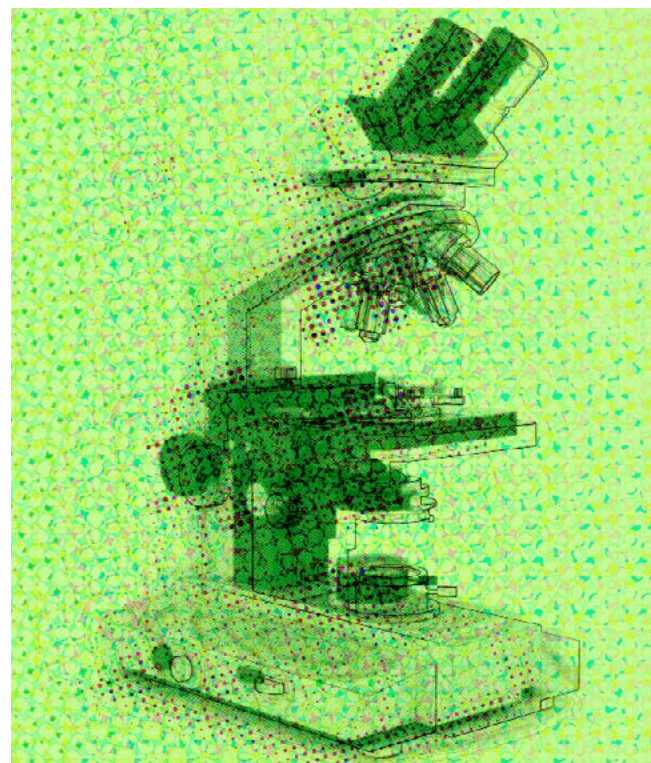
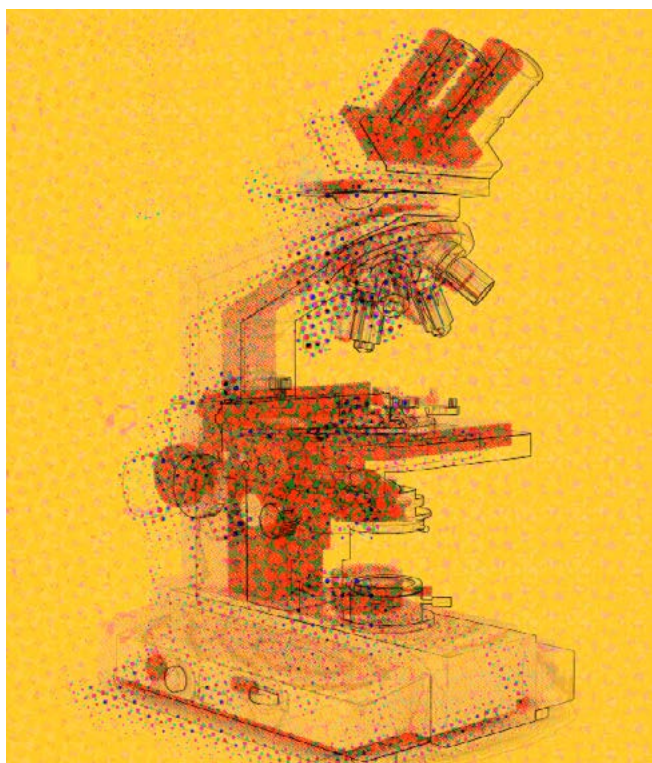
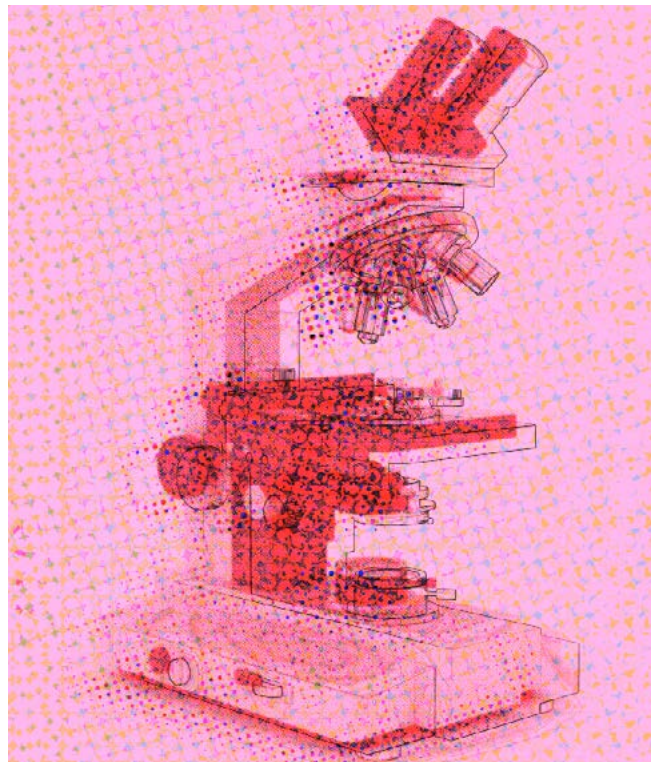
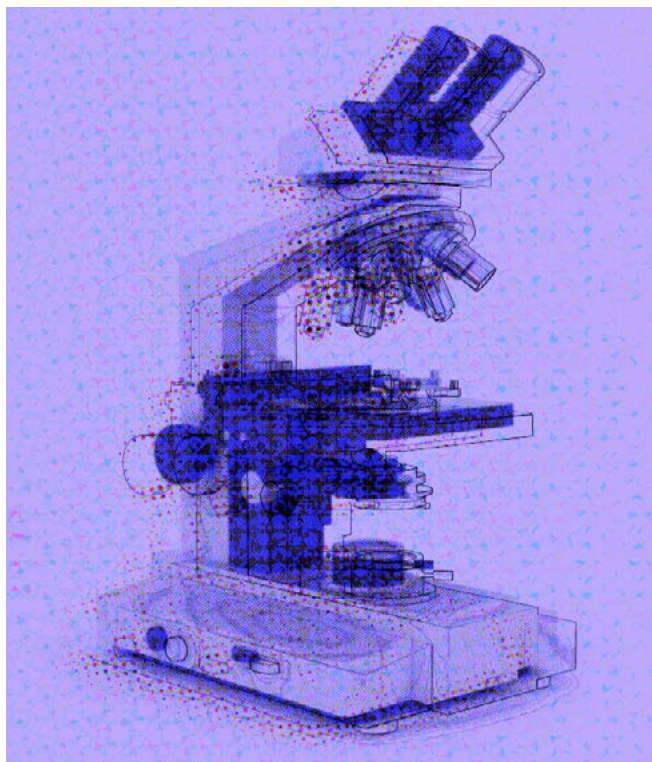


UNA GUÍA PARA ACTIVISTAS SOBRE Herramientas de Diagnóstico de la Tuberculosis



FEBRERO 2017
TRADUCCIÓN, MARZO 2018

TAG
Treatment Action Group

Esta guía ha sido escrita por Khairunisa Suleiman y editada por Erica Lessem. Gracias a Bryn Gay (Grupo de Acción en Tratamiento) y al Dr. Wayne van Germert (Organización Mundial de la Salud), quiénes contribuyeron generosamente con su tiempo y sus conocimientos en la revisión de esta guía.

Diseño por Hollander Snow Studio, Inc.
Traducción al castellano: Laia Ruiz Mingote.
Maquetación: Gabriel Boichat.

SOBRE TAG

El Grupo de Acción en Tratamiento (TAG, por sus siglas en inglés) es un think-tank independiente sobre investigación en SIDA y política, luchando por mejorar los tratamientos, una vacuna y una cura para el SIDA. TAG trabaja para asegurar que todas las personas con VIH reciben tratamiento fundamental para su salud, cuidados e información. Somos activistas en tratamientos basados en la evidencia científica que trabajan para expandir y acelerar investigación clave y el trabajo comunitario efectivo con instituciones de investigación y políticas. TAG cataliza la acción colectiva abierta por parte de todas las comunidades afectadas, comunidad científica y tomadores de decisiones para acabar con el SIDA.

SOBRE EL PROYECTO TB/VIH

El proyecto de TB/VIH de TAG trabaja para mejorar la investigación, los programas y las políticas para las personas viviendo con TB y VIH.



Treatment Action Group
90 Broad Street, Suite 2503
New York, NY 10004
212.253.7922 – tel
212.253.7923 – fax

tag@treatmentactiongroup.org
www.treatmentactiongroup.org

UNA GUÍA PARA ACTIVISTAS SOBRE HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

© Treatment Action Group 2017

ISBN: 978-0-9983966-1-3

Esta guía se puede usar con reconocimiento a la autoría para fines no comerciales

Tabla de contenidos

Introducción	1
Acrónimos, símbolos y definiciones clave	4
Diagnosticando la enfermedad tuberculosa activa	6
Determinando a quién examinar	6
Cribado por síntomas	6
Radiografía de tórax	7
Confirmación microbiológica y prueba de sensibilidad a medicamentos	10
Ver la bacteria -microscopía de frotis de esputo	10
Hacer crecer la bacteria – cultivo	12
Multiplicar la bacteria – amplificación de ácidos nucleicos	14
<i>GeneXpert MTB/RIF Ultra</i>	14
<i>Prueba de sonda lineal (LPA)</i>	16
<i>Amplificación isotérmica mediada por lazo (LAMP)</i>	18
Diagnosticando la TB en poblaciones especiales	19
TB extrapulmonar	19
Niños	20
Personas con VIH	20
Diagnosticando la infección tuberculosa latente	21
Test cutáneo de tuberculina (TST)	22
Prueba de interferón gamma liberado (IGRA) -Quantiferon Gold y T-SPOT.TB	22
Pruebas no aprobadas para la detección de la TB activa	24
Pruebas serológicas	24
IGRA para enfermedad activa	24
GeneDrive	25
Glosario	26
Tabla resumen de pruebas de diagnóstico de TB	28

Introducción

Diagnosticar significa detectar una enfermedad o condición. Comprender el diagnóstico de la tuberculosis (TB) es fundamental para entender por qué el mundo no está logrando terminar con la TB. Para tratar a una persona con infección tuberculosa o la enfermedad, primero debemos encontrarla y diagnosticarla. Se estima que el 41% de los casos de TB activa no fueron detectados en 2015.¹ Esto significa que un estimado de 4,3 millones de personas no recibieron el tratamiento adecuado de TB ese año, dejándolas enfermas y en riesgo de morir y con el potencial de transmitir la enfermedad a otros.² Cerrar esta inmensa brecha requerirá un mejor uso de los métodos diagnósticos actuales, así como la investigación de opciones más rápidas, simples, precisas y menos costosas. Algunos desafíos que deben abordarse mediante un mejor acceso e investigación incluyen:

Desafíos en el acceso

- falta de coordinación entre financiadores para asegurar que los recursos son utilizados eficientemente;
- la lenta adopción de las herramientas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como resultado de una inadecuada presupuestación e implementación en los programas nacionales;
- retrasos en el diagnóstico y tratamiento de la TB, a menudo provocadas por el transporte deficiente de especímenes (transporte de muestras corporales, como el esputo) y retraso en el retorno de los resultados e ineficacia en el enlace entre la persona y la atención médica;
- poca inversión en el fortalecimiento de las capacidades de laboratorio (mejorar la maquinaria y la infraestructura del laboratorio y las habilidades del personal de laboratorio).
- poca vinculación con la prevención o el tratamiento, incluyendo el poco acceso a la infancia (que a menudo no dan positivo en los test de TB aunque la enfermedad esté presente), y a la terapia para prevenir la enfermedad tuberculosa activa en grupos de alto riesgo como niños que viven con alguien con TB y personas con VIH;
- los pacientes pueden no permitirse los costes de diagnóstico y tratamiento, ya que el diagnóstico y el tratamiento no siempre están disponibles de forma gratuita en todas las instalaciones del sector público, y existen limitaciones en el reembolso o servicios gratuitos en el sector privado;
- los servicios prestados por proveedores de servicios de salud del sector privado que no siguen las políticas nacionales.

Necesidades en el acceso

- adopción de herramientas consistentes con las recomendaciones de la OMS, con presupuesto e implementación en los programas nacionales adecuados;
- absorción de todo el dinero no gastado del Fondo Global para la Lucha contra el SIDA, la TB y la Malaria asignado a programas de TB;
- reducción de los retrasos en el diagnóstico y tratamiento de la TB al asegurar el acceso adecuado a diagnósticos cercanos al paciente -o transporte fluido de los especímenes dónde los diagnósticos estén disponibles- y un retorno rápido de los resultados y un enlace eficiente con los cuidados;
- asegurar que todos los pacientes tengan acceso a pruebas de sensibilidad a medicamentos (DST, por sus siglas en inglés), al menos a las pruebas de resistencia a la rifampicina.
- mayor inversión en el fortalecimiento de las capacidades de laboratorio.

Desafíos en la investigación

- poca inversión en ciencia básica para la definición de nuevos marcadores de infección de TB, de enfermedad, de mejora o empeoramiento que puedan ser finalmente utilizadas en pruebas diagnósticas (la ciencia básica para la TB recibió sólo 139,8 millones de dólares estadounidenses en 2015, de los 455\$ millones que se estiman necesarios);
- inversión insuficiente en el desarrollo de herramientas diagnósticas (en 2015, sólo se invirtieron 62,8\$ millones de los 364\$ millones que se estiman necesarios).³

Necesidades en la investigación

- incidencia política para desarrollar herramientas de diagnóstico nuevas, más sensibles, más simples, y coste-eficaces;
- desarrollar pruebas rápidas, no invasivas (que no necesiten ser introducidas en el cuerpo) y precisas para detectar la TB en niños;
- desarrollar una prueba que no se base en el esputo, ya que el esputo (mucosidad expectorada) es complicado de producir para muchas personas (especialmente niños y personas con VIH) y no puede ser utilizado para encontrar TB fuera de los pulmones.⁴

MÁS LIMITACIONES DE LAS PRUEBAS DE TB ACTUALES

Se enumeran a continuación más limitaciones de las pruebas de TB actuales.

- No hay un test rápido para detectar la TB en todas las poblaciones (como niños o personas con VIH o TB extrapulmonar) con diagnósticos de primera línea
- La mayoría de pruebas de TB requieren una buena muestra de esputo, que algunos pacientes no pueden producir
- No existe un test rápido para detectar resistencia a medicamentos que no sean rifampicina e isoniazida
- Algunos test tienen una baja precisión, ya sea por una sensibilidad baja (alto número de falsos negativos en los resultados) o baja especificidad (alto número de falsos positivos en los resultados)⁵
- No hay un test en el punto de atención (POC, por sus siglas en inglés) que pueda utilizarse en centros de salud de bajo nivel como clínicas de salud
- La mayoría de pruebas necesita electricidad, equipo e infraestructuras⁶ (por ejemplo, niveles muy altos de bioseguridad y o mucho espacio)
- La mayoría son costosas, así que a menudo los gobiernos tienen que depender del apoyo de donantes. También hay altos costes añadidos (como costes de importación y distribución) que hacen las pruebas y testar inasequible⁷
- Más allá del ADN, no existen buenos biomarcadores (propiedades biológicas tales como células que dan una indicación de que hay una infección o enfermedad) que puedan predecir la inmunidad a la TB, la enfermedad y la cura⁸

Esta guía describe las opciones existentes para detectar la infección por TB y la enfermedad y ofrece prioridades para la incidencia política para mejorar el acceso de calidad a los diagnósticos de la TB, así como para acelerar la investigación de mejores diagnósticos -todo con la vista puesta en guiar los cuidados de la TB hacia el final de la TB. Esta guía organiza las pruebas según si pueden detectar TB activa o infección tuberculosa.

Para la TB activa, la guía organiza las pruebas según un marco conceptual desarrollado por el Dr. Madhukar Pai, “ver la bacteria, hacer crecer la bacteria, multiplicar la bacteria,” y también describe las pruebas de sensibilidad a fármacos (DST, por sus siglas en inglés) y cómo diagnosticar la TB en poblaciones especiales como niños, personas con VIH, y personas con TB extrapulmonar (TBEP). Sobre la infección tuberculosa, la guía describe las opciones disponibles para la detección y sus limitaciones. La guía también mencionará los test que no están recomendados (aunque lamentablemente aún se utilizan). Finalmente, la guía ofrece una comparación de todos los métodos diagnósticos (ver Tabla).

ACRÓNIMOS, SÍMBOLOS Y DEFINICIONES CLAVE

ADN:	ácido desoxirribonucleico, un tipo de material genético
ARN:	ácido ribonucleico, un tipo de material genético; la NAAT puede detectar ADN o ARN
CAD:	detección asistida por computadora, software que puede apoyar la lectura automática de las radiografías de tórax para el cribado de tuberculosis
DST:	prueba de sensibilidad a medicamentos (testar para ver si un medicamento funcionará contra la cepa del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> causante de la infección)
IGRA:	prueba de interferón gamma liberado (un test de la infección tuberculosa descrito en esta guía)
HIV:	virus de la inmunodeficiencia humana (un virus que debilita el sistema inmune si no se trata)
LAM:	lipoarabinomano (un componente de la pared celular del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> que está presente en personas con tuberculosis activa)
LED:	diodo emisor de luz (un instrumento que emite luz cuando una corriente eléctrica pasa a través de él)
LPA:	prueba de sonda lineal (un test para la tuberculosis y la sensibilidad a fármacos que se describe en esta guía)
LTBI:	infección tuberculosa latente (infección por el <i>Mycobacterium tuberculosis</i> que no causa enfermedad tuberculosa activa; LTBI no hace enfermar a la persona y no se transmite a otros)
MTB:	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (el organismo que causa la infección y enfermedad tuberculosa)
NAAT:	prueba de amplificación de ácido nucleico, un test que amplifica y detecta el material genético; muchas pruebas de tuberculosis explicadas en esta guía detectan la tuberculosis al detectar el material genético del <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS:	Organización Mundial de la Salud
POC:	punto de atención; en términos del diagnóstico de la tuberculosis, un test POC es una prueba disponible en los niveles más bajos del sistema sanitario, como una clínica de salud
PPD:	derivado proteico purificado (un componente del test cutáneo de tuberculina, descrito en esta guía)
QA:	Sistema de calidad

ACRÓNIMOS, SÍMBOLOS Y DEFINICIONES CLAVE

TB:	tuberculosis
TB CAB:	Junta Asesora Comunitaria Global de la TB, un grupo independiente de activistas formados en investigación de la tuberculosis y cuestiones de acceso a cuidados
TB-DR:	tuberculosis resistente a fármacos, lo que significa que la cepa de la bacteria causante de la infección no puede ser eliminada con un medicamento que normalmente es efectivo
TBEP:	tuberculosis extrapulmonar (tuberculosis fuera de los pulmones)
TB LAMP:	la amplificación isotérmica mediada por lazo es una técnica utilizada en un test del mismo nombre para la detección de la tuberculosis
TB-MDR:	tuberculosis resistente a múltiples fármacos (tuberculosis que es resistente a los dos medicamentos de primera línea más potentes utilizados para tratarla, rifampicina e isoniazida)
TB-RR:	tuberculosis que es resistente a rifampicina, uno de los medicamentos más potentes que se utilizan habitualmente para tratarla
TB-DS:	tuberculosis sensible a los medicamentos, lo que significa que la cepa infecciosa de la bacteria aún puede ser eliminada por los medicamentos de primera línea (rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol)
TB-XDR:	tuberculosis extensamente resistente a los medicamentos (tuberculosis multirresistente que también es resistente a una fluoroquinolona (un tipo de fármaco de segunda línea) y un inyectable de segunda línea)
TIC:	tecnología de la información y la comunicación
TST:	test cutáneo de la tuberculina (un test para detectar la presencia de MTB, descrito en esta guía)
USD:	dólares estadounidenses

Diagnosticando la enfermedad tuberculosa activa

DETERMINANDO A QUIÉN EXAMINAR

No todo el mundo necesita hacerse la prueba de TB -las pruebas innecesarias pueden exponer a las personas a riesgo y malgastar recursos innecesariamente. Hay unas herramientas sencillas que pueden guiar en la decisión sobre quién debería hacerse la prueba de la TB, estas herramientas no son muy específicas (esto es, no pueden determinar de forma precisa si una persona tiene TB), pero son muy sensibles (esto significa que es poco probable que pierdan un caso de TB), por lo que pueden ayudar a “descartar” la TB activa o determinar quién debería hacerse pruebas microbiológicas de TB (descritas en la siguiente sección). A estas herramientas se las puede llamar de triaje o herramientas de cribado, ya que ayudan a determinar quién necesita y quién no hacerse más pruebas de TB. Las dos herramientas de cribado principales son el cribado por síntomas y la radiografía de tórax.

Cribado por síntomas

Aunque la TB comparte síntomas con muchas otras enfermedades, la mayoría de personas con TB tienen los siguientes síntomas:

1. Tos (cualquier duración)⁹
2. Sudores nocturnos
3. Pérdida de peso
4. Fiebre
5. Toser sangre (llamado hemoptisis).¹⁰

Las personas deberían hacerse las pruebas de cribado cuando tienen uno o más de los síntomas listados arriba, especialmente tos, sudores nocturnos, pérdida de peso y fiebre.

Los programas de TB nacionales y locales deberían organizar actividades para hacer criba por síntomas de forma regular entre las poblaciones de alto riesgo, y las personas con los síntomas listados arriba deberían recibir seguimiento para una evaluación más profunda. Las poblaciones de alto riesgo pueden ser categorizadas por:

- (1) Comunidad (por ejemplo, áreas con alta prevalencia de TB como vecindarios empobrecidos, inmigrantes de zonas con alta prevalencia de TB y personas con contacto directo con alguien con TB);
- (2) Departamentos hospitalarios y centros de atención primaria sanitaria (por ejemplo, personas previamente tratadas por TB, personas viviendo con VIH y personas haciéndose las pruebas del VIH, personas con desnutrición, personas con diabetes, y otros grupos que tengan sistemas inmunes comprometidos);
- (3) Tipo de residencia (personas en prisión y personal de centros de detención, personas en albergues, personas viviendo en centros de inmigración y detención, personas en entornos congregados, como el ejército);
- (4) Lugares de trabajo (por ejemplo, trabajadores de atención sanitaria, minería, y otras personas en lugares de trabajo con una alta prevalencia de TB).¹¹

Los activistas deberían:

- llevar a cabo formación sobre tratamientos en sus comunidades para que las personas de dichas comunidades estén informadas sobre los síntomas de la TB y puedan acudir lo antes posible a un centro de salud;
- animar a sus programas de TB nacionales y locales a instaurar políticas y prácticas para el cribado de síntomas en poblaciones de alto riesgo.

CRIBADO POR SÍNTOMAS HERRAMIENTA DE CRIBADO NO PUEDE DETECTAR LA RESISTENCIA A FÁRMACOS	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none">▪ Bajo coste▪ Poca tecnología▪ Rapidez▪ No invasivos▪ No existe un riesgo especial para la persona evaluada o el trabajador de salud (si las medidas de control de la infección se llevan a cabo)	<ul style="list-style-type: none">▪ Puede indicar TB incorrectamente, ya que muchas condiciones de salud pueden tener los mismos síntomas (la poca especificidad lleva a falsos positivos de TB)▪ Pueden perderse casos, ya que algunas personas con TB activa no tienen los síntomas típicos de la TB en los primeros estadios de la enfermedad (sensibilidad imperfecta)▪ No puede utilizarse para cribar la TB fuera de los pulmones▪ Necesita una gran cantidad de recursos en relación al número de personas identificadas con TB si no se dirige a grupos de alto riesgo (bajo rendimiento)

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Improving early detection of active TB through systematic screening. Ginebra. Organización Mundial de la Salud; 2013. Disponible en inglés en http://www.who.int/tb/publications/tbscreening_factsheet.pdf?ua=1 (visitado el 9 de agosto de 2016)

Radiografía de tórax

La radiografía es una prueba rápida y habitual que puede crear una imagen de las estructuras dentro del cuerpo; como tal, se utiliza para distintos propósitos. Las radiografías de tórax pueden ayudar a identificar la TB en los pulmones (conocida como TB pulmonar): el aire en los pulmones normalmente se ve negro, mientras que si hay daño en los pulmones por la TB (en la forma de lesiones), la radiografía mostrará sombras grises o blancas anormales.¹² La radiografía de tórax digital es una forma más moderna de radiografía que, en lugar de utilizar película y diapositivas, produce imágenes digitales que pueden leerse en un ordenador (incluso por expertos no presentes). La OMS recomienda la radiografía de tórax como una herramienta esencial para acabar con la TB, señalando su sensibilidad para el cribado de TB activa, su importancia para el diagnóstico de TB pediátrica, cómo puede mejorar la eficiencia en el uso de GeneXpert MTB/RIF Ultra (un test descrito en más detalle más adelante), su utilidad ayudando a diagnosticar TB en personas con VIH, y su rol para descartar TB activa antes de tratar la infección latente tuberculosa.¹³

Tanto la radiografía convencional como la digital pueden utilizarse para el cribado de la TB. Si embargo, ya que una radiografía de tórax normal puede indicar otros problemas de salud, como el cáncer de pulmón o la neumonía, se requieren pruebas adicionales. La radiografía de tórax no puede descartar la TB fuera de los pulmones en personas con VIH (los cuáles pueden tener radiografías de tórax que no indican TB incluso aunque la tengan).

Las recomendaciones de la OMS también señalan la disponibilidad de la detección asistida por computadora (CAD, por sus siglas en inglés), como el software llamado CAD4TB, puede ayudar a las personas leyendo las radiografías en el diagnóstico de la TB. Los creadores de este software sugieren que puede analizar radiografías automáticamente para detectar cualquier anomalía e indicar la posibilidad de TB activa, lo que sería especialmente útil en zonas sin demasiado personal especializado.¹⁴ La OMS no recomienda el uso de herramientas de lectura asistida por computadora, pero revisará la evidencia y puede que haga una recomendación en el futuro.

Los activistas deberían:

- defender la disponibilidad de radiografías de tórax sin coste en sus comunidades con el objetivo de diagnosticar la TB y otras enfermedades, y reducir la carga financiera de los pacientes;
- defender que los servicios sanitarios provean de buenos sistemas de referencia para las pruebas de seguimiento además de las radiografías de tórax para la confirmación de la presencia de TB u otras condiciones;
- supervisar la próxima revisión de la OMS de las evidencias sobre herramientas de lectura asistidas por computadora (por ejemplo, CAD4TB), para ver si estas herramientas pueden ayudar a hacer que el uso de la radiografía de tórax sea más eficiente y accesible.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX HERRAMIENTA DE CRIBADO NO PUEDE DETECTAR LA RESISTENCIA A FÁRMACOS	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Económico ▪ Rápido ▪ Ampliamente disponible en áreas urbanas ▪ Alta sensibilidad, por lo que puede descartar TB pulmonar activa (un resultado negativo significa que no hay TB) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Debe tener seguimiento con pruebas adicionales para confirmar la TB (poca especificidad) ▪ Sólo puede ser utilizada para detectar la TB en los pulmones ▪ La radiografía de tórax es un test de cribado y no de diagnóstico ▪ 10-15% de los cultivos positivos a la TB no son detectados por la radiografía de tórax (sensibilidad imperfecta); en personas con VIH, hasta el 30% de los pacientes con TB pueden no ser detectados por la radiografía de tórax ▪ No todas las lesiones pueden ser atribuidas a la TB (baja especificidad) ▪ No puede decir si una persona tiene TB sensible o resistente a fármacos ▪ Se requiere equipamiento especial con acceso adecuado a energía ▪ Se requiere personal formado en el manejo del aparato y su interpretación

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX | HERRAMIENTA DE CRIBADO | NO PUEDE DETECTAR LA RESISTENCIA A FÁRMACOS

Ventajas	Desventajas
<p>Ventajas adicionales de la radiografía torácica digital:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se requieren pocos consumibles, como película (por lo tanto, menor coste por test y menos riesgo de escasez) ▪ Los resultados están disponibles inmediatamente ▪ Menor dosis de radiación ▪ Los sistemas portátiles son más convenientes y permiten su uso en unidades móviles de salud y actividades de divulgación ▪ Permite el envío electrónico de imágenes a técnicos en imagen que no estén presentes, lo que puede mejorar la calidad y capacidad de investigación ▪ Más fácil almacenar y encontrar las imágenes ▪ Mejor calidad de la imagen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trabajadores de atención sanitaria pueden interpretar la misma radiografía de forma diferente (variabilidad inter e intra del lector) ▪ Disponibilidad limitada en países de rentas bajas y medias, especialmente en zonas ▪ No existe sistema de informe universal ni acordado ▪ Expone a la persona a pequeñas cantidades de radiación, requiere procedimientos y equipo especial (como el uso de ropa protectora) para la persona a hacerse la prueba y el trabajador de salud. Se requiere personal formado en el manejo del aparato y su interpretación

Fuentes: CheckTB. Innovative chest X-ray solutions supporting TB prevalence studies. Ginebra. Stop TB Partnership; 2009. Disponible en inglés en: http://www.who.int/tb/advisory_bodies/impact_measurement_taskforce/meetings/prevalence_survey/chest_x_ray_solutions.pdf (Visitado el 8 de agosto de 2016)

World Health Organization. Chest Radiography in Tuberculosis Detection. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: http://www.who.int/tb/publications/Radiography_TB_factsheet.pdf (Accessed 2017 January 30)

CONFIRMACIÓN MICROBIOLÓGICA

Idealmente, la TB debería diagnosticarse mediante lo que llamamos confirmación microbiológica; esto es, detectar la bacteria que causa la TB (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB). Identificar la presencia del microbio en sí proporciona cierto diagnóstico y es necesario también para determinar a qué fármacos es sensible o resistente la cepa de la bacteria para ofrecer el tratamiento. Hay numerosas pruebas que pueden hacer esto, y los agrupamos aquí siguiendo el marco conceptual desarrollado por el experto en diagnóstico de la TB, el Dr. Madhukar Pai: ver la bacteria, hacer crecer la bacteria, multiplicar la bacteria.

Con la excepción de la prueba de LAM (que se utiliza para una población de pacientes específica, ver abajo), los test microbiológicos para la TB no son POC. Esto significa que en muchos centros donde los pacientes acceden a cuidados no están disponibles todas las pruebas necesarias en el centro. Por lo tanto, es crítico un sistema de transporte y referencia de muestras para una red de laboratorios de TB. Centros sin esos sistemas no proporcionan al paciente acceso a la necesaria detección de la TB rápida y de calidad ni a la DST, o se espera que sean los pacientes que vayan a otros centros, lo que puede implicar unos costes significativos para el paciente y un retraso en el diagnóstico.

Los activistas deberían:

- defender un sistema fuerte de transporte y referencia de muestras, permitiendo un retorno de resultados rápido y fiable y reduciendo la carga financiera de los pacientes.

Ver la bacteria –Microscopía de frotis de esputo

La manera más antigua de detectar TB es mirar a través del microscopio para ver si hay presencia de bacterias de TB en el esputo (flema tosida) de las personas que se cree que están enfermas por TB. Como la bacteria de la TB tiene una pared celular grasa, puede ser tintada utilizando líquidos que contienen ácido para hacerlas visibles bajo el microscopio. Esta es una manera relativamente sencilla y rápida de diagnosticar la TB, y sigue siendo el método más común alrededor del mundo. La microscopía también es importante para supervisar el tratamiento -si la muestra de una persona se mantiene positiva tras dos meses de tratamiento de la TB, es señal de que el tratamiento no está funcionando. Sin embargo, la microscopía de esputo tiene muchas limitaciones. Por definición, se basa en el esputo, que es complicado para las personas (especialmente niños) de producir y es la muestra errónea para diagnosticar TB fuera de los pulmones. Otras bacterias del grupo de las Micobacteria llamadas micobacterias no tuberculosas también pueden observarse con este sistema (especificidad imperfecta) y los pacientes pueden recibir el tratamiento de la TB equivocadamente cuando tienen otra enfermedad micobacterial. La microscopía también falla en detectar muchos casos de TB (sensibilidad baja), especialmente entre las personas que viven con VIH y niños. La fluorescencia, una técnica que hace que las muestras brillen, puede ayudar a mejorar la sensibilidad de la microscopía al hacer que la bacteria de MTB sea más fácil de detectar visualmente. En 2010, la OMS avaló un método mejorado de microscopía de esputo llamada Microscopía de Fluorescencia LED, que aumenta la sensibilidad de la microscopía de muestras al utilizar una bombilla de alta potencia para ayudar a guiar en la identificación del microbio. La OMS recomienda que la microscopía LED reemplace, por etapas, el microscopio con luz normal.^{15,16}

Los activistas deberían:

- promover el uso de pruebas más precisas (alta sensibilidad y especificidad) como GeneXpert (ver abajo) como el test diagnóstico inicial para TB;
- cuando se utilicen muestras o esputo, llamar al reemplazo

MICROSCOPIA DE FROTIS DE ESPUTO DIAGNÓSTICO TB ACTIVA NO PUEDE DETECTAR LA RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sencillo, económico y rápido ▪ Adecuado para laboratorios de bajo y alto nivel, incluyendo los laboratorios con niveles bajos de bioseguridad ▪ Puede ser utilizado para monitorear el tratamiento ▪ Ampliamente disponible <p>Las ventajas adicionales del microscopio LED incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mayor sensibilidad (un 10%) que el microscopio con luz convencional ▪ Fuente de luz económica con una batería de larga duración ▪ Requiere menos energía que el microscopio normal o con luz fluorescente convencional ▪ Reduce el tiempo para detectar la TB 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se basa en esputo ▪ Sólo puede utilizarse para la TB pulmonar ▪ Baja sensibilidad, especialmente en la TB extrapulmonar, personas con VIH y niños ▪ No puede diferenciar entre MTB y otro tipo de bacterias del mismo grupo ▪ No puede diferenciar TB sensible a fármacos de la resistente ▪ Es difícil implementar un buen sistema de calidad (QA, por sus siglas en inglés), lo que es vital para asegurar resultados de alta calidad

Fuente: Implementing TB diagnostics. Organización Mundial de la Salud. 2015 Ginebra: WHO policy framework. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1 (Visitado el 28 de julio de 2016)

Hacer crecer la bacteria – Cultivo

La forma más precisa de diagnosticar la TB -el estándar de oro- es a través del cultivo. Cultivar significa tomar esputo u otra muestra del cuerpo que se sospeche que contiene la bacteria de la TB, descontaminarla (evitar que crezcan otros organismos que no sean la TB), y darle tiempo para que crezca en un material o medio específico. El medio puede ser sólido o líquido. Si hay bacterias de la TB en la muestra, su crecimiento puede verse ya sea a simple vista o detectado automáticamente por una máquina. El cultivo también puede detectar la TB resistente a fármacos (DR-TB) (ver recuadro de la página 13). También debería utilizarse el cultivo para monitorear el tratamiento de TB multirresistente a fármacos (MDR-TB); la OMS recomienda tomar y cultivar muestras mensualmente.¹⁷

Existen dos tipos de cultivo, líquido y sólido. Ambos tipos deben realizarse en los laboratorios centrales de referencia. El cultivo líquido puede hacerse automáticamente y es mucho más rápido (unas dos semanas) que el cultivo sólido (que puede necesitar hasta dos meses). El cultivo líquido puede hacerse con la máquina automática de Becton Dickinson BACTEC MGIT, que cuesta 38.950\$ y 16,88\$ por muestra.^{18,19} Hay una opción no comercial para el cultivo líquido llamada MODS que es más barata (5,5\$ por test) y que da los resultados de sensibilidad a medicamentos para isoniazida y rifampicina en siete días. Aunque no es automática, esta prueba está avalada por la OMS y se usa de forma habitual en Perú, y hay una versión comercial disponible a través de Hardy Diagnostics.

A menudo los resultados del cultivo llegan tarde para tomar decisiones informadas sobre el tratamiento o se pierden. Para que el cultivo tuviera los resultados deseados, su implementación requiere de buenos sistemas para garantizar un tiempo de respuesta rápido (soluciones para el transporte de muestras) y la entrega de información (tecnología de la información y la comunicación o soluciones TIC).

Los activistas deberían:

- abogar por la capacidad de cultivo líquido en laboratorios de referencia en sus países, incluida la capacidad suficiente para el monitoreo del tratamiento (cultivo líquido o sólido) para saber si los pacientes están respondiendo al tratamiento de DR-TB;
- abogar por el transporte eficiente de muestras y redes de información para que los profesionales clínicos puedan enviar las muestras a los laboratorios de referencia y obtener los resultados de vuelta lo antes posible;
- monitorear los preciosⁱ de la maquinaria y los agentes reactivos y garantizar que Becton Dickinson ponga a disposición precios concesionales (reducidos) para los países de ingresos bajos y medios.

i. El precio negociado por FIND puede verse en <http://www.finddx.org/find-negotiated-product-pricing/>

CULTIVO | DIAGNÓSTICO DE LA TB ACTIVA | PUEDE DETECTAR LA RESISTENCIA A FÁRMACOS

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Da diagnóstico definitivo de TB ▪ Puede detectar entre 30 y 50% más de casos que el microscopio (alta sensibilidad) ▪ Proporciona los aislamientos necesarios para las pruebas de susceptibilidad a medicamentos (DST) ▪ Necesario para monitorear el tratamiento de DR-TB 	<p>Las desventajas del cultivo sólido incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los resultados toman mucho tiempo (sobre dos meses) debido al crecimiento lento ▪ Se necesitan altos niveles de bioseguridad ▪ Se requiere personal altamente cualificado ▪ *Se necesita electricidad
<p>Las ventajas adicionales del cultivo líquido incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Puede procesar un número más elevado de muestras que el sólido (10% más) ▪ Más rápido que el cultivo sólido 	<p>Las desventajas del cultivo líquido incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Propensión a la contaminación; el transporte rápido de las muestras es crítico ▪ Más caro que el cultivo sólido si utilizas MGIT; el fabricante no está otorgando precios concesionales a todos los países que lo necesitan ▪ *Se necesitan reactivos para llevar a cabo el test ▪ Más requisitos de bioseguridad debido al gran volumen de muestras infecciosas

Fuente: Implementing TB diagnostics. Organización Mundial de la Salud. 2015 Ginebra: WHO policy framework. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1 (Visitado el 28 de julio de 2016)

*tanto para cultivo líquido como sólido

Prueba de sensibilidad a medicamentos (DST por sus siglas en inglés)

La DST es muy importante para definir el tratamiento de la TB ya que informa al personal médico si una cepa de TB es o no susceptible a un medicamento concreto; en otras palabras, si ese fármaco funcionará o no. Hay dos tipos de métodos de DST: fenotípico y genotípico. El método fenotípico usa cultivo. Las colonias de bacterias que crecen son colocadas en placas que contienen el fármaco en cuestión. Si la bacteria crece, significa que es resistente al medicamento; si no crece, son sensibles a él. La DST fenotípicas pueden usar cultivo líquido o sólido y pueden hacerse con pruebas directas o indirectas. La prueba directa es cuando la muestra de TB se coloca directamente en un medio que contiene el fármaco; la prueba indirecta es cuando se utiliza MTB puro cultivado de una muestra original²⁰. Los métodos genotípicos se describen con más detalle en la siguiente sección. En general, la DST fenotípica requiere más tiempo para dar los resultados que la DST genotípica.

Multiplicar la bacteria

Las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT, por sus siglas en inglés) es un método utilizado para detectar la TB así como otros patógenos. Las pruebas NAAT busca material genético o moléculas de la bacteria (conocido como ADN o ARN) en muestras, por lo que se llaman pruebas genotípicas o molecular. Como la resistencia a medicamentos está escrita en la información genética de la bacteria MTB, muchos test NAAT también pueden DST genotípica. Las NAAT son mucho más rápidas que el cultivo porque su tecnología multiplica el material genético de la bacteria para que sea más fácil detectarla, en lugar de esperar a que crezca la bacteria. Otra ventaja es que se pueden procesar numerosas muestras a la vez (llamado alto rendimiento)²¹. Los métodos moleculares también son menos propensos a verse afectados por la contaminación. Actualmente hay tres tipos de pruebas NAAT recomendados por la OMS.

GeneXpert MTB/RIF Ultra

El sistema GeneXpert de Cepheid es una NAAT basada en cartuchos que pueden utilizarse para distintas indicaciones. El cartucho avalado por la OMS de MTB/RIF Ultra puede detectar la TB y la resistencia a rifampicina de forma simultánea, y puede analizar desde 1 a 80 muestras a la vez (dependiendo del instrumento adquirido).²² Un test rápido y completamente automatizado, GeneXpert MTB/RIF Ultra necesita unas dos horas. Funciona muy bien con esputo, y su sensibilidad es mejor que con el microscopio, incluso para las personas con VIH. El nuevo cartucho MTB/ RIF Ultra, que recibió el respaldo de la OMS en 2017, puede detectar mejor la tuberculosis que el cartucho MTB/RIF antiguo en personas cuya TB es normalmente la más difícil de diagnosticar (personas con VIH, esputo negativo a tuberculosis o TB meníngea). También puede utilizarse con otro tipo de muestras para diagnosticar la TBEP (ver página 19). Una máquina de GeneXpert de cuatro cartuchos a un precio negociado para los países aptos está entorno a los 17.000\$ y cada cartucho cuesta unos 10\$.

Cepheid está trabajando en un cartucho para XDR que pueda detectar la resistencia a isoniazida y a los medicamentos de segunda línea, y por tanto puedan ayudar a empezar rápidamente el tratamiento más efectivo según la cepa de TB una vez la resistencia a rifampicina ha sido identificada.

Respondiendo a algunos de los retos alrededor de la introducción de GeneXpert, Cepheid también está desarrollando una nueva plataforma llamada Omni. La plataforma original de GeneXpert tiene una dependencia problemática de la electricidad y una tendencia a producir más y más errores con el tiempo si se expone al polvo. El Omni de Cepheid, una plataforma de un solo cartucho supuestamente es más resistente y puede usar batería o energía solar, puede resistir el polvo y el calor, y se espera que tenga menos requisitos de capacitación.

Diversos competidores están desarrollando test similares al GeneXpert, como el TrueNAT de Molbio, pero aún no han recibido aprobación de la OMS.

Los activistas deberían:

- abogar por el uso de GeneXpert como la prueba primaria para todos los pacientes de TB;
- abogar por redes de transporte de muestras eficientes para que el personal clínico pueda referir las muestras a los centros con GeneXpert y tener los resultados de vuelta lo antes posible;
- continuar solicitando precios reducidos, basados en el volumen de las máquinas y consumibles de Xpert (por ejemplo, cartuchos), para que los países de ingresos bajos y medianos no dependan de los donantes para comprar y dar servicio a los instrumentos Xpert;

- solicitar a Cepheid y Danaher priorizar y agilizar la investigación y desarrollo de la plataforma Omni y los cartuchos XDR.
- solicitar a los donantes el apoyar el desarrollo y la prueba de test alternativos en proceso, como el TrueNAT de Molbio.

GENEXPERT MTB/RIF ULTRA DIAGNÓSTICO DE LA TB ACTIVA PUEDE DETECTAR LA RESISTENCIA A RIFAMPICINA	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Puede detectar la TB y la resistencia a rifampicina simultáneamente ▪ Rápido (resultados en menos de dos horas) ▪ Sensibilidad alta (88%) y especificidad alta (99%) si se compara con cultivo líquido de muestras de esputo ▪ Se requiere un nivel bajo de bioseguridad (comparado con cultivo) y similar a la microscopía ▪ Formación mínima del personal ▪ Puede detectar tanto TB pulmonar como TBEP ▪ Se puede utilizar el mismo sistema para otras condiciones como el diagnóstico temprano de VIH pediátrica y el monitoreo de la carga viral (pendiente de la aprobación de la OMS) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Requiere una fuente de electricidad estable e ininterrumpida (no apropiada para regiones con cortes de suministro) ▪ La temperatura de funcionamiento no debe exceder los 30°C y los cartuchos deben almacenarse a menos de 28°C (en habitaciones con aire acondicionado) ▪ La vida útil de los cartuchos debe ser monitoreada ya que son propensos a estropearse (la vida útil de los MTB/RIF es de 22 meses; en el caso de Ultra, tendrá una vida útil aún más corta) ▪ Deben ponerse en marcha medidas de seguridad para evitar el robo de ordenadores portátiles o de sobremesa ▪ No puede utilizarse para monitorear el tratamiento de TB ▪ La precisión del instrumento necesita ser revisada (calibrada) cada año

Fuente: Implementing TB diagnostics. Organización Mundial de la Salud. 2015 Ginebra: WHO policy framework. Disponible en inglés en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1 (Visitado el 28 de julio de 2016)

Prueba de sonda lineal (LPA)

Otro tipo de test NAAT es la prueba de sonda lineal (LPA, por sus siglas en inglés). Este tipo de tecnología toma material genético (ADN) tanto de especímenes clínicos como de MTB aisladas (colonias de MTB que han sido separadas de otros materiales como el esputo u otra muestra utilizada para cultivo). Entonces la parte del material genético que codifica la resistencia a un determinado medicamento se multiplica y se adhiere a sondas de colores específicos. Estos colores aparecen en una tira de papel, permitiendo que los resultados del test puedan leerse visualmente al observar el color resultante. Dependiendo de si la LPA puede detectar resistencia a los medicamentos de primera o segunda línea (isoniazida y rifampicina, o algunas fluoroquinolonas e inyectables, respectivamente, se llama LPA de primera línea o de segunda línea. Las LPA de primera línea pueden detectar la resistencia a rifampicina e isoniazida en menos de dos horas. La OMS avaló la LPA de primera línea en 2008, antes del aval al GeneXpert en 2010.²³ La LPA de primera línea avalada por la OMS es producida por dos compañías distintas, Hain's Lifescience y Nipro. El precio negociado por FIND por test cada test de LPA de primera línea está alrededor de los 7,95\$ y cada kit (96 test) cuesta 795\$.²⁴ El coste estimado para todas las piezas de la maquina para realizar la prueba asciende a los 46.580\$.²⁵

La LPA de segunda línea, llamada MTBDRsl, recibió el aval de la OMS en 2016 y es fabricada por Hain's Lifesciences.²⁶ MTBDRsl puede detectar la resistencia a algunas fluoroquinolonas (ofloxacin y levofloxacin) y a todos los inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina y capreomicina) y al etambutol.²⁷ Dado que produce los resultados rápidamente, es muy importante para tomar la decisión sobre quién puede tomar un régimen acortado. Sin embargo, como es imperfecto para detectar la resistencia a otras fluoroquinolonas, como la moxifloxacin o la gatifloxacin, su inclusión en el régimen para TB-MDR debería guiarse por los resultados del cultivo.²⁸

Los activistas deberían:

- abogar por la disponibilidad de la LPA de segunda línea en laboratorios centrales de referencia para ayudar a la selección del tratamiento adecuado por el equipo médico;
- promover que Hain implemente un sistema de precio transparente y justo, basado en el volumen de sus productos LPA para incentivar su adopción mientras se trabaja hacia la reducción de precios.

PRUEBA DE SONDA LINEAL (LPA) | DIAGNÓSTICO DE LA TB ACTIVA | PUEDE DETECTAR LA RESISTENCIA A FÁRMACOS

Ventajas	Desventajas
<p>LPA de primera línea</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Puede detectar tanto la resistencia a rifampicina como a isoniazida simultáneamente ▪ Detección rápida* (48 horas) de TB-RR y TB-MDR ▪ Alto rendimiento —puede procesar hasta 48 muestras al mismo tiempo* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todavía requiere cultivo y DST* ▪ Solo puede utilizarse en laboratorios centrales o de referencia o en laboratorios regionales bien equipados. Se necesita mucho espacio (tres habitaciones separadas) * ▪ No puede utilizarse para seleccionar los medicamentos de segunda línea en regímenes ▪ La sensibilidad para detectar la resistencia a isoniazida es baja (entorno al 85%) comparado con los métodos de cultivo ▪ La capacitación del personal es intensiva*
<p>LPA de segunda línea (MTBDRsl)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Una vez el paciente es diagnosticado de TB-RR o TB-MDR, la LPA de segunda línea puede usarse en lugar de la DST fenotípica para detectar fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea solamente ▪ Para TB-RR o TB-MDR confirmada, se puede utilizar directamente esputo para la prueba, a diferencia de la LPA de primera línea. Esto acorta el tiempo para el tratamiento, ya que es más rápido que la LPA de primera línea ▪ Puede detectar resistencia a las fluoroquinolonas de segunda línea y a los medicamentos inyectables de segunda línea en un día de trabajo (alrededor de 24 horas) ▪ Puede detectar tanto TB pulmonar como extrapulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No puede reemplazar la DST fenotípica basada en cultivo para otros fármacos de segunda línea como la cicloserina o el linezolid ▪ Solo pueden utilizarse muestras de TB-RR y TB-MDR confirmadas para realizar la prueba ▪ La DST basada en el cultivo fenotípico normal se debe utilizar en la evaluación de seguimiento de los pacientes con un resultado negativo, especialmente en entornos con una alta probabilidad previa a la prueba de resistencia a las fluoroquinolonas

Fuente: World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second line tuberculosis drugs. Policy Guidance. Ginebra. Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en inglés en <http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf> (visitado el 28 de julio de 2016)

* igual para LPA de segunda línea

Amplificación isotérmica mediada por lazo (LAMP)

La amplificación isotérmica mediada por lazo (LAMP, por sus siglas en inglés) de la TB es una NAAT manual. Con LAMP, la amplificación y detección de un gen se puede completar en un único paso.²⁹ El test no necesita instrumentos sofisticados y puede usarse en centros de salud periféricos (más cercanos a los lugares donde las personas van a buscar atención, en comparación con el laboratorio central), ya que los requerimientos de bioseguridad son similares a la microscopía de frotis de esputo. El fabricante del TB-LAMP es Eiken Chemical Company Ltd (Tokio, Japón).

Las ventajas incluyen que el TB LAMP es rápido (toma unos 40 minutos) y genera un resultado que puede verse a simple vista bajo una luz ultravioleta. En agosto de 2016, la OMS recomendó que LAMP se usara para la detección de la TB sustituyendo la microscopía de esputo para el diagnóstico de TB pulmonar en adultos con signos y síntomas de TB.³⁰ La TB LAMP es más sensible que la microscopía de esputo, y se detectan un 40% más de pacientes con muestras de frotis negativas si la TB LAMP se utiliza como test adicional una vez realizada la microscopía. La OMS no se mostró ni a favor ni en contra del uso de TB LAMP para la detección de TB en personas con VIH dada la falta de evidencia disponible.³¹ La TB LAMP no puede sustituir a la microscopía de frotis de esputo para el seguimiento del tratamiento. La TB LAMP necesita electricidad y controlar la temperatura.

Dada la superior sensibilidad y especificidad y la capacidad de detectar la resistencia de rifampicina en primera instancia del test de Cepheid Xpert MTB/RIF, así como la prevista plataforma Omni para POC que necesitará menos formación, la introducción de la TB LAMP parece no ofrecer muchos beneficios. La introducción de un nuevo test requiere formación, elaborar esquemas de sistemas de calidad y distribución, servicio y mantenimiento, etc. Esto es costoso y requiere mucho tiempo, especialmente para entornos con recursos limitados. El equipo LAMP (entorno a los 703\$) es menos caro que GeneXpert, pero el coste de Omni será similar a los costes del instrumental necesario para TB LAMP, mientras que el coste por test del TB LAMP es aproximadamente el mismo que un cartucho de MTB/RIF (7€ o 9,7\$ por test del TB LAMP versus los 10\$ del MTB/RIF), lo que no ahorra costes, especialmente si consideramos que el LAMP no puede detectar la resistencia a rifampicina. Cada ejecución de seis pruebas de LAMP necesita una muestra positiva y una negativa (por tanto, añadiendo el coste de dos test adicionales por ejecución). Por lo tanto, no vale realmente la pena invertir en la introducción de la TB LAMP.

TB LAMP | DIAGNÓSTICO DE LA TB ACTIVA | NO PUEDE DETECTAR LA RESISTENCIA A FÁRMACOS

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rápido—necesita menos de una hora para obtener los resultados ▪ Nivel bajo de bioseguridad, similar a la microscopía ▪ Más sensibilidad que la microscopía de esputo (un 15% más de pacientes) ▪ Equipamiento más asequible que GeneXpert 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No puede distinguir entre TB-DR y TB-DS ▪ Menos especificidad que la microscopía -por lo tanto más falsos negativos en los resultados (más personas identificadas como que tienen TB cuando no la tienen) ▪ Peor que GeneXpert en términos de sensibilidad ▪ Parecido a GeneXpert, no PUEDE utilizarse para hacer seguimiento del tratamiento porque no puede distinguir entre bacteria viva y muerta. Por lo tanto, la microscopía de frotis de esputo sigue siendo necesaria para el monitoreo ▪ La TB-LAMP requiere de numerosos pasos (unos 10 pasos) para ejecutar la prueba y algunos de los pasos requieren tiempo y espacio. Por lo tanto, necesita inversión para formación y QA

Fuente: Organización Mundial de la Salud. The use of loop mediated isothermal amplification for the diagnosis of TB. Policy Guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en inglés en: http://www.who.int/tb/features_archive/TB_LAMP/en/ (Visitado el 15 de agosto de 2016)

Global Laboratory Initiative. Practical Considerations for Implementation of TB-LAMP. Global Laboratory Initiative. Practical Considerations for Implementation of TB-LAMP. Ginebra: Stop TB Partnership; 2016. Disponible en: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/> (Visitado el 30 de enero 2017)

Los activistas deberían:

- asegurar que los programas nacionales de TB no implementan la LAMP en entornos con alta tasa de TB-MDR o VIH, o en ningún entorno que ya esté usando de forma eficaz el GeneXpert.

DIAGNOSTICANDO LA TB EN POBLACIONES ESPECIALES

TB extrapulmonar (TBEP)

La TBEP es TB fuera de los pulmones. Globalmente, entre un 17 y un 52% de personas tienen TBEP.³² Cuando se sospecha que alguien puede tener TBEP, se debe tomar una muestra del área que se cree infectada con TB -por ejemplo, en los nódulos linfáticos debe extraerse una muestra líquida del centro del nódulo con una aguja.³³ Es muy probable que la prueba de frotis salga negativa, ya que el área de la enfermedad no son los pulmones. Se utilizan una combinación de pruebas para diagnosticar la TBEP, incluyendo NAAT y cultivo. El GeneXpert está avalado para el diagnóstico de TBEP en un tipo de muestras seleccionadas, incluyendo las de nódulos linfáticos, fluido cerebroespinal y tejidos.^{34,35} El GeneXpert es más rápido que el cultivo, que es otra opción para testar muestras de estos sitios del cuerpo. Una biopsia (examen de tejido del cuerpo para detectar la presencia de la enfermedad) de muestras de la presunta zona de infección también es muy útil. El tratamiento empírico debería ser utilizado si los resultados son negativos, pero aún existe una sospecha clínica muy elevada, y debería ser revisada a la semana del inicio para comprobar si el paciente responde o no al tratamiento.³⁶ La sangre no es un tipo de muestra para TBEP, y los análisis sanguíneos no pueden utilizarse para comprobar una posible TBEP.

Niños

Los niños y niñas son mucho más propensos que los adultos a progresar a enfermedad activa si se infectan con TB, pero diagnosticarla en niños es muy difícil. El GeneXpert es una herramienta más sensible que la microscopía de frotis de esputo en el diagnóstico de la TB en niños, y es el método preferido. Sin embargo, incluso con GeneXpert, puede ser complicado diagnosticar de forma precisa la TB en niños. Esto se debe a:

- es difícil conseguir muestras de esputo de niños. A veces es necesario realizar un lavado gástrico para conseguir las muestras de los niños, lo cual es invasivo y necesita habilidades especiales;
- la cantidad de bacterias en niños es menos que en adultos (a esto también se le llama enfermedad de tuberculosis paucibacilar).

Así, el personal médico a menudo trata la TB **sin** confirmación microbiológica; a esto también se le llama tratamiento empírico. Los doctores pueden decidir iniciar el tratamiento empírico con los siguientes métodos:

- signos y síntomas de TB activa (cribado por síntomas);
- radiografía de tórax con imágenes que sugieren enfermedad tuberculosa;
- estudio de contactos (buscar a los contactos de las personas con TB como compañeros de casa); historial de una persona que tiene enfermedad tuberculosa infecciosa.³⁷

Personas con VIH

Las personas con VIH tienen un riesgo más elevado de desarrollar TB (entre 12 y 20 veces más) que las personas sin VIH.³⁸ Las personas con VIH también tienen un mayor riesgo de desarrollar TBEP (40%-80% de personas VIH positivas con TB tienen enfermedad extrapulmonar, comparadas con el 10-20% de las personas VIH negativas con TB).³⁹ Las personas con VIH tienen menos bacterias en sus cuerpos (enfermedad paucibacilar). Por lo tanto, la microscopía de frotis de esputo pierde la mayoría de los casos de TB en personas con VIH. Como se describe anteriormente, la radiografía de tórax no suele ser una buena manera de cribar para TB en personas con VIH. El GeneXpert es el test inicial recomendado para diagnosticar TB en personas con VIH.

LAM: para personas con VIH

Otra opción importante para diagnosticar TB en algunas personas con VIH es hacer un LAM. El lipoarabinomano (LAM) es un antígeno presente en las paredes celulares del MTB. El LAM está solo presente en personas con enfermedad tuberculosa activa, y aún más en personas con inmunodepresión (baja inmunidad, como la causada por el VIH). Alere produce el test Determine LAM TB, un test de flujo lateral que busca el LAM en orina (el test se parece mucho al típico test de embarazo basado en la orina). La OMS avaló este test LAM en 2015, recomendando su uso solo en personas con VIH con un recuento de células CD4 por debajo o igual a 100/milímetro³ o seriamente enfermo. El test tiene una sensibilidad baja (entorno al 60%) en esta población, incluso menor en otras poblaciones, así que no debería utilizarse en nadie más que no sea la población recomendada. Dada la sensibilidad limitada de la prueba LAM, un resultado negativo no debería servir para descartar la TB y debería hacerse otras pruebas de seguimiento.

Sin el test LAM, es muy difícil diagnosticar la TB en personas con VIH con un recuento de células CD4 bajo, y son las personas que están en riesgo extremo de morir por TB antes de conseguir un diagnóstico. Muchos de estos pacientes también tienen problemas para producir esputo, por lo que este test basado en orina puede ser muy útil. Los pacientes obtienen su resultado en sólo 25 minutos,⁴⁰ es simple, no invasivo, y cuesta unos 3,5\$ por test. Actualmente, el LAM es el único test POC para diagnosticar TB de verdad, aunque sólo funciona en una

pequeña sección de la población. El LAM también es el único test que ha demostrado nunca que ayuda a reducir la mortalidad (las muertes) por TB en un ensayo clínico.⁴¹ Como tal, es una prueba muy importante para utilizar en personas con VIH con un recuento bajo de CD4. Desafortunadamente, el uso del diagnóstico LAM ha sido muy bajo pese a su potencial para salvar vidas en una población muy vulnerable.

LAM DIAGNÓSTICO DE LA TB ACTIVA EN PERSONAS CON VIH CON BAJOS RECuentOS DE CD4 NO PUEDE DETECTAR LA RESISTENCIA A FÁRMACOS	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> La muestra es fácil de obtener: la orina es más fácil de recoger que el esputo especialmente en pacientes muy enfermos) Rápido –la tira reactiva rápida necesita 25 minutos para obtener resultados Simple Económico Ayuda a detectar la TB en PVVIH con recuentos bajos de células CD4 o gravemente enfermas 	<ul style="list-style-type: none"> Baja sensibilidad (56%) en personas viviendo con VIH que están seriamente enfermas con síntomas de TB, y una especificidad subóptima. Los resultados tanto positivos como negativos deberían comprobarse con GeneXpert u otro tipo de test de laboratorio. No puede decir nada sobre sensibilidad a fármacos Solo puede ser utilizado en una población específica con recuentos bajos de células CD4 y que están gravemente enfermos (baja especificidad en población VIH negativa) No distingue MTB de otras micobacterias no tuberculosas Un resultado negativo debería recibir seguimiento con otro tipo de prueba para descartar la TB

Fuente: Organización Mundial de la Salud. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015. Disponible en inglés en: http://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_statement_lam_web.pdf (Visitado el 27 de julio de 2016)

Global Laboratory Initiative. Study finds LF-LAM-guided TB treatment initiation reduces mortality in HIV-positive hospital inpatients. Geneva: Stop TB Partnership; 2016. Available from: http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LF_LAM%20info%20note.pdf (Accessed 30 January 2017)

Los activistas viviendo en entornos con alta prevalencia de TB/VIH deberían:

- instar a sus programas nacionales de TB y VIH a adquirir y distribuir el test LAM inmediatamente para la población recomendada.

DIAGNOSTICANDO LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Tratar la infección tuberculosa latente (LTBI, o TB que está inactiva y por tanto no enferma a nadie ni es posible que se transmita la TB), o terapia preventiva, es una parte esencial de la prevención de la TB y ayuda a reducir la carga de la TB en una comunidad o país. Hay varias opciones para diagnosticar la infección tuberculosa latente, que están descritas en esta sección. Sin embargo, no existe un estándar de oro para el diagnóstico de la LTBI, las pruebas de LTBI no distinguen entre TB activa y TB latente, y no hay ninguna manera de determinar qué individuos con infección tuberculosa latente desarrollarán la enfermedad con los test actuales. Dado el enorme beneficio de la terapia preventiva en personas con VIH y niños, y los retos que plantea testar para LTBI, la OMS recomienda que las personas con VIH y los niños y niñas menores de cinco años que vivan con una persona con VIH empiecen la terapia preventiva sin esperar a los resultados de los test de LTBI,⁴² siempre y cuando se pueda descartar la enfermedad activa. De hecho, el paso más importante para decidir si empezar o no terapia preventiva es excluir la enfermedad tuberculosa activa, ya que empezar la terapia preventiva cuando alguien

tiene la enfermedad activa puede provocar un tratamiento inadecuado, el desarrollo de resistencia a fármacos y la transmisión de la enfermedad a otras personas.⁴³

Existen pruebas disponibles para diagnosticar la LTBI en centros que lo hacen. Las pruebas para la LTBI detectan indirectamente la TB latente al detectar la respuesta inmunológica celular del cuerpo humano, en lugar de buscar a la MTB directamente. Un resultado positivo significa que un individuo ha estado expuesto a los antígenos de la MTB, una parte de la célula de la MTB que desencadena una respuesta inmune en el cuerpo humano, como la creación de anticuerpos o linfocitos T de memoria. Dado que ambas pruebas miden la respuesta inmune del cuerpo, en lugar de identificar la MTB propiamente, no hay manera de ver a partir de un test positivo si esa persona está infectada con una cepa de TB resistente a fármacos o una sensible.

Test cutáneo de tuberculina (TST)

El test cutáneo de tuberculina (TST, por sus siglas en inglés) es el método más antiguo para detectar la infección tuberculosa latente. A la tuberculina también se la conoce como el test de Mantoux. El proceso implica inyectar en el brazo un derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés). Si hay infección tuberculosa, se formará una reacción inflamatoria (que se medirá en milímetros). Los resultados de la prueba deben leerse entre las 48 y 72 horas.⁴⁴

TST DIAGNÓSTICO DE LA TB LATENTE NO PUEDE INDICAR SI LA PERSONA DESARROLLARÁ TB EN EL FUTURO	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> Ampliamente utilizado y económico No requiere suministros especiales ni infraestructuras 	<ul style="list-style-type: none"> Requiere dos visitas del paciente Los resultados están disponibles en 48- 72 horas Requiere una inyección en la piel Se necesita personal formado adecuadamente Especificidad pobre para personas vacunadas con la bacillus Calmette-Guerin (BCG), provocando falsos positivos tras los primeros 10 años tras la vacunación** Sensibilidad pobre en individuos inmunocomprometidos (por ejemplo, personas con VIH) arrojando falsos negativos La prueba necesita ser refrigerada

**Farhat M, Greenway C, et al. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Nov 1;10(11): 1192-204. Disponible en inglés en <http://www.ingentaconnect.com/content/ijatld/ijtld/2006/00000010/00000011/art00003>

Prueba de Interferón Gamma liberado (IGRA)

Las pruebas de interferón gamma liberado (IGRAs) usan una muestra de sangre para medir la reactividad inmune de una persona frente a la MTB. Las células blancas de una persona con infección de MTB liberan una pequeña proteína llamada interferón gamma cuando se les presentan antígenos de la MTB. El IGRA se realiza mezclando muestras de sangre fresca con antígenos y controles para comparar las reacciones.⁴⁵ Los resultados se basan en la cantidad de interferón gamma liberado.⁴⁶ Hay dos tipos de IGRAs recomendados para detectar la infección de TB: el Quantiferon Gold de Qiagen y la prueba T-SPOT.TB ELISPOT. Estas pruebas son más rápidas que la TST (los resultados se obtienen en 24 horas) y no arrojan falsos positivos por vacunación previa con la BCG, a diferencia

de la TST. El motivo es que los IGRAs usan antígenos diferentes para estimular la respuesta que la TST. Como se menciona anteriormente, la TST usa un derivado proteico purificado, una mezcla con más de 200 componentes de diferentes células micobacteriales. Por el contrario, los IGRAs utilizan antígenos relativamente específicos de la MTB. Por ello, los IGRAs tienen una sensibilidad y una especificidad más alta que el TST.⁴⁷

IGRA DIAGNÓSTICO DE LA TB LATENTE NO PUEDE INDICAR SI LA PERSONA DESARROLLARÁ TB EN EL FUTURO	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Requiere una única visita del paciente ▪ Más rápido que la TST, los resultados están disponibles en 24-48 horas ▪ Alta especificidad en población vacunada con la BCG, no provoca falsos positivos a diferencia de la TST 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Caro ▪ Se requiere extraer sangre ▪ Se necesitan suministros de laboratorio especiales e infraestructura ▪ Las muestras de sangre deben procesarse entre 8 y 30 horas después de ser tomadas ▪ Los datos sobre su uso en niños menores de cinco años, personas recientemente expuestas a la TB e individuos inmunocomprometidos son limitados ▪ Ni los IGRAs ni la TST pueden predecir el riesgo de las personas infectadas de desarrollar TB activa ▪ Ni los IGRAs ni la TST deberían ser utilizadas para diagnosticar la TB activa ▪ Se necesita persona formado adecuadamente ▪ Los IGRAs no son fiables cuando se trata de pruebas repetidas

Fuentes: Organización Mundial de la Salud. Implementing TB diagnostics. Organización Mundial de la Salud. 2015 Ginebra: WHO policy framework. Disponible en inglés en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1 (Visitado el 29 de julio de 2016)

Module Four TB Diagnostics. Treatment Action Group. 2016 New York: TB/HIV advocacy toolkit

Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, et al. Reproducibility of interferon gamma (ifn-γ) release assays. A systematic review. Ann Am Thorac Soc. 2014 Oct;11(8): 1267-1276. doi: 10.1513/AnnalsATS.201405-188OC

Moses MW, Zwerling A, Cattamanchi A, et al. Serial testing for latent tuberculosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: a Markov model. Sci Rep. 2016 Jul 29;6:30781. doi: 10.1038/srep30781.

Los activistas deberían:

- abogar contra el uso de IGRA y TST para la detección de TB activa siguiendo las recomendaciones de la OMS.
 - » Un IGRA en particular (el QuantiFERON-TB Gold de Qiagen) fue utilizado incorrectamente por el sector privado en India para la detección de la TB activa después de que los test fueran prohibidos en el país para el diagnóstico de la TB activa. Los activistas respondieron escribiendo a la compañía de diagnósticos responsable del márketing sobre los IGRAs para que los doctores en India sólo los utilicen para el diagnóstico de TB latente;
- abogar por la disponibilidad de la terapia preventiva según las guías de la OMS independientemente de la implementación de los IGRAs o la TST;
- defender más investigación sobre quién está en riesgo de progresar desde la TB latente a enfermedad activa, y cómo identificar a estas personas.

PRUEBAS NO APROBADAS POR LA OMS PARA LA DETECCIÓN DE LA TB ACTIVA

Pruebas serológicas

Todas las pruebas actualmente disponibles basadas en la sangre, o serológicas (también llamadas serodiagnósticos), para la detección de la TB pulmonar y la TBEP **no están** recomendadas por la OMS para su utilización. De hecho, la OMS publicó una recomendación negativa (lo que significa “no utilicéis este test” para los test serológicos de TB).⁴⁸ La razón que ha llevado a esta falta de apoyo a las pruebas basadas en sangre para la TB activa se debe a que dichos test tienen una sensibilidad baja (numerosos falsos negativos en los resultados) y baja especificidad (numerosos falsos positivos en los resultados). Los activistas recomendaron prohibir dichos test en India, particularmente en el sector privado, y dichos esfuerzos fueron exitosos llevando a su prohibición en el país.

Los activistas deberían:

- supervisar el uso de test serológicos prohibidos para el diagnóstico de la TB en su entorno;
- crear responsabilidad por el uso o márketing inapropiado de estas pruebas por laboratorios y compañías;
- llamar a la supervisión gubernamental para evitar el uso o márketing de estas pruebas.

IGRA para enfermedad activa

Como se menciona anteriormente, la OMS no recomienda el uso de los IGRAs para diagnosticar la TB activa.

Los activistas deberían:

- instar a los gobiernos y al sector privado a evitar el uso de los IGRAs para el diagnóstico de la TB activa.

Genedrive

Se ha desarrollado un nuevo NAAT para la detección de la TB y de la TB resistente a rifampicina; sin embargo, la sensibilidad (cero por ciento en muestras de frotis negativas) y especificidad (45,6% en muestras de frotis positivas) son menores que en microscopía de frotis.⁴⁹ Por lo tanto, Genedrive produce muchos falsos negativos, no identifica muchos casos, y no ofrece ninguna ventaja respecto a la microscopía de frotis de esputo. La prueba tiene un rendimiento bajo en la detección de TB en muestras con frotis negativo y cultivo positivo.⁵⁰ Genedrive, fabricado por la compañía Genedrive (anteriormente llamada Epistem), **no cumple** con los requisitos de la OMS por la baja precisión del test. A principios de 2018, la compañía anunció nuevos fondos para mejorar el rendimiento de la tecnología en TB.

Los activistas deberían:

- desalentar el uso de Genedrive en todos los centros, y alentar a que la autoridad regulatoria de India (El Controlador General de Fármacos de India) revierta la aprobación comercial para Genedrive en el país;
- presionar a Genedrive para detener la comercialización hasta que se publiquen datos acreditados y revisados por pares para respaldar su uso.

GLOSARIO

Aislamientos:	muestras separadas
Algoritmo:	un conjunto de reglas a seguir; en el caso del diagnóstico de la tuberculosis, ya que se pueden necesitar muchas pruebas para decidir el tratamiento apropiado, el algoritmo se refiere a un flujo sobre cuándo introducir ciertas pruebas en una población determinada.
Alto rendimiento:	describe una técnica o tecnología que puede procesar un gran número de muestra corporales.
Anticuerpo:	una proteína en la sangre que es parte de la respuesta inmune del cuerpo y que está hecha para luchar contra un antígeno específico.
Antígeno	una sustancia externa que hace que el cuerpo tenga una respuesta inmune, que normalmente se caracteriza por la producción de anticuerpos por el cuerpo.
Biomarcador (marcador biológico):	cualquier indicador objetivo de estado médico que puede ser medido de forma precisa y reproducible. ⁵¹ Ejemplos habituales de biomarcadores incluye el recuento de células CD4 para indicar la progresión del efecto del VIH en el sistema inmunitario y la carga viral de VIH, que es un buen biomarcador de la eficacia del tratamiento del VIH. Faltan buenos biomarcadores para la TB sobre la enfermedad, la eficacia del tratamiento y la cura.
Bioseguridad:	el nivel de seguridad en un laboratorio, normalmente necesario para prevenir la diseminación de bacterias o virus en los laboratorios. Los virus o bacterias más peligrosos, o cuanto menos seguro sea el test para detectarlos, mayor será el nivel de seguridad necesario.
Célula T:	un tipo de célula blanca producida por la glándula timo del cuerpo y está relacionada con la respuesta inmune. Las células CD4, que son atacadas por el VIH, son un tipo de célula T. las células T también juegan un papel en la respuesta inmunológica contra la TB, aunque está poco claro qué implica una respuesta inmune efectiva contra la TB.
Células T de memoria:	un tipo de anticuerpo que puede eliminar a un virus o bacteria al “recordar” la estrategia utilizada para eliminar infecciones anteriores.
Confirmación microbiológica:	prueba que determina la presencia de infección o enfermedad al buscar la presencia de organismos causantes de la infección (como una bacteria), en lugar de buscar la reacción ante la infección. En TB, por ejemplo, la NAAT, el cultivo y la microscopía son todas maneras de confirmación microbiológica, mientras que la radiografía no.
Confirmar:	determinar que una persona tiene la enfermedad; un test con una alta especificidad positivo ‘confirma’ la enfermedad, pero un resultado negativo puede aún necesitar más pruebas, porque el test no es suficientemente sensible (por ejemplo, el test LAM).
Descartar:	determinar que una persona no tiene la enfermedad; un test altamente sensible con resultado negativo ‘descarta’ la enfermedad, pero un resultado positivo puede requerir más pruebas para confirmar la presencia de TB (por ejemplo, el cribado de síntomas).
Especificidad:	la proporción de personas sin una enfermedad que son correctamente identificadas por un test diagnóstico como que no tienen la condición. Una baja especificidad conlleva un alto número de falsos positivos. Un test muy específico (cuando el resultado es positivo) ayuda a confirmar la enfermedad.
Espuito:	una mezcla de saliva y mocos expulsado del tracto respiratorio, típicamente como resultado de una infección u otra enfermedad y normalmente examinado para ayudar en el diagnóstico de la TB.

Falso negativo:	diagnóstico incorrecto que indica que no hay infección o enfermedad cuando la persona de hecho sí tiene dicha enfermedad o infección (la baja sensibilidad lleva a los falsos negativos, que pueden resultar en no recibir el tratamiento correcto o la cantidad adecuada o estar “infra-tratado”).
Falso positivo:	diagnóstico incorrecto que indica que sí hay infección o enfermedad cuando la persona de hecho no tiene dicha enfermedad o infección (la baja especificidad lleva a falsos positivos, que pueden resultar en recibir tratamiento cuando no se necesita o “sobretreatment”).
Fluorescencia:	la propiedad de absorber luz de longitudes de onda corta y emitir luz de longitud de onda más larga; en el diagnóstico de la TB, la fluorescencia puede mejorar la sensibilidad de la microscopía - el uso de moléculas fluorescentes para teñir una muestra de TB ayuda a que el <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sea más visible y, por lo tanto, más fácil de detectar.
Hemoptisis:	toser sangre.
Inducción de esputo:	procedimiento por el que se extrae el esputo de la persona que necesita toserlo; se introduce agua salada vaporizada en las vías respiratorias del paciente para crear humedad adicional en los pulmones, lo que hace que el esputo se suelte para que pueda ser tosido más fácilmente.
Invasivo:	describe pruebas o procedimientos que introducen instrumentos o sustancias dentro del cuerpo y que normalmente son incómodos o conllevan riesgo.
LAM:	lipoarabinomano (un antígeno o proteína de la pared celular del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> presente en las personas con tuberculosis activa)
Lavado gástrico:	limpiar el estómago de contenido; en la TB, es una técnica útil (pero invasiva) para encontrar el <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en personas que no pueden producir esputo, especialmente niños.
Lesión:	un área del cuerpo que ha sufrido daño por enfermedad o lesión; en la TB, por ejemplo, cuando la bacteria del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> entra en los pulmones, la respuesta del sistema inmune del cuerpo intenta aislarlo, creando lesiones (a veces también llamados granulomas) que pueden matar tejidos. Este daño puede observarse en las radiografías.
NAAT:	prueba de amplificación de ácido nucleico, un test que amplifica y detecta el material genético; muchos test de tuberculosis explicados en esta guía detectan la tuberculosis detectando el material genético del <i>Mybacterium tuberculosis</i> .
Prueba de triaje:	una prueba que incluye separar a los pacientes según la severidad de su enfermedad o condición para priorizar a quién enviar a hacerse más pruebas o a recibir tratamiento. En la TB, la radiografía de tórax se utiliza normalmente como prueba de triaje cuando está disponible, ya que puede identificar quién necesitaría confirmación microbiológica. También se la conoce como prueba o herramienta de cribaje.
Rendimiento:	la cantidad producida. En TB, el rendimiento suele utilizarse para referirse a la proporción de personas identificadas como que tienen TB cuando se hace el cribado; un alto rendimiento se refiere a una gran proporción de personas con TB del total de personas cribadas, y puede demostrar el uso eficiente de recursos.
Sensibilidad:	la proporción de las personas con una enfermedad que son correctamente identificadas por un test diagnóstico como que tiene la condición (enfermedad). Una baja sensibilidad conlleva un alto número de falsos negativos. Un test sensible ayuda a descartar la enfermedad (cuando el resultado es negativo).
Test fenotípico:	diagnóstico que determina la presencia de un rasgo particular al mirar la expresión física del organismo, en lugar de su material genético. En TB, el test fenotípico se refiere al uso del cultivo para determinar la sensibilidad a fármacos.
Test genotípico:	prueba que examina la composición genética (ADN o ARN) de un organismo; en la TB, el test genotípico como las NAAT pueden identificar tanto la presencia de TB como ciertos tipos de resistencia a fármacos.

Resumen de pruebas de diagnóstico de la TB

Nombre del test	Sensibilidad	Especificidad	DST	Rapidez	Punto de atención (POC)	Sin requisitos onerosos de laboratorio / bioseguridad	Sin reactivos/ suministros	No basado en esputo	Útil en poblaciones especiales		
									Niños/niñas	VIH	TBEP*
PRUEBAS para enfermedad tuberculosa											
GeneXpert MTB/RIF Ultra	✓	✓	✓ RIF	2 horas		✓	Necesita cartuchos	(puede utilizar otro tipo de muestra)	✓	✓	✓
MGIT cultivo líquido	✓	✓	✓	7-14 días para muestras con frotis positivo 4 semanas para muestras con frotis negativo			Necesita medio líquido	(puede utilizar otro tipo de muestra)	✓	✓	✓
Cultivo sólido	✓	✓	✓	2 meses			Necesita medio sólido	(puede utilizar otro tipo de muestra)	✓	✓	✓
Prueba de sonda lineal— primera línea	✓	✓	✓	1-2 días (depende del procesamiento por lotes)			Necesita partes para el instrumental	(puede utilizar otro tipo de muestra)	✓	✓	
Prueba de sonda lineal— segunda línea (MTBRDsl)	✓	✓	✓ LEV OFX KAN AMK CAP ETH	1-2 días (depende del procesamiento por lotes)			Necesita partes para el instrumental	(puede utilizar otro tipo de muestra)	✓	✓	
Radiografía de tórax	✓	Baja				✓	Necesita partes para el instrumental		✓	✓	
Radiografía de tórax Digital	✓	Media			✓	✓	Necesita partes para el instrumental		✓	✓	
Microscopía de frotis de esputo	Baja			1 día		✓	Necesita partes para el instrumental				
Microscopía automatizada LED	Media					✓	Necesita partes para el instrumental				
LAM	Baja	✓		25 min	✓	✓		✓ Orina	✓ (VIH+ y CD4 ≤ 100)	✓ (CD4 ≤ 100)	✓ (VIH+ y CD4 ≤ 100)
PRUEBAS PARA LA INFECCIÓN TUBERCULOSA (TB LATENTE)											
TST	Media	Baja		48–72 horas		✓		✓ Piel	✓		
Quantiferon	Media	✓		24–48 horas		✓		✓ Sangre			
Elispot	Media	✓		1 día		✓		✓ Sangre			

*TBEP= tuberculosis extrapulmonar

Notas finales

1. Organización Mundial de la Salud. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponible en inglés en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_executive_summary.pdf (Visitado el 7 de Noviembre de 2016)
2. Ibídem
3. Frick M. 2016 Report on Tuberculosis Research Funding Trends, 2005–2015: No Time To Lose. New York. Treatment Action Group; 2016. Disponible en inglés en: http://www.treatmentactiongroup.org/sites/default/files/TB_FUNDING_2016_WEB.pdf (Visitado el 7 de noviembre de 2016)
4. Stop TB Partnership. The global plan to Stop TB 2011-2015. Geneva: World Health Organization; 2010. Disponible en inglés en http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB_GlobalPlanToStopTB2011-2015.pdf (Visitado el 8 de agosto de 2016)
5. TB Facts.Org. TB tests, skin test, sputum and other tests. Disponible en inglés en: <http://www.tbfacts.org/tb-tests/> (Visitado el 29 de julio de 2016)
6. Module Four TB Diagnostics. Treatment Action Group. 2016. New York: TB/HIV advocacy toolkit
7. Ibídem
8. Ibídem
9. Organización Mundial de la Salud. Systematic screening for active tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013. Disponible en inglés en http://www.who.int/tb/publications/Final_TB_Screening_guidelines.pdf (Visitado el 7 de noviembre de 2016)
10. Ibídem
11. Organización Mundial de la Salud. Improving early detection of active TB through systematic screening. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013. Disponible en inglés en: http://www.who.int/tb/publications/tbscreening_factsheet.pdf?ua=1 (Visitado el 29 de julio de 2016)
12. Toman K. Tuberculosis case finding and chemotherapy. Questions and Answers. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 1979. Disponible en inglés: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=6C8B27ED9A0DC7F54A6A5A87490DA79B?doi=10.1.1.461.2145&rep=rep1&type=pdf> (Accessed 2017 January 30) WHO, 1979
13. Organización Mundial de la Salud. Chest radiography in TB detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en inglés en <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252424/1/9789241511506-eng.pdf> (Visitado el 15 de diciembre de 2016)
14. Delft Imaging Systems. Computer Aided Detection for Tuberculosis (CAD4TB). Veenendaal: Delft Imaging Systems; 2016. Disponible en inglés en: [http://www.delftimagingsystems.com/computer-aided-detection-for-tuberculosis-\(cad4tb\)--delft-imaging-systems.html](http://www.delftimagingsystems.com/computer-aided-detection-for-tuberculosis-(cad4tb)--delft-imaging-systems.html) (Visitado el 13 de diciembre de 2016)
15. Organización Mundial de la Salud. Implementing TB diagnostics. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015: WHO policy framework http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44602/1/9789241501613_eng.pdf?ua (Visitado el 28 de julio de 2016)
16. Ibídem
17. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011. Disponible en inglés http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf (Visitado el 22 de noviembre de 2016)
18. Foundation for Innovative New Diagnostics. FIND negotiated product pricing. Disponible en inglés en <http://www.finddx.org/pricing/> (Visitado el 7 de noviembre de 2016)
19. Shah M, Chihota V et al., Comparison of laboratory costs of rapid molecular tests and conventional diagnostics for detection of tuberculosis and drug resistant tuberculosis in South Africa. BMC Infect Dis [Internet]. 2013 Jul 29 [cited 2016 Nov 7]; 13:352. Disponible en inglés en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733609/> (visitado el 7 de noviembre de 2016)
20. Implementing TB diagnostics. Organización Mundial de la Salud. 2015 Ginebra: WHO policy framework. Disponible en inglés en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1 (Visitado el 28 de julio 2016)

21. Implementing TB diagnostics. Organización Mundial de la Salud. 2015 Ginebra: WHO policy framework. Disponible en inglés en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1 (Visitado el 28 de julio de 2016)
22. Cepheid. GeneXpert IV [Internet]. (citado el 7 de noviembre de 2016). Disponible en inglés en <http://www.cephid.com/us/cephid-solutions/systems/genexpert-systems/genexpert-iv>
23. Organización Mundial de la Salud. WHO endorses new rapid tuberculosis test. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010. Disponible en inglés en http://www.who.int/tb/features_archive/new_rapid_test/en/ (visitado el 22 de noviembre 2016)
24. Foundation for Innovative New Diagnostics. Disponible en inglés en <http://www.finddx.org/find-negotiated-product-pricing/> (Visitado el 22 de noviembre de 2016)
25. Ibídem
26. Organización Mundial de la Salud. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second line tuberculosis drugs. Policy Guidance. Ginebra. Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en inglés en <http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf> (Visitado el 28 de julio de 2016)
27. Foundation for Innovative New Diagnostics. Disponible en inglés en http://www.rdt-interactive-guide.org/programs/tb/find_activities/line_probe_assay_2.html (Visitado el 29 de julio de 2016)
28. Organización Mundial de la Salud. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second line tuberculosis drugs. Policy Guidance. Ginebra. Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en inglés en <http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf> (Visitado el 28 de julio de 2016)
29. Eiken Chemical Co., Ltd. The principle of LAMP method [Internet]. (citado el 2 de agosto de 2016) Disponible en inglés en <http://loopamp.eiken.co.jp/e/lamp/>
30. Organización Mundial de la Salud. The use of loop mediated isothermal amplification (TB LAMP) for the diagnosis of TB: policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en inglés en <http://www.who.int/tb/publications/lamp-diagnosis-molecular/en/> (Visitado el 15 de agosto de 2016)
31. Organización Mundial de la Salud. The use of loop mediated isothermal amplification (TB LAMP) for the diagnosis of TB: policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en inglés en <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249154/1/9789241511186-eng.pdf> (Visitado el 15 de agosto de 2016)
32. Mazza-Stalder J, Nicod JL, Janssens JP. [Extrapulmonary tuberculosis] Rev Mal Respir. 2012 Apr;29(4): 556-578. doi: 10.1016/j.rmr.2011.05.021. Disponible en inglés en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842512000423> (Visitado el 22 de noviembre de 2016)
33. Organización Mundial de la Salud. Improving the diagnosis of smear negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006. Disponible en inglés en http://www.who.int/tb/publications/2006/tbhiv_recommendations.pdf (Visitado el 9 de agosto de 2016)
34. Organización Mundial de la Salud. Xpert MTB/RIF test. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Disponible en inglés en http://www.who.int/tb/publications/Xpert_factsheet.pdf (Visitado el 2 de agosto de 2016)
35. Denkinger CM, Schumacher SG, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. [Internet]. 2014 Apr 4 [citado el 2 de agosto de 2016]; 44(2):435-46. Disponible en inglés en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696113>
36. Organización Mundial de la Salud. Improving the diagnosis of smear negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006. Disponible en inglés en http://www.who.int/tb/publications/2006/tbhiv_recommendations.pdf (Visitado el 9 de agosto de 2016)
37. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). TB in children in the United States. [Internet] 2014 October 10. (citado el 8 de noviembre de 2016). Disponible en inglés en <http://www.cdc.gov/tb/topic/populations/tbinchildren/>
38. Luetkemeyer, A. "Tuberculosis and HIV". University of California San Francisco. Disponible en inglés en <http://hivinsite.ucsf.edu/>. (Visitado el 8 de noviembre de 2016)
39. Sterling T, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. Clin Infect Dis. 2010 May 15;50: Suppl 3:S223-S230. Disponible en inglés en http://cid.oxfordjournals.org/content/50/Supplement_3/

40. Organización Mundial de la Salud. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015. Disponible en inglés en: http://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_statement_lam_web.pdf (Visitado el 27 de julio de 2016)
41. Peter JG, Ziejenah LS, Chanda D, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024): 1187-1197. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01092-2. Disponible en inglés en [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)01092-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)01092-2/abstract)
42. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011. Disponible en inglés en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf (visitado el 22 de noviembre de 2016)
43. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Latent Tuberculosis infection: A guide for primary health care providers. [Internet]. (citado el 2 de Agosto de 2016). Disponible en inglés en <http://www.cdc.gov/tb/publications/tbdiagnosis.htm>
44. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Tuberculin Skin test. [Internet] (citado el 2 de Agosto de 2016). Disponible en inglés en <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm>
45. Module Four TB Diagnostics. 2016. Treatment Action Group. TB/HIV Advocacy Toolkit.
46. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Latent Tuberculosis infection: A guide for primary health care providers. [Internet]. (citado el 2 de Agosto de 2016). Disponible en inglés en <http://www.cdc.gov/tb/publications/tbdiagnosis.htm>
47. Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P, Enders G, Regnath T, et al. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Dis*. 2005 Aug 19;24(8): 529-536. Disponible en inglés en <http://link.springer.com/article/10.1007/s10096-005-1377-8>
48. Organización Mundial de la Salud. Commercial serodiagnostics tests for the diagnosis of TB. Policy statement. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011. Disponible en inglés en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44652/1/9789241502054_eng.pdf (Visitado el 22 de noviembre de 2016)
49. Shenai S, Armstrong DT, Valli E, et al. Analytical and clinical evaluation of the epistem genedrive assay for detection of mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2015 Dec 16;54(4): 1051-1057. doi: 10.1128/JCM.02847-15. Disponible en inglés en <http://jcm.asm.org/content/54/4/1051.full.pdf>
50. Shenai S, Armstrong DT, Valli E, et al. Analytical and clinical evaluation of the epistem genedrive assay for detection of mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2015 Dec 16;54(4): 1051-1057. doi: 10.1128/JCM.02847-15. Disponible en inglés en <http://jcm.asm.org/content/54/4/1051.full.pdf>
51. Strimbu K, Tavel A. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Nov;5(6): 463-466. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177. Disponible en inglés en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078627/>