y el algoritmo 2b, ni utilizarla como una prueba de tamizaje de la TB.
- La LAM-ICL está diseñada para ser usada con muestras de orina. No usar otras muestras (por ejemplo, esputo, suero, LCR u otros líquidos y secreciones corporales).
- La LAM-ICL no diferencia entre las diversas especies del género *Mycobacterium*. Sin embargo, en las zonas con prevalencia alta de TB, es probable que la detección del antígeno LAM en una muestra clínica se atribuya al complejo *M. tuberculosis*.
- El hecho de utilizar la LAM-ICL no elimina la necesidad de otras pruebas diagnósticas de la TB como la prueba Xpert MTB, otra PDRm o el cultivo. La precisión diagnóstica de estas pruebas supera la de la LAM-ICL; además, suministran información sobre la sensibilidad a los fármacos. Siempre que sea posible, un resultado positivo de la LAM-ICL debe ser seguido por otras pruebas moleculares como PDRm o pruebas bacteriológicas como el cultivo y la PSF.
- Algunos estudios publicados muestran que la LAM-ICL puede dar un resultado diferente de una PDRm o el cultivo (por ejemplo, LAM-ICL positiva y resultado de PDRm "MTB no detectado"). Esta situación no es inesperada, porque las pruebas tienen sensibilidades diferentes y miden analitos distintos. Las decisiones terapéuticas se deberían fundamentar en el juicio clínico y teniendo en cuenta toda la información disponible.

2b C

Prueba LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de la TB en las personas con infección por el VIH en consultorios y entornos de atención ambulatoria

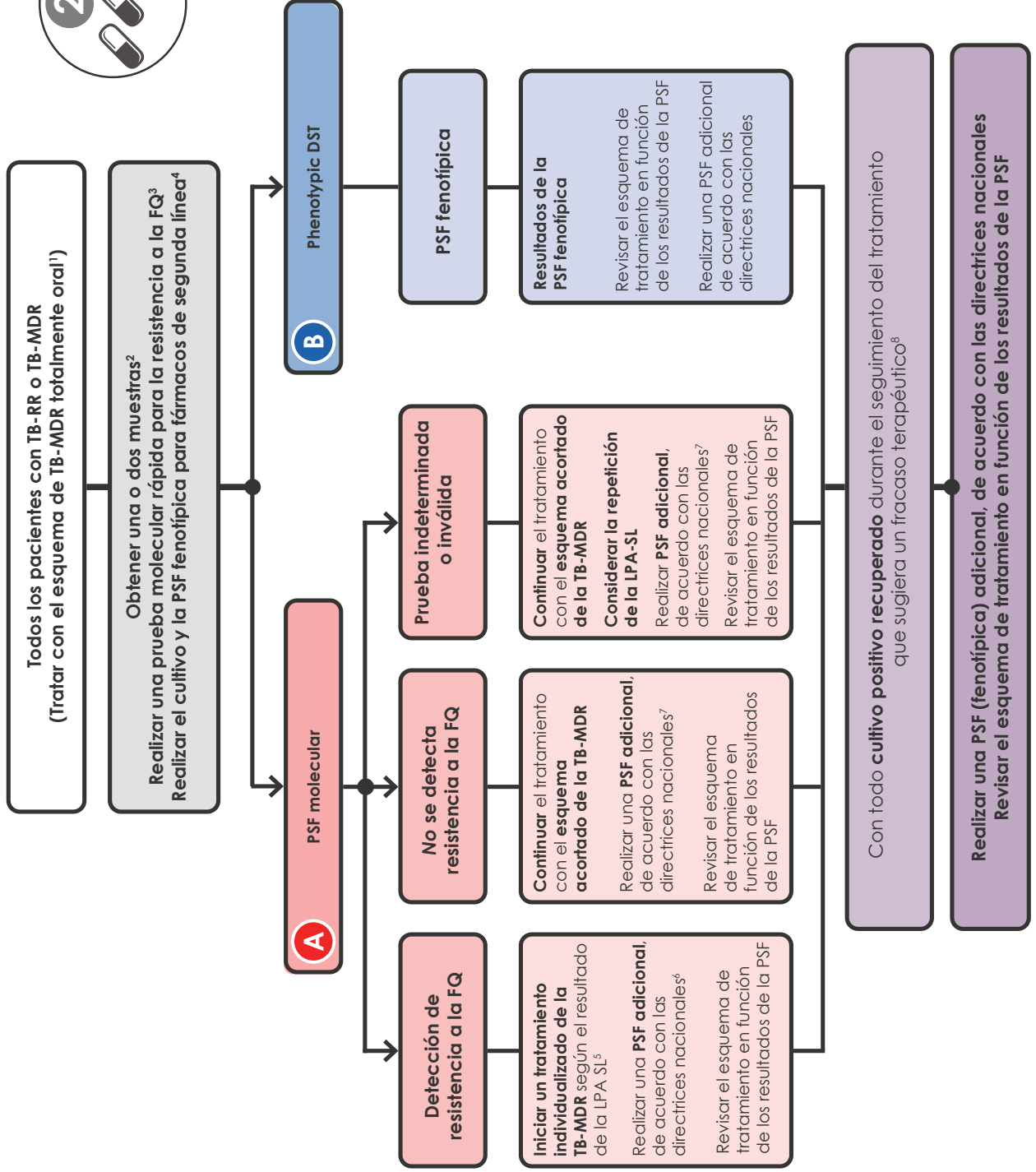
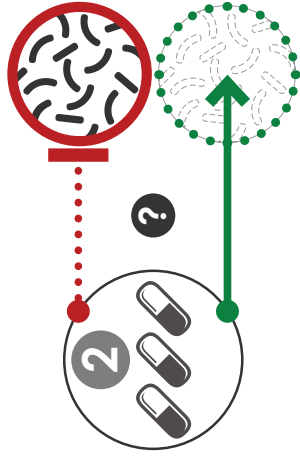


The image features a world map rendered in a dot-matrix style, where the continents are formed by clusters of small white dots. The map is centered on the Atlantic Ocean. The background is a solid green color, overlaid with several large, semi-transparent, overlapping shapes in various shades of green, creating a layered, abstract effect. The text 'Algoritmo 3' is centered over the map in a white, sans-serif font.

Algoritmo 3

PSF para fármacos de segunda línea en pacientes con TB RR o TB MDR

3



El algoritmo 3 permite completar la evaluación de los pacientes con TB-RR o TB-MDR. En sus recomendaciones más recientes (4), la OMS destaca la importancia de realizar PSF antes de comenzar el tratamiento de la TB-MDR con el esquema preferido acordado que contiene bedaquilina y es por vía totalmente oral, sobre todo para los fármacos para los cuales se cuenta con PDRm. En la actualidad, estos medicamentos incluyen la RIF, la INH y las FQ. Además, la OMS subraya la necesidad de ampliar la capacidad de laboratorio para realizar PSF de los fármacos para los cuales existen métodos fenotípicos exactos y reproducibles, como la BDQ, el LZD, la clofazimina (CLF) y el DLM. Como ocurre en toda situación que puede salvar vidas, no se debe impedir el tratamiento de un paciente con TB-DR debido a la falta de resultados completos de la PSF.

BDQ: bedaquilina; CLF: clofazimina; DLM: delamanid; FQ: fluoroquinolona; INH: isoniazida; LPA-SL: prueba con sondas lineales para fármacos de segunda línea; LZD: linezolid; OMS: Organización Mundial de la Salud; PSF: prueba de sensibilidad a los fármacos; PZA: pirazinamida; TB-RR: tuberculosis resistente a la rifampicina; TB: tuberculosis; TB-MDR: tuberculosis multirresistente; TB-MDR/RR: tuberculosis multirresistente o resistente a la rifampicina.

¹ Se debe iniciar sin demora en los pacientes un esquema de TB MDR, de acuerdo con las directrices nacionales y las recomendaciones de la OMS. La opción preferida para los pacientes aptos con TB MDR/RR es un esquema acordado, totalmente oral que contiene bedaquilina, con una duración de 9 a 12 meses.

² Si las pruebas molecular y fenotípica se realizan en el mismo laboratorio, una muestra puede ser suficiente. Si la prueba se realiza en dos laboratorios, deben obtenerse dos muestras y realizar en forma simultánea las pruebas molecular y fenotípica.

³ La OMS recomienda obtener los resultados de las PSF rápidas a las FQ antes de comenzar el tratamiento, aunque esta prueba no debe retrasar el inicio del tratamiento. En la actualidad, la única prueba molecular rápida para la detección de la resistencia a la FQ es la LPA SL. La precisión diagnóstica es equivalente cuando la LPA SL se realiza directamente en el esputo o a partir de aislados de cultivo. En este grupo de pacientes, la LPA SL puede realizarse en muestras de esputo con baciloscopia positiva o negativa, aunque ocurre una tasa más alta de resultados indeterminados con las muestras con baciloscopia negativa.

⁴ La PSF fenotípica debe realizarse con cada uno de los fármacos incluidos en el esquema de tratamiento, para los cuales existen métodos exactos y reproducibles. Se cuenta con métodos fiables de PSF fenotípicas para BDQ, FQ, CLF, INH, PZA, DLM y LZD. El inicio del tratamiento no debe retrasarse en espera de los resultados de la PSF fenotípica.

⁵ Para más detalles con respecto a los esquemas individualizados, véanse las directrices unificadas de la OMS del 2019 sobre el tratamiento de la TB farmacorresistente (3).

⁶ En el caso de TB MDR/RR y resistente a la FQ, se debe obtener una muestra para la PSF fenotípica de fármacos del grupo A y B de la OMS (por ejemplo, PSF para DLM y LZD), si aún no se ha realizado, como se describe en la nota 4.

⁷ En los entornos con una prevalencia general alta de resistencia a las FQ o en los pacientes considerados con riesgo alto de resistencia a las FQ, se debe derivar una muestra para cultivo y PSF fenotípica a las FQ.

⁸ Cuando existe presunción de resistencia a un fármaco específico (por ejemplo, BDQ) y la PSF para estos fármacos no está disponible en el país, los laboratorios necesitarán mecanismos de almacenamiento de los aislamientos clínicos y de envío a un laboratorio supranacional de la OMS para realizar la PSF.

Ruta de las decisiones en el algoritmo 3: PSF para fármacos de segunda línea en pacientes con TB RR o TB MDR

Consideraciones generales

- Un esquema acortado totalmente oral que contiene bedaquilina durante 9 a 12 meses es la opción preferida en los pacientes con TB-MDR/RR que reúnen los criterios (4).
 - El esquema preferido contiene bedaquilina, levofloxacina o moxifloxacina, etionamida, etambutol, isoniazida (dosis alta), pirazinamida y clofazimina (4-6 meses de BDQ-LFX/MFX-ETO-EMB-PZA-INH-CFZ y 5 meses de LFX/MFX-CFZ-PZA-EMB).
 - Los esquemas individualizados más largos, totalmente orales, diseñado usando el agrupamiento prioritario de fármacos de la OMS, todavía pueden utilizarse en los pacientes con TB-RR/MDR que no cumplen los criterios de selección para un esquema acortado totalmente oral que contiene bedaquilina.
 - Como una cuestión prioritaria, los medicamentos inyectables (por ejemplo, AMK) deberían eliminarse de manera gradual de todos los esquemas de tratamiento y reemplazarlos por BDQ. Si la AMK todavía se utiliza en el país, la OMS recomienda que en el caso de pacientes para quienes se considera el esquema acortado de la TB-MDR que contiene AMK, es necesario demostrar la sensibilidad a la FQ y la AMK (por ejemplo, no detectar ninguna mutación en la LPA-SL) antes de iniciar el esquema acortado contra la TB-MDR que contiene AMK (véase el algoritmo 3 de los algoritmos diagnósticos modelo recomendados por la GLI [29]).
- En las directrices de la OMS se subraya la importancia de realizar PSF antes del tratamiento, sobre todo de los fármacos para los cuales existen PDRm disponibles.
 - Existen pruebas moleculares rápidas aprobadas por la OMS para RIF, INH y FQ. Las pruebas genéticas, incluida la secuenciación del genoma completo, están en vía de desarrollo para algunos otros fármacos incluidos en los esquemas de la TB MDR.
 - Se cuenta con PSF fenotípicas de fiables para RIF, INH, FQ, PZA, BDQ, CFZ, LZD, AMK y DLM. Los algoritmos de pruebas basados en el cultivo y la PSF fenotípica se describen en el marco normativo de la OMS (30) y el manual técnico (5) correspondientes.
 - No se cuenta con ningún método fenotípico de PSF fiable para EMB, etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona, imipenem-cilastatina/meropenem y PZA; en consecuencia, los resultados no deberían usarse en la toma de decisiones clínicas.
 - Si en el país no se cuenta con una PSF fenotípica a los fármacos de segunda línea, las muestras o los aislamientos clínicos se pueden enviar a un laboratorio exterior para realizar la prueba (por ejemplo, un laboratorio supranacional de referencia de la OMS).
 - En la actualidad, la disponibilidad de PSF para BDQ y LZD es limitada en muchos entornos y es probable que los niveles de resistencia sean muy bajos. Por consiguiente, en este momento, la realización de PSF para BDQ y LZD no es esencial antes de utilizar estos medicamentos; sin embargo, se recomienda firmemente a los programas nacionales de TB que comiencen a aumentar la capacidad de vigilancia de la farmacoresistencia a estos fármacos. Si durante un tratamiento existe presunción de resistencia y no se cuenta con la PSF, se deberían conservar las cepas y derivarlas a un laboratorio supranacional de referencia para realizar otras pruebas.
 - No retrasar el inicio del tratamiento en espera de los resultados de la PSF.

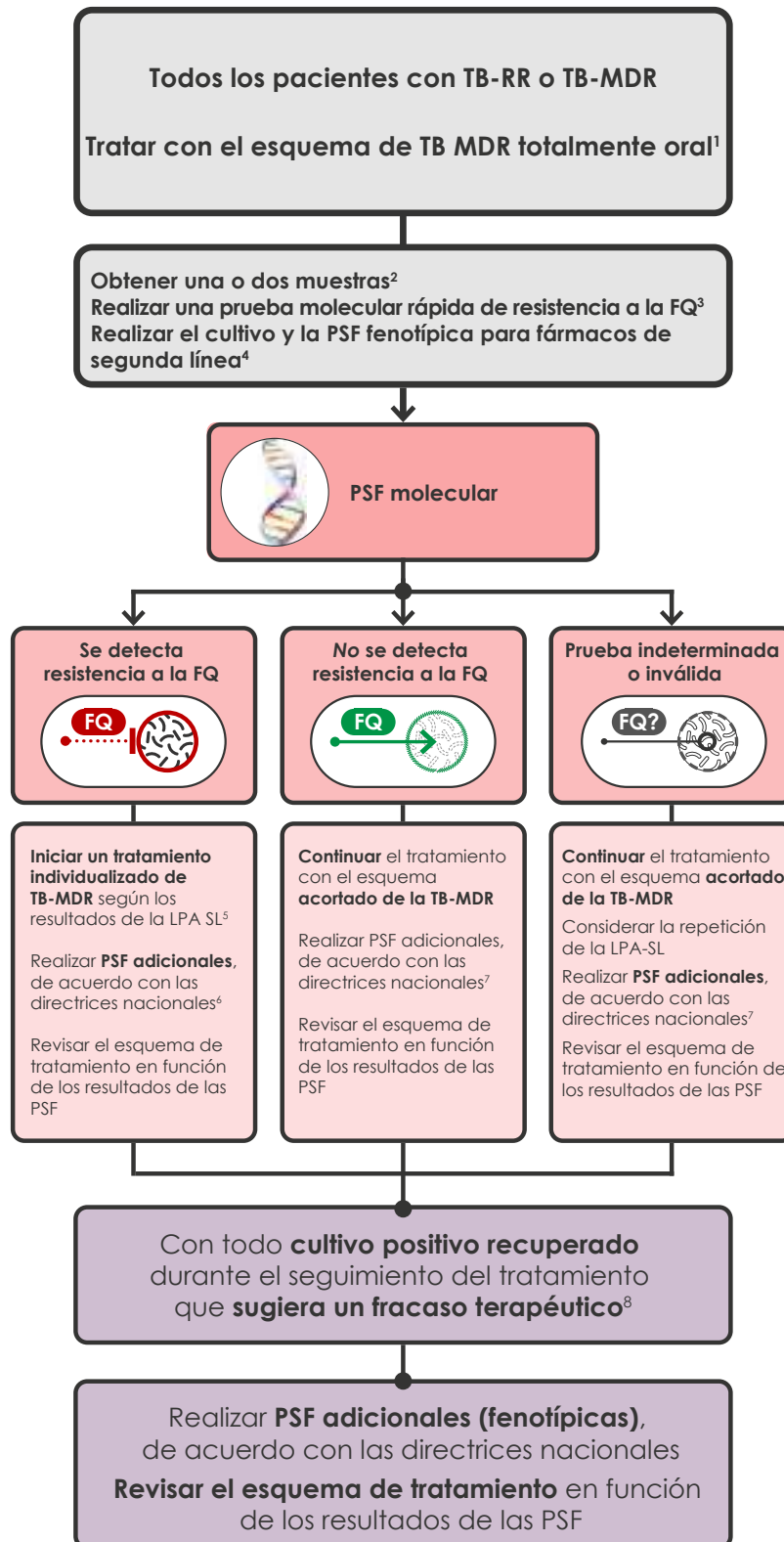
- En la actualidad, la LPA SL es la única prueba molecular rápida aprobada por la OMS para la detección de resistencia a la FQ.
 - La precisión diagnóstica es equivalente cuando la LPA SL se realiza directamente en el esputo o a partir de aislamientos obtenidos en cultivo. Puede usarse la LPA SL en las muestras con baciloscopia positiva o baciloscopia negativa, aunque ocurre una tasa más alta de resultados indeterminados con las muestras con baciloscopia negativa.
 - Solo se recomienda utilizar la LPA SL con las muestras de esputo o los aislamientos del complejo M. tuberculosis. Las pruebas de laboratorio con otros tipos de muestras se deben basar en el cultivo y la PSF fenotípica.
 - La utilización de la LPA SL es apropiada a nivel del laboratorio central o el laboratorio nacional de referencia. También puede utilizarse a nivel regional, cuando se cuenta con la infraestructura, los recursos humanos y los sistemas de garantía de la calidad adecuados. La introducción de la LPA SL depende de la disponibilidad de un sistema fiable de transporte de muestras y un mecanismo eficiente de comunicación de los resultados.
 - La utilización de la LPA SL para detectar la resistencia a la FQ no elimina la necesidad de realizar PSF convencionales basadas en el cultivo, que serán necesarias para determinar la resistencia a otros fármacos contra la TB y vigilar la aparición de nuevas farmacorresistencias.

Ruta de las decisiones en el algoritmo 3

1. Iniciar sin demora en el paciente un esquema para TB-MDR, de acuerdo con las directrices nacionales y las recomendaciones de la OMS más recientes sobre el uso de esquemas de tratamiento acortados totalmente orales que contienen BDQ, con una duración de 9 a 12 meses (3,4).
2. Si las pruebas molecular y fenotípica se realizan en el mismo laboratorio, puede ser suficiente obtener una sola muestra. Si las pruebas se realizan en dos laboratorios, se pueden obtener dos muestras y realizar las pruebas molecular y fenotípica de manera simultánea. De ser necesario, transportar las muestras de esputo o los aislamientos clínicos al laboratorio de pruebas apropiado.
3. Realizar la LPA-SL con el fin de detectar mutaciones asociadas con la resistencia a la FQ.
4. Si la LPA-SL detecta una o varias mutaciones asociadas con la resistencia a la FQ (3) (A):
 - a. Iniciar en los pacientes con TB MDR/RR y con resistencia a las FQ un esquema individualizado más largo, diseñado usando el agrupamiento prioritario de fármacos de la OMS recomendado en el 2018.
 - b. Obtener una muestra y enviarla para PSF fenotípica a los fármacos del grupo A, B y C de la OMS (por ejemplo, PSF para DLM y LZD), si aún no se ha realizado la PSF como se describe en el paso 6. También se pueden realizar pruebas moleculares (por ejemplo, LPA PL para ETO).

3 A

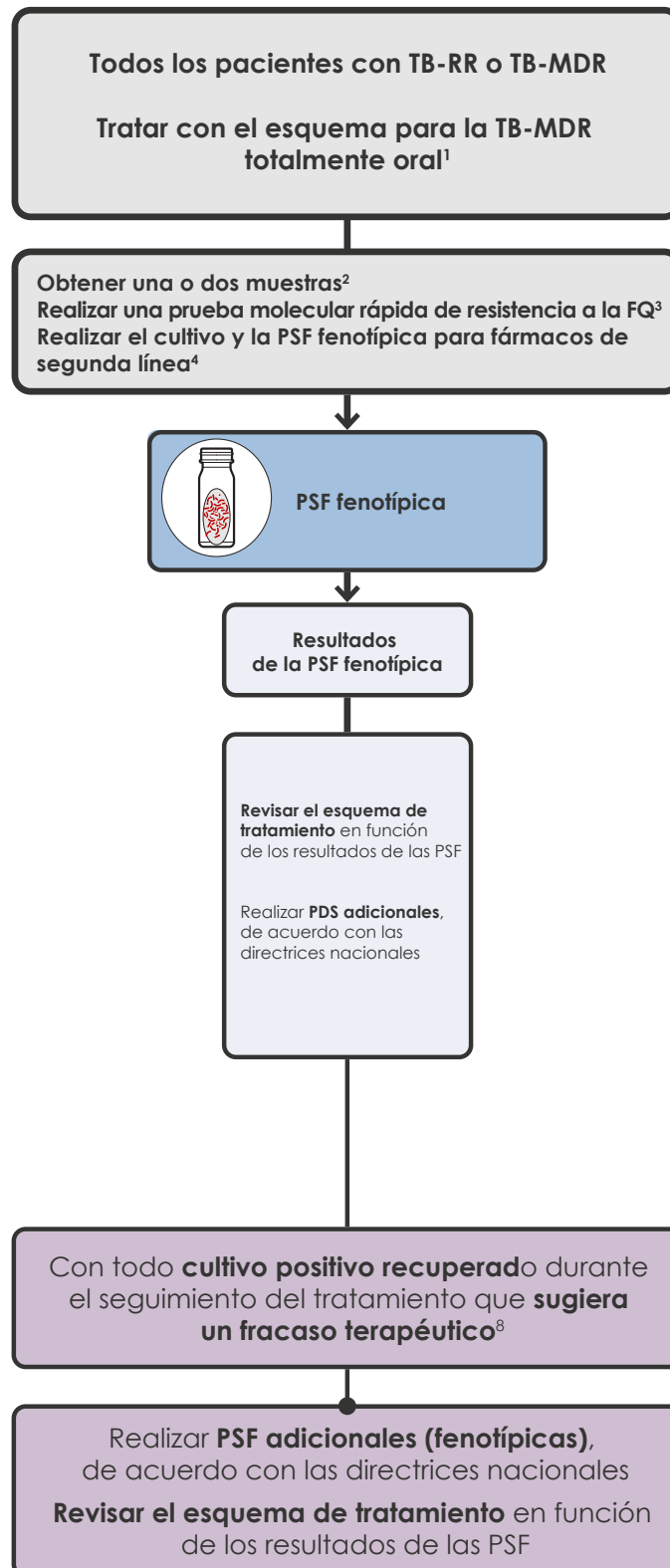
PSF para fármacos de segunda línea en pacientes con TB-RR o TB-MDR



5. Si la LPA SL es negativo para mutaciones asociadas con la resistencia a las FQ 3 A:
 - a. Continuar en los pacientes el esquema de TB-MDR acortado, totalmente oral que contiene BDQ, en espera de los resultados de la PSF fenotípica (paso 6).
 - b. En entornos con una prevalencia general alta de resistencia a las FQ o en los pacientes considerados con riesgo alto de resistencia, enviar una muestra para cultivo y PSF fenotípica a las FQ, porque la sensibilidad de la LPA SL para detectar mutaciones asociadas con la resistencia a la FQ es alrededor de 86%. La PSF fenotípica debe incluir el examen de la resistencia a las FQ utilizadas en el país. Modificar el esquema según sea necesario, en función de los resultados de la PSF fenotípica.
6. Realizar el cultivo y la PSF fenotípica de cada uno de los fármacos incluidos en el esquema de tratamiento, para los cuales haya métodos exactos y reproducibles (3) (B). En el caso de los esquemas preferidos, hay métodos fiables de PSF para BDQ, FQ, CFZ, PZA e INH.

3 B

PSF para fármacos de segunda línea para pacientes con TB-RR o TB-MDR



- a. Si el aislamiento es sensible a todos los fármacos, continuar el esquema preferido de TB-MDR.
 - b. Si se detecta resistencia a algún fármaco, iniciar en el paciente un esquema individualizado de TB-MDR más largo, diseñado usando el agrupamiento prioritario de fármacos de la OMS recomendado en el 2018.
7. Para todos los pacientes, asegurarse de que el seguimiento del tratamiento incluye la obtención de muestras para el cultivo, según se describe en las directrices unificadas de la OMS (3). Con todo cultivo positivo que sugiera un fracaso terapéutico se debe realizar la PSF fenotípica. Modificar el esquema según sea necesario, en función de los resultados de la PSF.
- a. La OMS recomienda dar seguimiento a todos los pacientes tratados con un esquema de TB MDR con el fin de observar la respuesta al tratamiento mediante cultivos y baciloscopias de esputo. Es aconsejable repetir el cultivo de esputo con intervalos mensuales.
 - b. Aunque el riesgo de un fracaso terapéutico aumenta con cada mes adicional sin conversión bacteriológica, no se ha definido un umbral específico que pueda servir de marcador fiable de un esquema que fracasa. La elección del umbral dependerá del deseo del médico de reducir al mínimo el riesgo de un fracaso y, en especial, limitar el riesgo de prolongar un esquema que está fracasando.

Consideraciones para la utilización de la LPA-SL

Las LPA-SL son análisis de ADN en tiras, aprobados por la OMS, que determinan el tipo de farmacoresistencia del complejo *M. tuberculosis* según el patrón de fijación de los amplicones (productos de amplificación del ADN) a sondas que se dirigen a las mutaciones más frecuentes que confieren resistencia a los principales fármacos de segunda línea (FQ y AMK) y a sondas que se unen a la secuencia de ADN de tipo salvaje correspondiente (9,10). Las mutaciones se detectan mediante la fijación a las sondas específicas para las mutaciones que ocurren con más frecuencia (sondas MUT) o se infieren ante la ausencia de hibridación (es decir, de fijación) de los amplicones a las sondas de tipo salvaje correspondientes.

Según la región específica del genoma que investiga la sonda de la LPA-SL, la OMS ya sea, recomienda o sugiere como óptima, una o varias medidas diagnósticas consecutivas, en función del fármaco específico en cuestión, para orientar mejor el esquema de tratamiento. Cuando se utiliza la secuenciación para detectar la mutación específica, se pueden encontrar orientaciones para interpretar las mutaciones individuales en la guía técnica de la OMS y FIND sobre el uso de tecnologías de secuenciación de nueva generación (31). Por ejemplo, si se detectan mutaciones asociadas con la concentración inhibitoria mínima (CIM) de MFX por encima de la concentración crítica, pero por debajo del valor crítico clínico de resistencia (es decir, mutaciones asociadas con un aumento de la CIM de bajo nivel), es probable que dosis altas de MFX (hasta 800 mg diarios en adultos) sean eficaces. Si se detectan mutaciones asociadas con aumentos de la CIM de MFX por encima del valor crítico clínico de resistencia (es decir, mutaciones asociadas con un aumento de la CIM de nivel alto), es poco probable que el fármaco sea efectivo (32).

Cuando se utilizan para examinar directamente muestras de esputo de pacientes con TB RR o TB MDR, las LPA-SL detectarán 86% de los pacientes con resistencia a la FQ y rara vez darán un resultado positivo en pacientes sin resistencia, según se describe en la orientación normativa de la OMS del 2016 (10). Por lo tanto, la OMS recomienda que se tomen las decisiones terapéuticas a partir de los resultados de la LPA SL, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- A pesar de la especificidad y la sensibilidad adecuadas de la LPA SL para detectar la resistencia a la FQ (sensibilidad combinada de 86% y especificidad combinada de 99%) comparado con la PSF fenotípica, en algunas situaciones puede necesitarse el cultivo y la PSF fenotípica con el fin de excluir totalmente la resistencia a fármacos individuales de la clase de las FQ y también a otros fármacos de segunda línea. En concreto, se puede necesitar la PSF fenotípica en los entornos con una probabilidad preanálisis alta de resistencia a las FQ, para excluir la resistencia, cuando la LPA-SL no detecta mutaciones asociadas con resistencia.
- La LPAñSL detecta mutaciones que confieren resistencia que están fuertemente correlacionadas con la resistencia fenotípica a la ofloxacina, la gatifloxacina, la LFX y la MFX.
 - Si se detectan mutaciones asociadas con un aumento de la CIM de nivel bajo (por ejemplo, se evidencian sondas MUT1, MUT2 o MUT3A en la región *gyrA* o sondas MUT1 o MUT2 en la región *gyrB*), la OMS recomienda realizar la PSF fenotípica para MFX con el fin de excluir la resistencia en el valor crítico clínico.
 - Si se infieren mutaciones asociadas con un aumento de la CIM de nivel bajo por la ausencia de fijación de los amplicones a las sondas de tipo salvaje en las regiones *gyrA* o *gyrB* (es decir, no se evidencian las sondas de tipo salvaje), la OMS recomienda realizar la PSF fenotípica para MFX con el fin de excluir la resistencia en el valor crítico clínico. Las medidas de seguimiento opcionales pueden ser la secuenciación de *gyrA* o *gyrB* para detectar la mutación específica o las mutaciones silenciosas (asociadas con falsa resistencia) y la PSF fenotípica para MFX (o LFX, o ambas) en la concentración crítica.
- Con fines de registro y notificación los resultados de la LPA-SL “se detecta resistencia” y “se infiere resistencia” se deben considerar como resistentes.

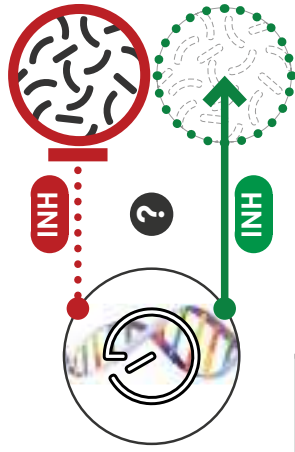
3.1.4 Algoritmo 4: PDRm como prueba inicial para detectar la TB rH en pacientes con TB sensible a la RIF

El algoritmo 4 permite completar la evaluación de los pacientes con TB sensible a la RIF (por ejemplo, personas con un resultado “MTB detectado, no se detecta resistencia a la RIF” de PDRm) con el fin de determinar si el paciente tiene una TB-rH. En todos los pacientes con TB sensible a la RIF se debe iniciar un esquema de primera línea apropiado, de acuerdo con las directrices nacionales, en espera de los resultados de pruebas posteriores. El éxito del tratamiento de la TB-rH, la eficacia de la prevención de su propagación y el desarrollo de resistencia a otros fármacos como la RIF depende de la detección rápida de los pacientes con TB-rH y el inicio de esquemas de tratamiento efectivo. Comparados con los pacientes con TB farmacosenible, los pacientes con TB-rH tratados con el esquema recomendado para la TB farmacosenible tienen un riesgo mucho mayor de fracaso terapéutico (11% frente a 2%), recaída (10% frente a 5%) y aparición de farmacoresistencia adicional (8% frente a 1%). Este algoritmo incorpora las pruebas necesarias para lograr la efectividad del esquema recomendado para el tratamiento de la TB-rH (RIF, EMB, PZA y LFX durante 6 meses) (33).

The background is a vibrant green with several large, overlapping, semi-transparent circular shapes in various shades of green. A world map is rendered in the center using a halftone or dot-matrix style, where the density of white dots represents the landmasses. The text 'Algoritmo 4' is centered over the map in a clean, white, sans-serif font.

Algoritmo 4

4 *PDRm recomendada por la OMS como prueba inicial para detectar la TB rH en pacientes con TB sensible a la RIF*



Todos los pacientes con MTB detectado, resistencia a la rifampicina no detectada¹ (Tratar con esquema de primera línea, de acuerdo con las directrices nacionales)

Obtener una muestra de esputo y realizar la PSF (de preferencia la PSF molecular para INH²)

A No se detecta resistencia a la INH

Continuar el tratamiento con el esquema de primera línea
 Realizar una **PSF adicional**, de acuerdo con las directrices nacionales
 Con todo cultivo positivo recuperado durante el seguimiento del tratamiento que sugiera un fracaso terapéutico se deberían realizar PSF
 Revisar el tratamiento en función de los resultados de las PSF

B Se detecta resistencia de nivel bajo a la INH

Tratar con un **esquema de TB rH³**
 Considerar la inclusión de **isoniacida en dosis altas** en el esquema de TB rH si se detecta resistencia de bajo nivel

Derivar una **muestra para realizar PSF molecular para FQ⁴**

Se detecta resistencia a la FQ

Iniciar un tratamiento individualizado de la TB rH⁶
 Realizar **PSF para PZA⁷**
 Realizar **PSF adicional fenotípica y molecular** de acuerdo con las directrices nacionales
 Durante el seguimiento del tratamiento, toda muestra positiva recuperada que sugiera un fracaso terapéutico debería someterse a PSF
 Revisar el tratamiento en función de los resultados de la PSF

No se detecta resistencia a la FQ

Continuar el tratamiento de la TB rH
 En los **pacientes considerados de riesgo alto de resistencia a la FQ**, derivar una **muestra para cultivo y PSF fenotípica⁸**
 Durante el seguimiento del tratamiento, toda muestra positiva recuperada que sugiera un fracaso terapéutico debería someterse a PSF

C Se detecta resistencia de nivel alto a la INH

Resultado indeterminado, ningún resultado, error o prueba inválida

Continuar el tratamiento de la TB rH
 Considerar la **repetición de la LPA SL** en una muestra fresca o realizar la LPA SL a partir del cultivo
 Realizar **PSF adicional fenotípica y molecular** de acuerdo con las directrices nacionales
 Durante el seguimiento del tratamiento, toda muestra positiva recuperada que sugiera un fracaso terapéutico debería someterse a PSF
 Revisar el tratamiento en función los resultados de la PSF

EMB: etambutol; FQ: fluoroquinolona; HREZ: isoniácida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z); INH: isoniácida; LFX: levofloxacina; LPA PL: prueba con sondas lineales para fármacos de primera línea; LPA SL: prueba con sondas lineales para fármacos de segunda línea; MTB: Mycobacterium tuberculosis; PDRm: prueba molecular de diagnóstico rápido (recomendada por la OMS); PSF: prueba de sensibilidad a los fármacos; PZA: pirazinamida; REZ: rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z); RIF: rifampicina; TB: tuberculosis; TB rH: TB resistente a la isoniácida y sensible a la rifampicina.

¹ En todos los pacientes con MTB detectado y resistencia a la RIF no detectada se debería iniciar un esquema de primera línea, de acuerdo con las directrices nacionales.

² Los pacientes con un riesgo alto de tener TB rH deben ser prioritarios para la prueba molecular de resistencia a la INH. En los pacientes con un riesgo alto de tener TB rH se incluyen los pacientes anteriormente tratados como los que se habían perdido durante el seguimiento, las recaídas y los fracasos terapéuticos; los contactos de casos de TB rH; y otros grupos de riesgo de TB rH reconocidos en el país (por ejemplo, las poblaciones con alta prevalencia de TB rH). Se prefiere una PSF molecular (por ejemplo, LPA PL).

³ En estos pacientes se debería iniciar un esquema de TB rH, de acuerdo con las directrices nacionales. El esquema preferido es el esquema de 6 meses con RIF EMB PZA LFX (6 REZ LFX) después de confirmar la resistencia a la INH, siempre y cuando se haya descartado de manera fiable la resistencia a la RIF. Se puede incluir la INH en el esquema con el fin de permitir el uso de comprimidos de dosis fijas combinadas de HREZ. El uso de dosis altas de INH (hasta 15 mg/kg) puede ser útil en los pacientes cuyo aislamiento muestra resistencia de bajo nivel a la INH (por ejemplo aislamientos con mutaciones solo en la región del promotor del inhA).

⁴ Se debe derivar una muestra de cada paciente con TB rH para realizar PSF molecular para FQ. En la actualidad, la LPA SL es la única prueba molecular rápida aprobada por la OMS para detectar la resistencia a las FQ.

⁵ A pesar de la buena sensibilidad de la LPA SL (>85%) en la detección de la resistencia a la FQ, pueden necesitarse el cultivo y la PSF fenotípica en los pacientes con una probabilidad preanálisis alta de resistencia a la FQ (por ejemplo, en entornos con una prevalencia general alta de resistencia a las FQ o factores de riesgo del paciente) con el fin de excluir la resistencia, cuando la LPA SL no detecta mutaciones asociadas con la resistencia.

⁶ Los pacientes con TB rH resistente a la FQ se pueden tratar con un esquema de 6 meses de (INH) RIF EMB PZA o un esquema individualizado de la TB rH.

⁷ En todos los pacientes con TB rH y resistencia simultánea a la FQ, se aconseja realizar la PSF fenotípica o molecular para PZA, si hay en el país una PSF fiable para PZA. Cuando se confirma la resistencia a la PZA, puede ser necesario diseñar el esquema de tratamiento apropiado para cada caso, sobre todo si se detecta resistencia tanto a la FQ como a la PZA.

Ruta de las decisiones en el algoritmo 4: PDRm recomendada por la OMS como la prueba inicial para detectar la TB rH en pacientes con TB sensible a la RIF

Consideraciones generales

- El punto de partida de este algoritmo es un paciente en quien se ha demostrado una TB sensible a la RIF, mediante la PSF, ya sea molecular (por ejemplo, Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra o Truenat) o fenotípica. Es primordial descartar la resistencia a la RIF con el fin de evitar que surja resistencia a la LFX durante el tratamiento de la TB-rH.
- Lo ideal es someter una muestra de cada paciente con TB sensible a la RIF a la PSF molecular (de preferencia) o la PSF fenotípica para INH.
 - Para el análisis molecular de resistencia a la INH se debe dar prioridad a los pacientes que corren un riesgo alto de TB-rH.
 - Entre los factores de riesgo de TB rH están el hecho de ser contacto de un paciente con TB-rH conocida y una prevalencia alta de TB-rH en el entorno.
 - Cerca de tres cuartos de los casos de TB-rH corresponderán a personas que no han recibido un tratamiento anterior con INH y en muchos pacientes no habrá información de disponible de contacto.
 - En los pacientes con riesgo bajo de tener TB-rH se puede examinar la resistencia a la INH o se pueden tratar con un esquema corriente completo para TB farmacosensible.
 - Si el tratamiento se administra sin PSF (es decir, tratamiento de primera línea empírico), todo cultivo positivo que se recupere durante el seguimiento del tratamiento que sugiera un fracaso terapéutico se debe someter a PSF para INH y RIF.
- En el caso de pacientes con TB-rH, evaluar la resistencia a la LFX. Si se detecta resistencia a la LFX en un paciente con TB-rH, se debe eliminar la LFX del esquema y tratar al paciente con RIF, EMB y PZA durante 6 meses.
- En el caso de pacientes con TB-rH con resistencia simultánea a la FQ, se aconseja realizar la PSF fenotípica o molecular para PZA, si existe en el país una PSF fiable para PZA.
- El uso de la LPA-PL para detectar la resistencia a la INH no elimina la necesidad de la PSF convencional basada en el cultivo, que será necesaria con el fin de determinar la resistencia a otros fármacos contra la TB y vigilar la aparición de farmacoresistencias adicionales. Además, la PSF convencional basada en el cultivo para la isoniacida todavía se puede usar para completar la evaluación de los pacientes, cuando el resultado de la LPA no detecta resistencia a la isoniacida (la sensibilidad de la LPA-PL es cercana a 85% en la detección de resistencia a la INH), sobre todo en las poblaciones con una probabilidad preanálisis alta de resistencia a la isoniacida.

Ruta de las decisiones en el algoritmo 4

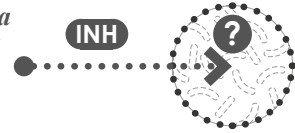
1. Obtener una muestra de buena calidad y transportarla al laboratorio para realizar las pruebas moleculares o fenotípicas de resistencia a la INH.
 - a. Las pruebas moleculares y fenotípicas se pueden realizar en diferentes laboratorios. Si se llevan a cabo ambas pruebas, iniciarlas de manera simultánea; sin esperar los resultados de una prueba antes de iniciar la otra.

- b. Las PSF molecular y fenotípica pueden realizarse a partir de una muestra (PSF directa) o usando micobacterias recuperadas del cultivo (PSF indirecta). La PSF fenotípica directa aporta los resultados en un tiempo mucho más corto, pero se puede preferir la PSF fenotípica indirecta por razones técnicas.
 - c. Se prefiere una prueba molecular rápida. En la actualidad, la LPA-PL es la única prueba molecular rápida aprobada por la OMS para detectar la resistencia a la INH. La secuenciación de ADN ha resultado útil en muchos casos, pero la OMS todavía no ha evaluado este método.
 - d. El resultado de la PSF fenotípica para INH a partir del cultivo necesita de 3 a 8 semanas. La PSF fenotípica puede ser útil para evaluar a los pacientes con un resultado negativo de la LPA-PL, sobre todo en las poblaciones con una probabilidad preanálisis alta de resistencia a INH.
2. Interpretar los resultados de la LPA-PL según se describe en la orientación sobre LPA para la detección de la TB farmacorresistente y su interpretación y comunicación de resultados, dirigida al personal clínico y de laboratorio (27).
 3. Si no se detecta resistencia a la INH (4A), continuar el tratamiento con un esquema de primera línea, de acuerdo con las directrices nacionales:
 - a. Realizar una PSF adicional según con las directrices nacionales.
 - b. Se puede solicitar una PSF adicional molecular o fenotípica para resistencia a la INH, si se considera que el paciente tiene riesgo de TB-rH, a pesar del resultado de la LPA-PL. Se han observado resultados falsos de sensibilidad a la INH con la LPA-PL en cerca de 10% de los casos de TB resistentes a la INH, examinados en diversos entornos epidemiológicos. Comparados con las PSF fenotípicas, las LPA-PL tienen una sensibilidad combinada cercana a 90% y una especificidad combinada alrededor de 99% para detectar la resistencia a la INH (9).

4

A

PDRm recomendada por la OMS como prueba inicial para detectar la TB rH en pacientes con TB sensible a la RIF

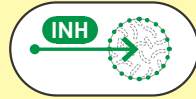


Todos los pacientes con MTB detectado y resistencia a la rifampicina no detectada¹

Tratar con esquema de primera línea, de acuerdo con las directrices nacionales

Obtener una muestra de esputo y realizar la PSF para INH (de preferencia la LPA PL)²

No se detecta resistencia a la INH



Continuar el tratamiento con el esquema de primera línea



Realizar PSF adicional, de acuerdo con las directrices nacionales

Durante el seguimiento del tratamiento, todo cultivo que sugiera un fracaso terapéutico se debe someter a PSF

Revisar el tratamiento en función del resultado de PSF

4. Si se detecta resistencia a la INH⁴^B y ^C:
 - a. Iniciar tratamiento con un esquema para la TB-rH (33):
 - i. No hay evidencia clara que indique que al agregar la INH en las dosis usuales se añadan ventajas o daños a los pacientes. Por razones de comodidad para el paciente y facilidad de administración, se pueden usar comprimidos en dosis fijas combinadas de cuatro fármacos INH/RIF/EMB/PZA (HREZ) con el objeto de administrar el esquema para la TB-rH junto con la LFX.
 - ii. Según evidencia reciente, los pacientes infectados con cepas que portan solo mutaciones en la región del promotor de inhA y que se asocian a con aumentos moderados de la CIM, se pueden beneficiar con el tratamiento con INH en dosis altas (34). Por lo tanto, se puede considerar aumentar la INH hasta una dosis máxima de 15 mg/kg diarios para administrarla con el esquema para TB-rH para estos aislamientos. El valor agregado de la isoniacida en el esquema, incluso cuando se usa en la dosis más alta, disminuye a medida que la CIM aumenta más.

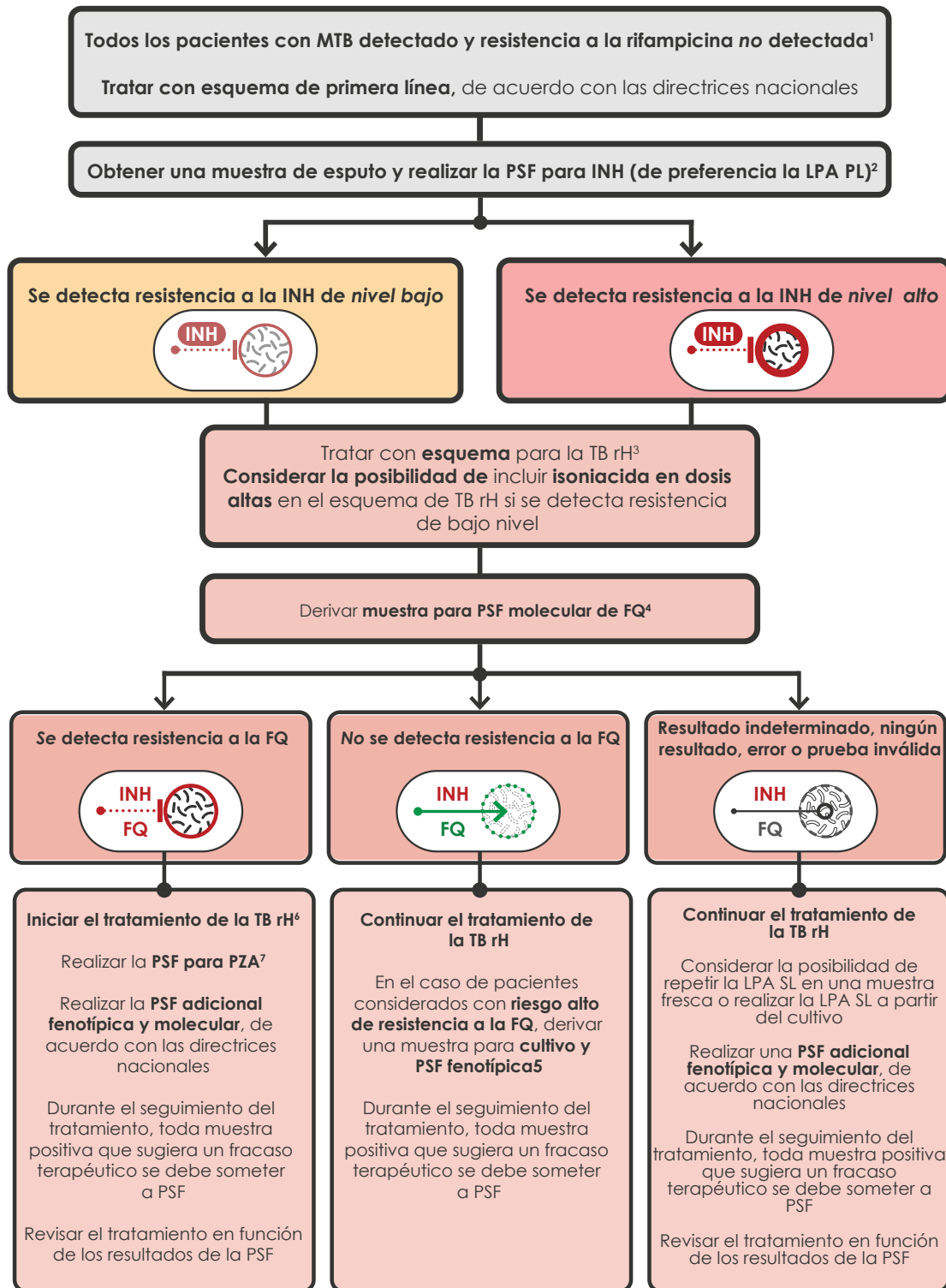
4

B

C

PDRm recomendada por la OMS como prueba inicial para detectar la TB rH en pacientes con TB sensible a la RIF

INH



- b. Derivar una muestra de cada paciente con TB-rH confirmada por el laboratorio para realizar la PSF molecular (por ejemplo, LPA-SL) o PSF fenotípica para LFX.
 - i. Se prefiere el análisis molecular rápido de resistencia a la FQ. En la actualidad, la LPA-SL es la única prueba molecular rápida aprobada por la OMS para la resistencia a la FQ.
 1. La precisión diagnóstica de la LPA-SL es equivalente cuando se realiza en forma directa del esputo o en los aislados de cultivo. La LPA-SL se puede utilizar en las muestras con baciloscopia positiva o negativa, aunque se observan tasas más altas de resultados indeterminados en las muestras con baciloscopia negativa.
 2. La utilización de la LPA-SL es apropiada a nivel del laboratorio central o el laboratorio nacional de referencia. También puede utilizarse a nivel regional, cuando se cuenta con la infraestructura, los recursos humanos y los sistemas de garantía de la calidad apropiados. Al introducir la LPA-SL se debe garantizar la disponibilidad de un sistema fiable de transporte de muestras y un mecanismo eficiente de comunicación de los resultados.
 3. Cuando se utiliza la LPA-SL directo en muestras de esputo de pacientes con TB-MDR/RR, se detecta 86% de los pacientes con resistencia a la FQ (10).
 4. Pese a la especificidad y la sensibilidad adecuadas de la LPA SL en la detección de la resistencia a la FQ, se necesitan el cultivo y la PSF fenotípica para descartar plenamente la resistencia a cada FQ individualmente. La PSF fenotípica puede necesitarse sobre todo en los entornos con una probabilidad preanálisis alta de resistencia a la LFX, con el fin de excluir la resistencia cuando la LPA-SL no detecta mutaciones asociadas con la resistencia.
 - ii. Si no se detecta resistencia a la LFX, continuar el tratamiento con el esquema de TB rH que contiene LFX.
 - iii. Si se detecta resistencia a la LFX:
 1. Descontinuar el uso de LFX y cambiar por un esquema de 6 meses con (INH)/RIF/EMB/PZA (es decir, 6(H) REZ, donde "(H)" indica que la INH es optativa) o un esquema individualizado para la TB rH.
 2. Derivar una muestra para realizar la PSF de PZA si se cuenta en el país con una PSF fiable para PZA. Las opciones incluyen la PSF fenotípica en el sistema MGIT y la secuenciación de pncA (Sanger o SNG). Para más detalles, véase el manual técnico de la OMS para la PSF de los fármacos utilizados en el tratamiento de la TB (5).
 - a. Si no se detecta resistencia a la PZA o si no se cuenta con la PSF de PZA, continuar el tratamiento con el esquema diseñado a partir de los resultados de la LPA-SL.
 - b. Si se detecta resistencia a la PZA, puede ser necesario diseñar esquemas de tratamiento apropiados para cada caso, sobre todo cuando se detectan resistencias tanto a la FQ como a la PZA.
5. Si el resultado de INH es no interpretable o inválido, repetir la LPA-PL con una muestra fresca. Pensar en realizar un cultivo y la PSF molecular o fenotípica para INH con el aislamiento, si se considera que el paciente tiene riesgo de TB-rH.
 6. En todos los pacientes, el seguimiento del tratamiento debe incluir la obtención de muestras para el cultivo, según se describe en las directrices de la OMS. Todo cultivo positivo que sugiera el fracaso terapéutico se debe someter a la PSF fenotípica y molecular, si están disponibles. Como mínimo, la PSF debe incluir el examen de la resistencia a la INH

y la RIF en los pacientes que reciben esquemas de primera línea y para la RIF, las FQ y la PZA (si están disponibles) en los pacientes que reciben esquemas para TB-rH. El esquema de tratamiento debe modificarse según sea necesario, en función de los resultados de la PSF.

Interpretación de los resultados discordantes

Este algoritmo se basa en el examen de una muestra con una PDRm para detectar el complejo *M. tuberculosis* y evaluar la sensibilidad a la RIF y la prueba de seguimiento con LPA-PL, en primer lugar para detectar resistencia a la INH, aunque también suministra información sobre la detección de MTB y la resistencia a la RIF. En ocasiones los resultados pueden ser discordantes. Cada resultado discordante deberá investigarse caso por caso. A continuación se describen las consideraciones generales.

1. Resultado “MTB detectado” en la PDRm (por ejemplo, Xpert Ultra) y “MTB no detectado o no interpretable” en la LPA-PL de seguimiento.
 - a. Las PDRm tienen un umbral de detección más bajo que la LPA-PL; por lo tanto, la LPA-PL puede fallar en la detección de la TB en muestras positivas con la PDR que contienen pocos bacilos. Por ejemplo, se estima que cerca de 80% de las muestras detectadas por la prueba Xpert MTB MTB/RIF generarán un resultado interpretable en la LPA-PL.
 - b. Debe usarse el resultado de la PDRm para orientar las decisiones terapéuticas, en espera de la prueba adicional.
 - c. Las medidas de seguimiento pueden incluir obtener una muestra para cultivo y una prueba molecular o fenotípica del aislamiento recuperado y evaluar la posibilidad de un error de laboratorio o de transcripción.
2. Resultado “MTB detectado, no se detecta resistencia a la RIF” en la PDRm y “resistencia a la RIF” en la LPA PL.
 - a. Las decisiones terapéuticas deben basarse en el resultado de la LPA-PL.
 - b. Se prevé que este resultado sea raro porque ambos análisis investigan la misma región del gen *rpoB*. Ha habido informes discordantes de sensibilidad a la RIF en la PDRm y resistencia a la RIF en la LPA-PL, pero los datos son escasos para evaluar la frecuencia.
 - c. La LPA-PL es más sensible para detectar la resistencia a la RIF que la PDRm en poblaciones de micobacterias heterorresistentes (mezclas de bacterias sensibles y resistentes), cuando la resistencia se detecta mediante hibridación a una sonda MUT que podría dar lugar a esta discordancia.
 - d. Las medidas de seguimiento pueden incluir secuenciación del ADN, PSF fenotípica y evaluar la posibilidad de un error de laboratorio o de transcripción.

Consideraciones para la utilización de la LPA-PL en la detección de la resistencia a la INH

Las LPA PL son una familia de análisis de ADN en tiras aprobados por la OMS, que determinan el tipo de farmacorresistencia de MTB mediante el patrón de fijación de los amplicones (productos de amplificación de ADN) a sondas que se dirigen a las mutaciones más frecuentes que confieren resistencia a los principales fármacos de primera línea (INH y RIF) y sondas que

se dirigen a la secuencia de ADN de tipo salvaje correspondiente (9,10). Las mutaciones se detectan mediante la fijación de las sondas específicas que se dirigen a las mutaciones que ocurren con más frecuencia (sondas MUT) o se infieren ante la ausencia de hibridación de los amplicones a las sondas de tipo silvestre correspondientes.

Según la región específica del genoma que examina la sonda de la LPA-PL, se recomiendan o se sugieren como una opción, una o varias medidas diagnósticas consecutivas, con el fin de orientar mejor el esquema de tratamiento a partir de la detección de mutaciones específicas (27). Si se utiliza la secuenciación para detectar la mutación específica, se puede consultar la orientación sobre la interpretación de las mutaciones individuales de inhA o katG en la guía técnica de la OMS correspondiente (31). La PSF fenotípica o la determinación de las CIM también pueden suministrar información importante acerca de la resistencia a la INH (por ejemplo, de bajo nivel o de alto nivel).

- Si la resistencia se infiere por la ausencia de fijación de los amplicones a las sondas de tipo salvaje en la región katG (es decir, que no se evidencian una o varias sondas de tipo salvaje), se sugiere secuenciar el gen katG como una opción para detectar la mutación específica.
- Si se detectan mutaciones asociadas con un aumento leve de la CIM, se sugiere secuenciar la región que codifica el gen inhA y el katG como una opción para confirmar la mutación.
- Si se infieren mutaciones asociadas con un aumento leve de la CIM por la ausencia de fijación de los amplicones a las sondas de tipo salvaje en la región del promotor de inhA (y no se detecta ninguna mutación en la región blanco del gen katG), se recomienda repetir la prueba para confirmar el resultado. Entre las medias diagnósticas consecutivas optativas se cuentan la secuenciación del promotor de inhA con el fin de detectar la mutación específica, o realizar la PSF fenotípica para INH, o determinar la CIM de INH.
- Con fines de registro y notificación los resultados de la LPA PL "se detecta resistencia" y "se infiere resistencia" se deben considerar como resistentes.

3.2 Introducción de un nuevo algoritmo diagnóstico

Las modificaciones a los algoritmos diagnósticos solo se deben introducir después de una evaluación, examen y aprobación formales por parte de funcionarios del Ministerio de Salud, el programa nacional de tuberculosis y el laboratorio nacional de referencia. A menudo, los grupos temáticos de trabajo designados a nivel nacional se ocupan de evaluar las tecnologías nuevas y elaborar planes de implementación, que normalmente incluyen la revisión de los algoritmos vigentes. Estos grupos están conformados por funcionarios locales del ministerio, asociados en la implementación, la sociedad civil y profesionales (de laboratorio y médicos), quienes decidirán la utilización y ubicación óptimas de la nueva tecnología en la estructura de la red actual. Los siguientes aspectos se deben tener en cuenta cuando se diseñan o se examinan los algoritmos para las pruebas en diferentes niveles de la red de laboratorios:

- las pruebas diagnósticas específicas en uso o cuyo uso futuro se examina;
- si las pruebas están recomendadas por la OMS y con qué finalidad;
- la capacidad de obtención de muestras que exige la prueba;
- qué pruebas adicionales se recomiendan para dar seguimiento a los resultados de las pruebas nuevas;

- la capacidad actual y planificada de los laboratorios del país, la infraestructura de laboratorio y la disponibilidad de personal competente para realizar las pruebas;
- la adecuación de los sistemas de obtención y transporte de las muestras;
- la capacidad de los servicios clínicos para ofrecer diagnóstico y tratamiento;
- los fármacos empleados en el tratamiento de la TB y la TB-DR en el país; y
- las características (grupos de riesgo) de la población atendida, que deben derivarse de estudios poblacionales (si existen), incluida la proporción de personas con TB-DR, infección por el VIH y personas con TB extrapulmonar y la proporción de TB en los niños.

Los algoritmos se deben diseñar para utilizarlos en los servicios y las redes de laboratorio existentes, de manera que las muestras puedan derivarse al nivel apropiado para realizar las pruebas que no están disponibles en laboratorios de nivel periférico. Estas derivaciones adquieren una importancia especial cuando se evalúan personas con TB DR o TB asociada con el VIH, se investigan niños con TB o personas con enfermedad extrapulmonar.

Dado que los factores de riesgo de contraer la TB y la TB-DR varían mucho entre los distintos países, es esencial evaluar con cuidado los riesgos a escala local y nacional. Los algoritmos de pruebas para los pacientes con presunción de TB-DR dependen de las características epidemiológicas locales de la TB, las políticas locales de tratamiento, la capacidad existente en materia de laboratorio, los mecanismos de derivación y transporte de las muestras, y los recursos humanos y económicos.

4. Lecturas sugeridas

4.1 Orientaciones normativas de la OMS sobre los métodos de diagnóstico de la TB y el fortalecimiento de laboratorios

Systematic screening for active TB: principles and recommendations. WHO/HTM/TB/2013.04. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2013. <https://www.who.int/tb/tbscreening/en/>.

Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2013. <http://www.who.int/tb/publications/xpert-mtb-rif-assay-diagnosis-policy-update/en/>.

The End TB Strategy – global strategy and targets for TB prevention, care and control after 2015. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2014. http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf.

Policy framework for implementing new TB diagnostics. WHO/HTM/TB/2015.11. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2015. http://www.who.int/tb/publications/implementing_TB_diagnostics/en/.

Chest radiography in TB detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2016. <https://www.who.int/tb/publications/chest-radiography/en/>.

Framework of indicators and targets for laboratory strengthening under the End TB Strategy. WHO/HTM/TB/2016.18. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2016. <http://www.who.int/tb/publications/labindicators/en/>.

Frequently asked questions about the implementation of the new WHO recommendation on the use of the shorter MDR-TB regimen under programmatic conditions, Versión: 20 de diciembre del 2016. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2016. http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/FAQshorter_MDR_regimen.pdf.

The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Policy update. WHO/HTM/TB/2016.12. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2016. <http://www.who.int/tb/publications/molecular-test-resistance>.

The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-TB drugs: policy guidance. WHO/HTM/TB/2016.07. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2016. <http://www.who.int/tb/publications/lpa-mdr-diagnostics>.

Considerations for adoption and use of multi-disease testing devices in integrated laboratory networks. WHO/HTM/TB/2017.05. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017. https://www.who.int/tb/publications/2017/considerations_multidisease_testing_devices_2017/en/.

Planning for country transition to Xpert® MTB/RIF Ultra cartridges. Ginebra: Global Laboratory Initiative. 2017. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_ultra.pdf.

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://www.who.int/tb/publications/2017/XpertUltra/en/>.

Line probe assays for drug-resistant TB 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.

Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of TB. WHO/CDS/TB/2018.24. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2018. https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_drug_susceptibility_testing/en/.

WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant TB: supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant TB. WHO/CDS/TB/2018.7. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2018. http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_guidelines_isoniazid_resistant_TB/en/.

Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active TB in people living with HIV. Policy update 2019. WHO/CDS/TB/2019.16. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2019. <https://www.who.int/tb/publications/2019/LAMPolicyUpdate2019/en/>.

Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB). WHO/CDS/TB/2019.26. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2019. https://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/.

WHO consolidated guidelines on drug-resistant TB treatment. WHO/CDS/TB/2019.7. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2019. <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>.

Frequently asked questions on the WHO rapid communication 2019: key changes to the treatment of drug-resistant TB. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2020. <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/faqs-updated-final-version.pdf?ua=1>.

Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020.

4.2 Orientación sobre la implementación de las pruebas diagnósticas

GLI model TB diagnostic algorithms. Ginebra: Global Laboratory initiative. 2017. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf.

GLI practical guide to TB laboratory strengthening. Ginebra: Global Laboratory initiative. 2017. <http://www.stoptb.org/wg/gli/gat.asp>.

GLI specimen referral toolkit. Ginebra: Global Laboratory Initiative. 2017. <http://www.stoptb.org/wg/gli/srt.asp>.

4.3 Módulos de capacitación

Training package on culture on solid and liquid medium. Global Laboratory Initiative. 2012. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Training%20Package%20Culture_October%202012.zip.

Training package on DST by phenotypic and molecular method. Global Laboratory Initiative. 2012. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Training%20Package%20DST_October%202012.zip.

Training package on line probe assays (LPAs). Global Laboratory Initiative. 2012. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Training%20Package%20LPA_%20October%202012.zip.

Training package on Xpert MTB/RIF. Global Laboratory Initiative. 2014. http://www.stoptb.org/wg/gli/TrainingPackage_XPERT_MTB_RIF.asp.

Training package: programme modules for diagnostic network strengthening. Global Laboratory Initiative. 2018. http://www.stoptb.org/wg/gli/TrainingPackage_Programme.asp.

Referencias

1. Global TB report 2019. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019.
2. Framework of indicators and targets for laboratory strengthening under the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2016.18). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.
3. Consolidated guidelines on drug-resistant TB treatment. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019.
4. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB) (WHO/CDS/TB/2019.26). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018.
5. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of TB (WHO/CDS/TB/2018.24). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018.
6. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis – revisión 2013 (actualizado en diciembre del 2014) [WHO/HTM/TB/2013.2]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/111016>, consultado el 20 de marzo del 2020).
7. Comunicación rápida: Análisis moleculares como pruebas diagnósticas iniciales de la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52078>, consultado el 5 de junio del 2020).
8. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary TB. Policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/249154>). La referencia original llevaba a una página con múltiples documentos
9. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Policy update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250586>, consultado el 28 de mayo del 2020).
10. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-TB drugs: policy guidance [WHO/HTM/TB/2016.07]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246131>, consultado el 20 de marzo del 2020). La referencia original no llevaba al documento
11. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active TB in people living with HIV. Policy update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329479>, consultado el 5 de junio del 2020). La referencia original llevaba a una página general
12. Non-commercial culture and drug-susceptibility testing methods for screening patients at risk for multidrug-resistant TB. Policy statement. WHO/HTM/TB/2011.9., 2011. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011.
13. WHO meeting report of a technical expert consultation: accuracy of centralized assays for TB detection and detection of resistance to rifampicin and isoniazid (WHO/CDS/TB/2019.14). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019.

14. Considerations for adoption and use of multi-disease testing devices in integrated laboratory network (WHO/HTM/TB/2017.05). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.
15. Organización Mundial de la Salud, Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium TB complex: technical guide (WHO/CDS/TB/2018.19). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf>, consultado el 10 de abril del 2020).
16. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of TB: policy statement (WHO/HTM/TB/2011.5). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011.
17. GLI guide to TB specimen referral systems and integrated networks. Ginebra: Global Laboratory Initiative; 2017 (<http://www.stoptb.org/wg/gli/gat.asp>, consultado el 8 de junio del 2020).
18. GLI specimen referral toolkit. Ginebra: Global Laboratory Initiative; 2017 (<http://www.stoptb.org/wg/gli/srt.asp>, consultado el 8 de junio del 2020).
19. Chest radiography in TB detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/252424>, consultado el 6 de junio del 2020). La referencia original no llevaba al documento
20. Systematic screening for active TB: principles and recommendations (WHO/HTM/TB/2013.04). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013.
21. Manual de bioseguridad en el laboratorio de tuberculosis (WHO/HTM/TB/2012.11). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/92661>, consultado el 28 de mayo del 2020).
22. ISO 15189: 2012 Medical laboratories – requirements for quality and competence. Ginebra: International Organization for Standardization; 2017 (<https://www.iso.org/standard/56115.html>, consultado el 8 de junio del 2020).
23. GLI quick guide to TB diagnostics connectivity solutions Ginebra: Global Laboratory Initiative; 2016 (http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli_connectivity_guide.pdf consultado el 8 de junio del 2020).
24. GLI practical guide to TB laboratory strengthening. Ginebra: Global Laboratory Initiative; 2017 http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_practical_guide.pdf, consultado el 8 de junio del 2020).
25. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium TB and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *mBio*. 2017;8(4):e00812–17 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851844/>, consultado el 28 de mayo del 2020).
26. Van Deun A, Aung KJM, Bola V, Lebeke R, Hossain MA, de Rijk WB et al. Rifampin drug resistance tests for TB: challenging the gold standard. *J Clin Microbiol*. 2013;51(8):2633–40 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23761144/>, consultado el 28 de mayo del 2020).
27. Line probe assays for drug-resistant TB detection: interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians. Ginebra: Global Laboratory Initiative; 2018 http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LPA_test_web_ready.pdf, consultado el 26 de mayo del 2020).

28. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary TB and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD009593 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24448973/>, consultado el 28 de mayo del 2020).
29. GLI model diagnostic algorithms. Ginebra: Global Laboratory Initiative; 2017 (http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf, consultado el 8 de junio del 2020).
30. Implementing TB diagnostics: a policy framework (WHO/HTM/TB/2015.11). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2015.
31. Organización Mundial de la Salud, Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores. Technical guide on next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium TB complex (WHO/CDS/TB/2018.19). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018.
32. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018.
33. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant TB. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant TB (WHO/CDS/TB/2018.7). Ginebra Organización Mundial de la Salud 2018.
34. Dooley KE, Miyahara S, von Groote-Bidlingmaier F, Sun X, Hafner R, Rosenkranz SL et al. Early bactericidal activity of different isoniazid doses for drug resistant TB (INHindsight): a randomized open-label clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1416–24.

Anexo 1. Consideraciones presupuestarias en la implementación de una nueva prueba diagnóstica

La ejecución exitosa del plan exigirá compromisos en materia de recursos económicos y humanos por parte del Ministerio de Salud y el programa nacional de tuberculosis, con el posible apoyo de los asociados en la implementación. Se debe considerar la integración de las pruebas de la TB en las plataformas existentes para enfermedades múltiples, en los lugares donde es factible llevar a cabo análisis integrados, de manera que se compartan los costos entre todos los programas de enfermedades específicas. Se debe elaborar un presupuesto que cubra las actividades en colaboración con los asociados clave. Puede necesitarse asistencia técnica.

Consideraciones presupuestarias

Políticas y planificación

- Taller para involucrar a los interesados y para la planificación
- Costos de las reuniones del grupo de trabajo técnico
- Taller técnico para actualización de las directrices y los algoritmos
- Costos del análisis de la situación: recursos humanos, desplazamientos y redacción de informes
- Costos de impresión y distribución de las directrices y los algoritmos revisados
- Formulación de un plan operativo con estimación de costos
- Costos de asistencia técnica externa, de ser necesaria

Aspectos regulatorios

- Costos de presentación de las solicitudes regulatorias, según corresponda
- Gastos de desplazamientos locales hasta la autoridad regulatoria
- Procedimientos y costos de importación
- Estudio de verificación, si es necesaria: muestras, reactivos, recursos humanos

Equipos

- Costos de evaluación de la preparación del centro: desplazamientos, recursos humanos
- Costos de mejoramiento de las instalaciones y la infraestructura del laboratorio (por ejemplo, electricidad, aire acondicionado, etc.) con el objeto de garantizar un centro de pruebas seguro y funcional
- Costos del cumplimiento de las precauciones de bioseguridad y las exigencias de la eliminación de los desechos biológicos y químicos
- Seleccionar, obtener e instalar los equipos
 - Compra (o contrato de arrendamiento) de instrumentos y equipos auxiliares necesarios
 - Costos de entrega e importación
 - Instalación por el fabricante o un servicio técnico autorizado (por ejemplo, viáticos)
 - Capacitación
 - Verificación de los instrumentos
 - Ampliación de garantías o contratos de servicio
- Costos de mantenimiento preventivo ordinario
- Costos de mantenimiento anual o calibración

Insumos

- Talleres dirigidos a los interesados directos que participan en las compras para reforzar la cadena de suministro
- Costos de mantenimiento de los almacenes centralizados y costos de distribución
- Costo de los materiales por prueba, que incluyen entre otros los reactivos de la prueba, el material fungible, los elementos para la obtención de muestras, papel para impresiones, etc. Costos adicionales de equipamiento que incluyen las necesidades de adicionales de equipos (impresora, computadora, cartuchos de impresora), costos de envíos y mensajerías
- Costos de la verificación de nuevos lotes

Procedimientos

- Taller y recursos humanos para la elaboración de los POE
- Impresión y difusión de los POE revisados
- Elaboración, impresión y difusión de los protocolos y directrices clínicos revisados para seleccionar a los pacientes que deben someterse a las pruebas, interpretación de los resultados de las pruebas y toma de decisiones relacionadas con la atención al paciente

Datos digitales

- Compra y puesta en marcha de un sistema de gestión de la información de laboratorio, si corresponde
- Compra y puesta en marcha de una solución de conectividad a aplicada al diagnóstico, si corresponde
- Recursos humanos y capacitación
- Costos de transmisión de los datos (por ejemplo, servicio de internet de gran velocidad)
- Costos asociados con la provisión y el mantenimiento de un sistema remoto de seguimiento en el país

Garantía, control y evaluación de la calidad

- Preparación y examen periódico de todos los documentos relacionados con las pruebas y la garantía de la calidad (POE , listas de verificación, etc.) en función de los requisitos nacionales
- Costos de realización de los controles de la calidad (por ejemplo, pruebas con muestras positivas o negativas conocidas)
- Costos de recursos humanos para la recopilación de datos y el análisis sistemáticos de los indicadores de calidad
- Costos de realización de las visitas a los centros: desplazamientos, recursos humanos, preparación de listas de verificación e informes
- Costos asociados con la organización de una visita a los centros y la preparación de los documentos
- Costos asociados con la provisión de paneles para las pruebas de competencia y la supervisión de las mismas, la comunicación de los resultados y las medidas correctivas y los costos asociados con los exámenes de los paneles para las pruebas de competencia en cada centro
- Costos asociados con la repetición de las pruebas en un laboratorio de nivel superior (por ejemplo, derivación de las muestras, realización de la prueba, notificación, etc.), según corresponda

Registro y comunicación de resultados

- Taller y recursos humanos para actualizar los formularios de registro y comunicación de resultados, otros registros, etc.
- Preparación, impresión y distribución de formularios normalizados (por ejemplo, solicitud de pruebas y comunicación de resultados) y libros de registro

Capacitación y evaluación de competencias

- Taller y recursos humanos para actualizar los módulos de capacitación dirigidos al personal clínico y de laboratorio
- Taller de capacitación de instructores, desplazamientos de participantes e instructores, reuniones de capacitación y sensibilización en el mismo centro
- Impresión y distribución de los manuales de capacitación y los materiales de sensibilización actualizados
- Costos asociados con la capacitación en el establecimiento y en aulas, incluidos los desplazamientos, el alojamiento, los materiales de impresión, alquiler del lugar de reunión y servicio de comidas
- Costos asociados con la prueba anual de competencias del personal

Seguimiento y evaluación

- Reuniones destinadas a actualizar el sistema de seguimiento y evaluación, y reuniones ordinarias para examinar el impacto de la transición y planificar nuevamente
- Seguimiento y evaluación de la capacitación de actualización
- Estudios de investigación operativa con el fin de medir el impacto clínico

Costos anuales recurrentes

- Insumos fungibles y reactivos para las pruebas diagnósticas
- Costos asociados con la repetición de las pruebas y las pruebas de competencia
- Derivación de las muestras y comunicación de los resultados
- Recursos humanos
- Calibración y servicio de los equipos
- Conectividad aplicada al diagnóstico
- Garantía de la calidad

POE: procedimientos operativos estandarizados



OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

