

Actualización sobre  
el uso de pruebas  
de amplificación de  
ácidos nucleicos para  
detectar la tuberculosis  
y la tuberculosis  
farmacorresistente:  
**comunicación rápida**

Enero del 2021

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
ORICINA REGIONAL PARA LAS Américas



Actualización sobre  
el uso de pruebas  
de amplificación de  
ácidos nucleicos para  
detectar la tuberculosis  
y la tuberculosis  
farmacorresistente:  
**comunicación rápida**

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
**Américas**

Versión oficial en español de la obra original en inglés  
Update on the use of nucleic acid amplification tests to detect TB and drug-resistant TB: rapid communication  
© World Health Organization, 2021  
ISBN 978-92-4-002026-9

Actualización sobre el uso de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para detectar la tuberculosis y la tuberculosis farmacorresistente: comunicación rápida

© Organización Panamericana de la Salud, 2021

ISBN: 978-92-75-32422-6 (impreso)

ISBN: 978-92-75-32423-3 (pdf)

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



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

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

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

**Forma de cita propuesta:** *Actualización sobre el uso de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para detectar la tuberculosis y la tuberculosis farmacorresistente: comunicación rápida*. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275324233>.

**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](mailto:sales@paho.org). Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase [www.paho.org/permissions](http://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/2021

# Antecedentes

Se estima que unos 10 millones de personas contrajeron tuberculosis (TB) en el 2019 y que a unos 3 millones de ellas no se les diagnosticó ni se les notificó la enfermedad.<sup>1</sup> Esta diferencia es proporcionalmente mayor en el caso de la TB farmacorresistente. De los 465 000 pacientes que se estima que tienen TB resistente a la rifampicina o TB multirresistente (TB-RR/MDR), esta solo se diagnosticó y notificó en 206 030 (el 44%). Por primera vez, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha difundido las estimaciones mundiales de la incidencia de la resistencia a la isoniacida: en el 2019, hubo 1,4 millones de casos nuevos de TB resistente a la isoniacida, de los cuales 1,1 millones eran sensibles a la rifampicina.<sup>1</sup> En la mayor parte de estos casos no se diagnosticó la TB farmacorresistente y las personas no recibieron el tratamiento apropiado.

Con el propósito de poner fin a la epidemia mundial de la tuberculosis para el 2030, sigue siendo necesario ampliar la capacidad para analizar un gran número de muestras. Las plataformas moleculares, que permiten un alto rendimiento y con las que se pueden realizar múltiples pruebas específicas para distintas enfermedades a fin de diagnosticar una diversidad de afecciones, representan un avance importante. Estas plataformas pueden mejorar considerablemente la eficiencia de los sistemas, reducir los costos, aumentar el acceso para los pacientes y, en última instancia, mejorar la calidad de la atención.<sup>2</sup>

En las personas con TB o TB resistente a la rifampicina, deben realizarse rápidamente pruebas adicionales de resistencia, cuando menos a la isoniacida y a las fluoroquinolonas, respectivamente, para orientar las decisiones terapéuticas. La OMS actualmente recomienda utilizar las pruebas moleculares en sonda lineal disponibles comercialmente como la prueba inicial para detectar la resistencia a las fluoroquinolonas en las personas con TB resistente a la rifampicina.<sup>3</sup> No obstante, se necesitan con urgencia medios de diagnóstico más automatizados, accesibles y precisos para detectar la resistencia a los medicamentos contra la TB de primera y segunda línea. El seguimiento de la resistencia a la pirazinamida, otro antibiótico importante para el tratamiento de la TB tanto farmacorresistente como farmacorresistente, sigue siendo muy limitado.<sup>4,5</sup>

En el 2020, la OMS encargó una revisión sistemática de los datos publicados e inéditos sobre tres clases de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos que la OMS no había examinado antes. Dicha revisión comprendió datos sobre exactitud diagnóstica, información económica y evidencia cualitativa en cuanto a la viabilidad, la aceptabilidad, la equidad, los valores y las preferencias de los usuarios. Del 7 al 18 de diciembre del 2020, la OMS reunió a un grupo de elaboración de directrices (GDG) para abordar los resultados de la revisión sistemática y formular recomendaciones sobre estas tres clases de tecnologías.

---

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. Global Tuberculosis Report 2020.

<sup>2</sup> Information note. Global TB Programme and Department of HIV/AIDS. Considerations for adoption and use of multidisease testing devices in integrated laboratory networks.

<sup>3</sup> WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020

<sup>4</sup> Whitfield MG, Soeters HM, Warren RM et al. A Global Perspective on Pyrazinamide Resistance: Systematic Review and MetaAnalysis. PLoS One 2015; 10: e0133869.

<sup>5</sup> Chang KC, Yew WW, Zhang Y. Pyrazinamide Susceptibility Testing in *Mycobacterium tuberculosis*: a Systematic Review with Meta-Analyses. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 4499-505.

Las tres clases de tecnologías evaluadas fueron:

1. pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas de complejidad moderada para detectar la TB y la resistencia a la rifampicina y la isoniacida;
2. pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas de complejidad baja para detectar la resistencia a la isoniacida y a los medicamentos de segunda línea contra la TB;
3. pruebas de amplificación de ácidos nucleicos de complejidad alta basadas en la hibridación para detectar la resistencia a la pirazinamida.

El proceso de evaluación de la OMS de los medios de diagnóstico de la TB ha evolucionado hasta convertirse en un mecanismo que se centra en el análisis de las clases de tecnologías para el diagnóstico, en lugar de los productos específicos. A los fines de la presente actualización de las directrices, se definieron las clases de tecnologías arriba mencionadas. Las clases están definidas según el tipo de tecnología (por ejemplo, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas o basadas en la hibridación), la complejidad de implementar la prueba (baja, moderada o alta según los requisitos de infraestructura, equipamiento y aptitudes técnicas) y las afecciones que se busca detectar (TB, resistencia a los medicamentos de primera o de segunda línea). El nivel de complejidad es solo uno de los elementos que deben tenerse en cuenta para orientar la implementación. Otros elementos importantes incluyen, aunque sin limitarse a ellos, la exactitud diagnóstica, el entorno epidemiológico y geográfico, los aspectos operativos (tiempo de respuesta, rendimiento, infraestructura existente y redes para el traslado de las muestras), los aspectos económicos y, por último, los aspectos cualitativos en materia de aceptabilidad, equidad y valores y preferencias de los usuarios.

**Cuadro 1. Clases de tecnologías y productos conexos evaluados**

Clase de tecnología	Productos incluidos en la evaluación
Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas de complejidad moderada para detectar la TB y la resistencia a la rifampicina y la isoniacida	Abbott RealTime MTB y Abbott RealTime MTB RIF/INH (Abbott) FluoroType MTBDR y FluoroType MTB (Hain Lifescience) BD MAX <sup>®</sup> MDR-TB (Becton Dickinson) cobas <sup>®</sup> MTB y cobas <sup>®</sup> MTB-RIF/INH (Roche)
Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas de complejidad baja para detectar la resistencia a la isoniacida y a los fármacos contra la TB de segunda línea	Xpert <sup>®</sup> MTB/XDR (Cepheid)
Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos de complejidad alta, basadas en la hibridación, para detectar la resistencia a la pirazinamida	Genoscholar <sup>®</sup> PZA-TB II (Nipro)

Los objetivos de la reunión fueron:

- evaluar los datos disponibles sobre la exactitud diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de tres clases de tecnologías para el diagnóstico de la TB pulmonar activa y la detección de farmacorresistencia en adultos y niños con signos y síntomas de TB;
- evaluar los datos relativos a la repercusión de estas tres clases de tecnologías sobre los resultados importantes de los pacientes, como curación, mortalidad, tiempo hasta el diagnóstico y tiempo hasta el inicio del tratamiento;
- evaluar los datos cualitativos en materia de factibilidad, aceptabilidad, equidad y valores de los usuarios en relación con la implementación de estas tres clases de tecnologías;
- evaluar los datos económicos disponibles sobre asequibilidad, costo y costo-efectividad de la implementación de estas tres clases de tecnologías para el diagnóstico de la TB y la detección de resistencia a los medicamentos contra la TB;
- determinar las preguntas para la investigación futura y los temas que deberá abordar la OMS en las futuras recomendaciones en materia de políticas.

La presente comunicación rápida tiene por objeto informar a los programas nacionales contra la TB y a otros interesados directos acerca de los resultados y las consideraciones principales sobre el uso de algunos análisis moleculares como pruebas diagnósticas para detección de la TB y la TB farmacorresistente, después de evaluar la nueva evidencia.

Las recomendaciones detalladas se presentarán en la actualización del 2021 de las directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis, en su módulo 3 sobre el diagnóstico y los medios de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis (*WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection*).

# Resultados principales

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas de complejidad moderada para detectar la TB y la resistencia a la rifampicina y la isoniacida en muestras de las vías respiratorias resultaron sumamente exactas.

**Intervención:** Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas de complejidad moderada realizadas en muestras de las vías respiratorias de personas con signos y síntomas de TB pulmonar para detectar la TB y la resistencia a la isoniacida y la rifampicina, en comparación con el cultivo y las pruebas fenotípicas de sensibilidad a los fármacos.

**Datos evaluados:** Treinta y dos estudios que abarcaron 16.726 muestras.

**Resultados:** La gran exactitud diagnóstica de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas de complejidad moderada se confirmó en personas con signos y síntomas de TB pulmonar. La sensibilidad acumulada total (IC del 95%) para la detección de la TB fue del 93,0% (90,9 a 94,7) y la especificidad fue del 97,7% (95,6 a 98,8). La sensibilidad acumulada total (IC del 95%) para la detección de resistencia a la rifampicina fue del 96,7% (93,1 a 98,4) y la especificidad fue del 98,9% (97,5 a 99,5). La sensibilidad acumulada total (IC del 95%) para la detección de resistencia a la isoniacida fue del 86,4% (82,8 a 89,3) y la especificidad fue del 99,2% (98,1 a 99,7). Como norma de referencia se utilizaron el cultivo y las pruebas fenotípicas de sensibilidad a los fármacos.

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas de complejidad baja para detectar la resistencia a la isoniacida, las fluoroquinolonas, la etionamida y la amikacina en esputo resultaron sumamente exactas.

**Intervención:** Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas de complejidad baja, realizadas en esputo de personas con TB pulmonar diagnosticada microbiológicamente, para detectar la resistencia a la isoniacida, las fluoroquinolonas, la etionamida y la amikacina, comparadas con pruebas fenotípicas de sensibilidad a los fármacos (para detectar la resistencia a la isoniacida, las fluoroquinolonas y la amikacina) o comparadas con secuenciación genética de la región del promotor de inh A (para detectar la resistencia a la etionamida).

**Datos evaluados:** Tres estudios que abarcaron 1.605 participantes.

**Resultados:** La gran exactitud diagnóstica de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas de complejidad baja se confirmó en personas con TB pulmonar diagnosticada microbiológicamente. La sensibilidad acumulada total (IC del 95%) para la detección de resistencia a la isoniacida fue del 94,2% (89,3 a 97,0) y la especificidad fue del 98,0% (95,2 a 99,2). La sensi-



bilidad acumulada total (IC del 95%) para la detección de resistencia a las fluoroquinolonas fue del 93,1% (88,0 a 96,1) y la especificidad fue del 98,3% (94,5 a 99,5). La sensibilidad acumulada total (IC del 95%) para la detección de resistencia a la amikacina fue del 89,1% (80,9 a 94,1) y la especificidad fue del 99,5% (96,9 a 99,9). Para estas tres evaluaciones se utilizaron como norma de referencia las pruebas fenotípicas de sensibilidad a los fármacos. La sensibilidad total (IC del 95%) para la detección de resistencia a la etionamida fue del 96,4% (92,2 a 98,3) y la especificidad fue del 100,0% (82,5 a 100,0). Como norma de referencia para la detección de resistencia a la etionamida se utilizó la secuenciación genética de la región del promotor de *inh A*.

### Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos de complejidad alta basadas en la hibridación para detectar la resistencia a la pirazinamida en aislamientos de *M. tuberculosis* resultaron sumamente exactas.

**Intervención:** Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos basadas en la hibridación, realizadas en aislamientos obtenidos de pacientes con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente, para detectar la resistencia a la pirazinamida en comparación con pruebas fenotípicas de sensibilidad a los fármacos.

**Datos evaluados:** Siete estudios que abarcaron a 964 participantes.

**Resultados:** La gran exactitud diagnóstica de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos de complejidad alta basadas en la hibridación se demostró en aislamientos obtenidos de pacientes con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente. La sensibilidad acumulada total (IC del 95%) para la detección de resistencia a la pirazinamida fue del 81,2% (75,4 a 85,8) y la especificidad fue del 97,8% (96,5 a 98,6). Como norma de referencia se utilizó la prueba fenotípica de sensibilidad a los fármacos.

# Conclusiones generales

La evidencia apoya el uso de: a) pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas de complejidad moderada para detectar la TB y la resistencia a la rifampicina y la isoniacida; b) pruebas de amplificación de ácidos nucleicos automatizadas de complejidad baja para detectar la resistencia a la isoniacida y a los fármacos contra la TB de segunda línea; y c) pruebas de amplificación de ácidos nucleicos de complejidad alta basadas en la hibridación para detectar la resistencia a la pirazinamida. Estos resultados se basaron en la evaluación de datos relativos a las pruebas que cumplieron con la definición de la clase respectiva (cuadro 1). No pueden hacerse extrapolaciones a las pruebas específicas de otras marcas, y la OMS deberá evaluar toda tecnología nueva en cada una de las clases.

## Próximos pasos

- Las directrices actualizadas en materia de políticas sobre las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para detectar la TB y la TB farmacorresistente se darán a conocer más adelante en el 2021, como parte de la actualización del 2021 de las directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis, (módulo 3 sobre el diagnóstico y los medios de diagnóstico rápido para detección de la tuberculosis). El resumen de los resultados y los cuadros para pasar de los datos a las decisiones se elaborarán de conformidad con el método GRADE y se pondrán a disposición en el sitio web del Programa Mundial contra la Tuberculosis de la OMS.
- La publicación de las directrices actualizadas irá acompañada a su vez de la orientación operativa correspondiente en la actualización de 2021 del manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis (módulo 3 sobre el diagnóstico y los medios de diagnóstico rápidos para detección de tuberculosis).
- La publicación de la nueva orientación irá seguida de una serie de seminarios virtuales de la OMS para que las diferentes regiones puedan difundir las nuevas directrices. Las nuevas políticas en materia de medios de diagnóstico también estarán en una plataforma en línea de intercambio de conocimientos que el Programa Mundial contra la Tuberculosis pondrá en marcha a comienzos del 2021. Esta plataforma facilitará el acceso a las directrices, las guías para la implementación y las herramientas de ciberaprendizaje, todo en un solo lugar. Los seminarios virtuales y la plataforma apoyarán a los países para actualizar sus directrices nacionales, capacitar al personal, fundamentar el presupuesto para los programas y facilitar una transición rápida a intervenciones más eficaces. Se insta a los programas nacionales de TB y a otros interesados directos a que soliciten el asesoramiento de la OMS antes de introducir las nuevas tecnologías que se recomiendan en las directrices revisadas.

## Agradecimientos

Agradecemos el trabajo de los miembros del grupo de elaboración de las directrices, los responsables de examinar la evidencia, los programas nacionales de TB y VIH, los colegas de la OMS, los asociados técnicos y donantes, la sociedad civil, los pacientes y todas las personas que aportaron los datos utilizados para fundamentar esta actualización de las directrices.



# PAHO



Pan American  
Health  
Organization



World Health  
Organization  
REGIONAL OFFICE FOR THE Americas

525 Twenty-third Street, NW  
Washington, D.C., 20037  
Estados Unidos de América  
Tel.: +1 (202) 974-3000  
[www.paho.org](http://www.paho.org)

