

UNA GUÍA PARA ACTIVISTAS SOBRE HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

Julio 2020. Traducción noviembre 2020

Escrito por: David Branigan

Revisado por: Patrick Agbassi, Stijn Deborggraeve, Mikashmi Kohli, Blessina Kumar, Lynette Mabote, Emily MacLean, Albert Makone, Lindsay McKenna, Madhukar Pai y Alexandra Zimmer

INTRODUCCIÓN

Diagnosticar la tuberculosis (TB) es un paso esencial para asegurar que todas las personas con TB reciben tratamiento efectivo y pueden curarse de esta enfermedad mortal. Aunque ninguna prueba diagnóstica de TB es perfecta, las tecnologías y herramientas utilizadas para diagnosticar la TB continúan mejorando gracias a la inversión en investigación y desarrollo en TB, haciéndolas más precisas, simples y apropiadas para ser utilizadas en los **centros de atención**. A medida que las herramientas de diagnóstico de la TB evolucionan, también lo hacen las recomendaciones y guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre cómo el uso de estas herramientas debería optimizarse en los programas nacionales. En la siguiente guía se examinan los instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis actuales y futuros, y se detalla las recomendaciones más recientes de la OMS sobre su uso.

Todas las personas con riesgo de tuberculosis tienen derecho a una prueba diagnóstica de TB con el mejor nivel de atención y cuidados. En 2020, el Comité de las Naciones Unidas sobre Derechos Económicos, Sociales y Culturales (CESCR, por sus siglas en inglés) publicó un comentario general sobre el derecho de todas las personas a los beneficios y aplicaciones del progreso científico. En el comentario, el CESCR explicó que un elemento esencial de este derecho es la “calidad”, definida como “la ciencia más avanzada, actualizada y generalmente aceptada y verificable disponible en el momento, de acuerdo con las normas generalmente aceptadas por la comunidad científica”.¹ La OMS es el organismo principal para determinar la calidad de las pruebas de diagnóstico de la TB y para proveer recomendaciones políticas detalladas y guía sobre el uso óptimo e implementación de estos tests. Como parte de esto, la OMS mantiene un listado de pruebas diagnósticas esenciales de tests diagnósticos recomendados por la OMS que los países deberían priorizar e implementar. Sin embargo, muchos países no han logrado escalar e implementar² un programa de diagnóstico de la TB siguiendo las guías de la OMS o el listado de pruebas esenciales, fallando así en el cumplimiento de sus obligaciones respecto a los derechos humanos bajo el **derecho a la ciencia** y el derecho a la salud.³

El diagnóstico de TB es el punto de entrada por el que las personas con TB acceden a la **cascada de cuidados de la tuberculosis**. Bajo circunstancias óptimas, se les ofrece regularmente a las comunidades afectadas por la tuberculosis la posibilidad de someterse a pruebas diagnósticas de TB, seguido de tratamiento de la TB o **terapia preventiva de la TB (TTP)** por sus siglas en inglés⁴ según se necesite (*ver Figura 1: el mejor estándar de cuidado para el diagnóstico de TB*). Sin embargo, en realidad, muchas personas buscan atención solo tras desarrollar síntomas de TB activa, y entonces se enfrentan al estigma cuando lo hacen.^{5,6,7} De aquellas personas diagnosticadas, muchas no reciben las pruebas de sensibilidad a fármacos necesarias para acceder al régimen de tratamiento óptimo. Mientras tanto, persisten los bajos ratios de terapia preventiva de TB entre las personas con riesgo alto, con el peligro de que desarrollen la enfermedad activa.⁸

CENTROS DE

ATENCIÓN: localización donde una persona se dirige para recibir cuidados por una enfermedad o condición

DERECHO A LA

CIENCIA: el derecho de las personas a disfrutar de los beneficios del progreso científico y sus aplicaciones, recogido en el Artículo 15 de la Convención Internacional sobre Derechos Económicos, Sociales y Culturales

CASCADA DE CUIDADOS DE LA TUBERCULOSIS:

el camino completo de la atención de la tuberculosis, incluyendo el diagnóstico, el tratamiento y la cura

TERAPIA PREVENTIVA DE LA TB (TTP):

tratamiento que toman las personas con infección tuberculosa para prevenir la progresión de infección a enfermedad tuberculosa activa; la TTP también se da a veces a personas que no están infectadas pero que están en riesgo de exposición e infección.

Figura 1: el mejor estándar de cuidado para el diagnóstico de TB

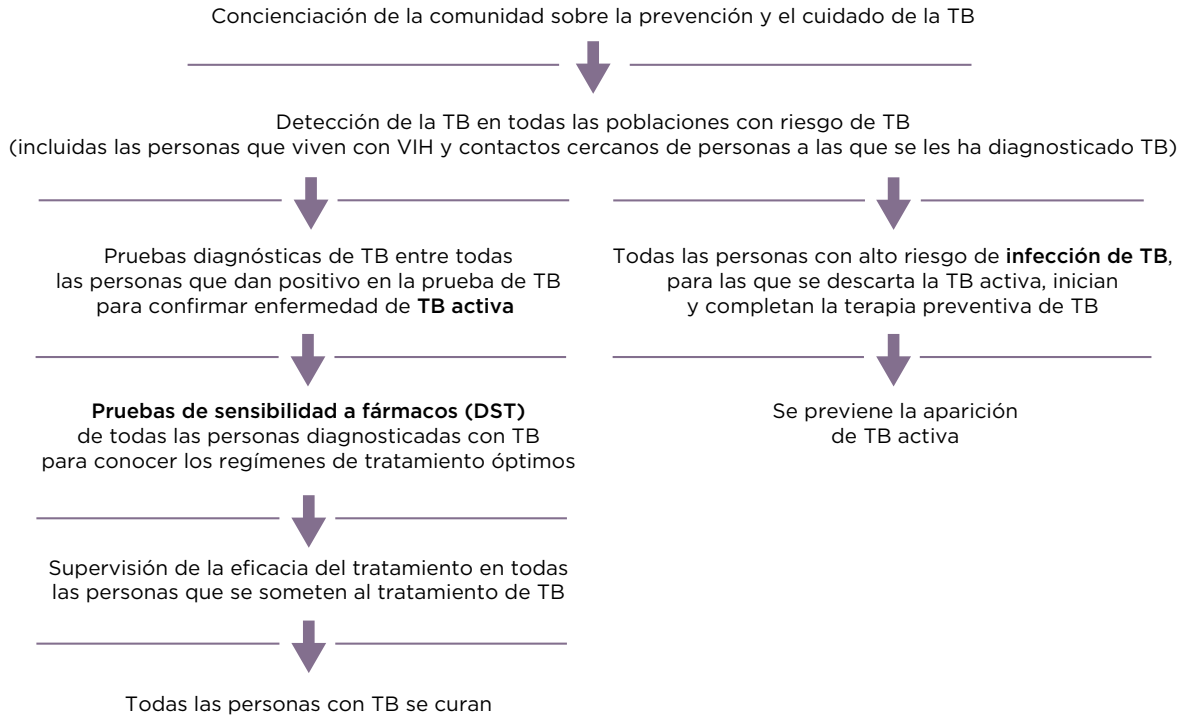
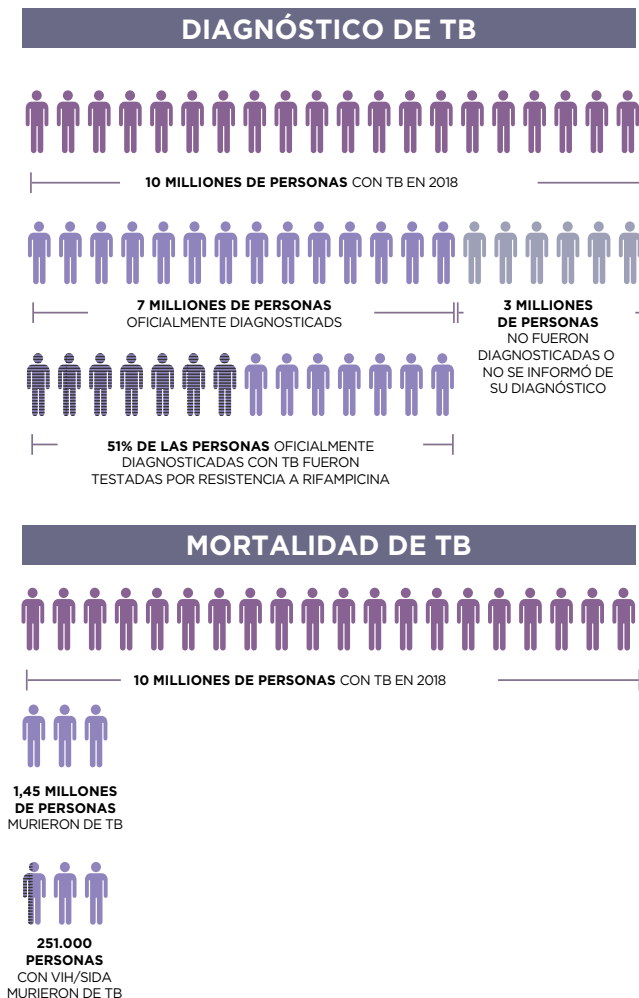


Figura 2: situación mundial de la TB en 2018⁹



TB ACTIVA: TB que se reproduce activamente en el cuerpo, causa daño en el tejido haciendo enfermar a las personas y es capaz de transmitirse de persona a persona

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A FÁRMACOS: pruebas utilizadas para determinar la resistencia a medicamentos de la TB

INFECCIÓN DE TUBERCULOSIS: infección con Mycobacterium tuberculosis, a veces llamada infección de TB latente (ITL)

Estos fallos graves en la detección y el diagnóstico de la TB contribuyen a las altas tasas de TB activa, a la transmisión continua en las comunidades, al desarrollo de una mayor resistencia a medicamentos, y sufrimiento y muertes por TB evitables. En 2018, 10 millones de personas desarrollaron enfermedad tuberculosa activa en todo el mundo. De estas, solo 7 millones fueron oficialmente diagnosticadas, dejando una brecha de tres millones de personas con TB -30%- que no son diagnosticadas o no reportadas como diagnosticadas. Sólo alrededor de la mitad de las personas que fueron diagnosticadas con tuberculosis también recibieron pruebas de sensibilidad a los medicamentos para resistencia a la rifampicina, un potente medicamento contra la TB que, junto con isoniazida, es el núcleo del tratamiento de primera línea para la TB. También en 2018, se estima que 1,45 millones de personas -incluidas 250.000 personas con VIH/SIDA- murieron de tuberculosis, una enfermedad que se puede prevenir y curar.¹⁰

Para lograr el mejor nivel de cuidados para el diagnóstico de la TB, los programas nacionales de tuberculosis deben implementar herramientas de diagnóstico de acuerdo con las recomendaciones de la OMS. Sin embargo, existen importantes barreras que impiden que este estándar de cuidado sea una realidad para todas las personas con TB. Entre ellos figuran los altos precios de muchos instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis; la lenta adopción por parte de los países de los instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis recomendados por la OMS; la insuficiencia de los fondos nacionales y de los donantes para introducir, ampliar y aplicar plenamente estos instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis para su uso habitual; las ineficiencias del sistema de salud; y los costes catastróficos relacionados con el diagnóstico para las personas con TB. Estos obstáculos deben eliminarse si se quiere que el mundo alcance el mejor nivel de cuidados y atención con las pruebas de diagnóstico de la TB y que se cierre la brecha de diagnóstico de la tuberculosis.

Escribimos esta guía para apoyar a activistas para que aboguen a nivel nacional e internacional por el acceso a pruebas diagnósticas de la TB para el mejor estándar de cuidados para todas las personas en riesgo de TB. Esta guía detalla las últimas recomendaciones de la OMS, que dan información sobre el estándar de cuidado, así como el conjunto de herramientas de diagnóstico disponibles y cómo deberían utilizarse de manera óptima en los programas nacionales, incluso entre poblaciones especiales como infancia, personas con TB extrapulmonar, y personas viviendo con VIH/Sida. La estructura de la guía, a grandes rasgos, describe el camino hacia el diagnóstico de la TB. Empieza por una revisión de las herramientas utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa, que incluye (1) las herramientas de cribado para determinar a quién hacer la prueba de la TB, (2) herramientas diagnósticas para **confirmar microbiológicamente** la presencia de TB, (3) pruebas de sensibilidad a medicamentos para identificar la resistencia a fármacos de la TB, y (4) herramientas de seguimiento de eficacia del tratamiento de la TB. Posteriormente, revisa las herramientas para diagnosticar la infección de la TB, discute las consideraciones clave de acceso para hacer realidad el derecho a la ciencia para el diagnóstico de la TB, y detalla las formas en que los activistas pueden tomar medidas para garantizar que todas las personas en riesgo de padecer la TB reciban pruebas de diagnóstico de la TB de calidad.

**CONFIRMACIÓN
MICROBIOLÓGICA:**
detectar la presencia física
de la bacteria de la TB en una
muestra determinada.

TABLE OF CONTENTS

1. Diagnóstico de la enfermedad de la tuberculosis activa

- 1.1. Determinando a quién hacer la prueba: estudio de contactos y detección de grupos de alto riesgo
 1. Detección de síntomas
 2. Radiografía de tórax
- 1.2. Confirmación microbiológica y prueba de sensibilidad a fármacos
 1. Pruebas moleculares rápidas para la TB y resistencia a rifampicina
 - a. Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra
 - b. Truenat MTB, MTB Plus y MTB-RIF Dx
 2. Amplificación isotérmica mediada por lazo (LAMP, por sus siglas en inglés)
 3. Test de orina LAM para apoyar el diagnóstico rápido de la TB entre personas que viven con VIH/Sida
 - a. Determine TB LAM Ag
 - b. SILVAMP TB LAM
 4. Pruebas de sensibilidad a fármacos
 - a. Prueba molecular rápida
 - b. Pruebas moleculares de alto rendimiento
 - c. Pruebas de sonda lineal (LPA, por sus siglas en inglés)
 - d. Cultivo líquido
- 1.3. Seguimiento de tratamiento
 1. Microscopía de frotis y cultivo

2. Diagnóstico de la infección tuberculosa

- 2.1. Test cutáneo de tuberculina (TST, por sus siglas en inglés)
- 2.2. Prueba de interferón gamma liberado (IGRA, por sus siglas en inglés)

3. Haciendo realidad el derecho a la ciencia para las pruebas de diagnóstico de la TB

- 3.1. Precio justo de las herramientas de diagnóstico de la TB
- 3.2. Adopción y aplicación en los países de pruebas de calidad de diagnóstico de la TB
- 3.3. Acceso a nuevas y mejores herramientas de TB

4. Tomando medidas: Exigir la rendición de cuentas y la acción

Tablas:

Tabla 1: Herramientas de cribado

Tabla 2: Comparación de las herramientas de detección asistida por ordenador (CAD) disponibles

Tabla 3: Pruebas moleculares rápidas

Tabla 4: Amplificación isotérmica mediada por lazo

Tabla 5: Pruebas LAM

Tabla 6: Pruebas de sensibilidad a fármacos

Tabla 7: Pruebas de seguimiento de tratamiento

Tabla 8: pruebas de infección tuberculosa

Recuadros:

Recuadros:

Recuadro 1: estándares de referencia para medir la precisión de la prueba de diagnóstico de la TB

Recuadro 2: Limitaciones de las actuales herramientas diagnósticas de la TB; características de las nuevas herramientas que necesitamos

Recuadro 3: Sustitución de la microscopía de frotis como prueba inicial de diagnóstico de la tuberculosis

Recuadro 4: Diagnosticar la TB en poblaciones especiales

Recuadro 5: Sensibilidad y especificidad de los tests Xpert en personas con TB extrapulmonar e infancia

Recuadro 6: La próxima generación de la secuenciación, ¿el futuro de las pruebas de sensibilidad?

Recuadro 7: Diagnóstico de la TB en el contexto de la Covid-19

Recuadro 8: Campaña “El momento de los 5\$”

Figuras:

Figura 1: El mejor estándar de atención para el diagnóstico de la tuberculosis

Figura 2: El estado global de la TB en 2018

Figura 3: Búsqueda de casos activa versus pasiva

Figura 4: Diez años de pruebas moleculares rápidas

Figura 5: Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Figura 6: Flujo de trabajo de GeneXpert versus Truenat

Figura 7: Detección de LAM en la orina

Figura 8: Detección de la resistencia a los medicamentos mediante pruebas con sonda lineal (LPA)

Figura 9: Procedimiento de prueba cutánea de tuberculina

1. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE LA TUBERCULOSIS ACTIVA

Las etapas para diagnosticar la enfermedad activa de la tuberculosis incluyen primero determinar a quién se debe hacer la prueba y luego realizar pruebas diagnósticas capaces de confirmar microbiológicamente la presencia de bacterias de la TB en muestras como el **esputo** de los pulmones, muestras extrapulmonares de otras partes del cuerpo, orina o heces. La OMS recomienda que las personas que dan positiva en el cribado por síntomas de la TB se examinen también para detectar el VIH y reciban una radiografía de tórax como segunda prueba de detección y que quienes tengan una radiografía de tórax anormal que sugiera la presencia de TB se evalúen más a fondo para detectar la TB con una prueba de diagnóstico. La OMS recomienda las **pruebas moleculares rápidas** como el test inicial para diagnosticar la TB y la resistencia a rifampicina. Si una muestra da positivo a la resistencia a rifampicina, el equipo sanitario debería realizar una prueba completa de sensibilidad a fármacos para el resto de los medicamentos de primera y segunda línea para escoger el régimen terapéutico adecuado.

RECUADRO 1: ESTÁNDARES DE REFERENCIA PARA MEDIR LA PRECISIÓN DE LA PRUEBA DE DIAGNÓSTICO DE LA TB

El cultivo rápido es el test más **sensible y específico** para diagnosticar la enfermedad tuberculosa activa, o el “test de referencia” de las pruebas de diagnóstico de la TB. Como tal, el cultivo líquido se usa habitualmente como el **estándar de referencia microbiológico** para la mayoría de los estudios de precisión de las pruebas, estableciendo la referencia con la que se puede comparar el rendimiento de otros tests. Pero incluso el cultivo líquido no es perfectamente exacto y, en algunos casos, no es capaz de detectar la tuberculosis activa incluso cuando la bacteria de la TB está presente. Esto pasa a menudo con la infancia y las personas que viven con VIH/Sida, que suelen tener una cantidad pequeña de bacterias de TB en el cuerpo, lo que se llama **TB paucibacilar**, o la TB se expande por todo el cuerpo, lo que llamamos **TB diseminada**. Como el desempeño del estándar de referencia microbiológico es peor en niños y niñas, y personas viviendo con VIH/Sida, puede utilizarse para medir la precisión de las pruebas en estas poblaciones un **estándar de referencia compuesto** -incluyendo cultivo líquido, evaluación clínica de síntomas y, en algunos casos, radiografía de tórax-.

ESPUTO: una mezcla de saliva y moco que se tose desde los pulmones

PRUEBAS MOLECULARES RÁPIDAS:

tests diagnósticos que detectan rápidamente el ADN de la bacteria de la TB y/o mutaciones del ADN de la TB asociadas con resistencia a ciertos medicamentos

SENSIBILIDAD:

la especificación de un test que representa la proporción de personas con una enfermedad que una prueba puede identificar correctamente como que tienen la enfermedad

ESPECIFICIDAD:

la especificación de un test que representa la proporción de personas sin una enfermedad que la prueba identifica correctamente como que no tienen la enfermedad

ESTÁNDAR DE REFERENCIA MICROBIOLÓGICO:

aun estándar de precisión establecido a partir de una prueba altamente sensible y específica utilizada para confirmar microbiológicamente la presencia de la TB, con el que se puede comparar la precisión de otras pruebas

TB PAUCIBACILAR:

TB activa causada por pequeñas cantidades de bacteria de la TB; una forma común de tuberculosis entre personas que viven con VIH/Sida y niños y niñas

TB DISEMINADA:

TB activa que se extiende por todo el cuerpo y no un único sitio; es una forma común de TB en personas que viven con VIH/Sida

ESTÁNDAR DE REFERENCIA COMPUESTO:

un estándar de precisión que incluye el estándar de referencia microbiológico y, además, la evaluación clínica de síntomas de la TB y, en algunos casos, radiografía de tórax, que puede utilizarse cuando la precisión por sí sola del estándar de referencia microbiológico es posible que sea inadecuada (por ejemplo, entre personas que viven con VIH/Sida e infancia), y con la que comparar la precisión de otras pruebas

1.1 Determinando a quién hacer la prueba: estudio de contactos y detección de grupos de alto riesgo

Tabla 1: Herramientas de cribado

Herramienta de cribado	Sensibilidad*	Especificidad*	Coste (dólar USD)	Fabricante	Recomendación de la OMS
Detección de síntomas	77% (cualquier síntoma de TB)	68% (cualquier síntoma de TB)	N/A	N/A	Las personas que dan positivo en los síntomas de la TB deben ser examinados por el VIH y recibir radiografía de tórax como una segunda prueba de detección ¹¹
Radiografía de tórax	90% (tras un positivo en cribado por síntomas)	56% (tras un positivo en cribado por síntomas)	\$1 (radiografía de tórax digital) ¹²	Múltiple	Las personas con radiografías anormales que sugieren TB deberían pasar por una prueba diagnóstica de la TB ¹³
CAD4TB	85-100%	23-69% ¹⁴	\$0,45 to \$0,95 ¹⁵	Delft Imaging	Se espera que la OMS revise el software de detección asistida por computadora (CAD, por sus siglas en inglés) a mediados o finales de 2020
qXR	71%	80% ¹⁶	\$0.40 (lowest volume-based price) ¹⁷	Qure.ai	

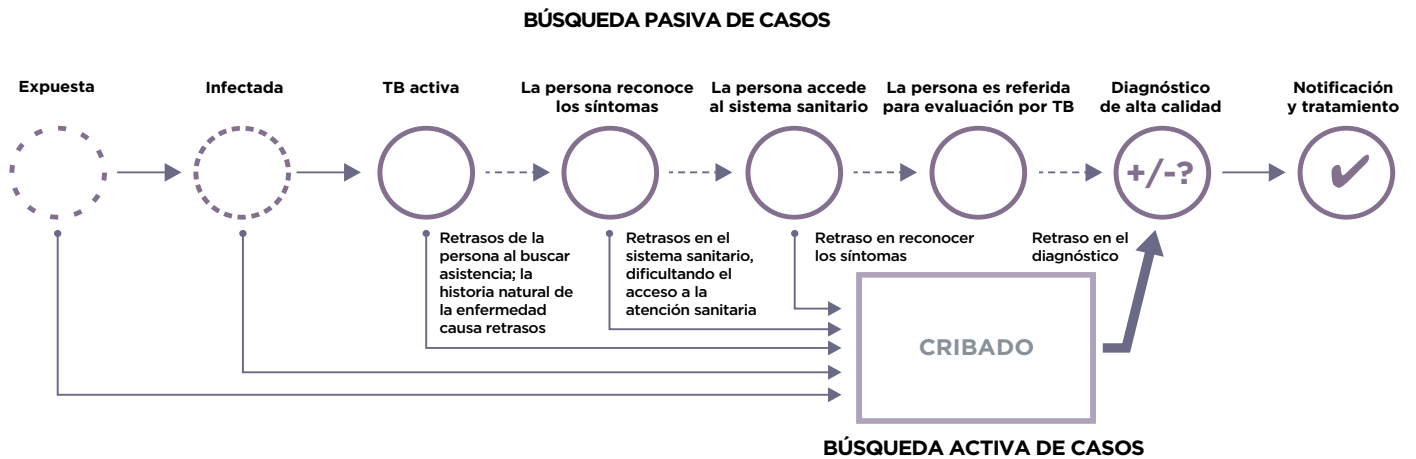
* Estándar de referencia microbiológico

No es necesario hacerle la prueba de la TB a todo el mundo. La prevalencia de la TB difiere según la localización geográfica y el grupo poblacional. La OMS no recomienda el cribado “indiscriminado” de todas las personas con signos y síntomas de la tuberculosis. En cambio, la OMS recomienda la realización de pruebas de detección “sistemáticas” a las personas de países con alta prevalencia o carga de tuberculosis y de poblaciones específicas con alto riesgo de TB, incluidos los hogares o los contactos cercanos de personas con TB activa, personas que viven con VIH/Sida, personas encarceladas, personas en centros de detención, y personas con acceso limitado a servicios de salud, como personas viviendo en chabolas o sin techo.¹⁸ Los métodos de detección de la TB recomendados por la OMS incluyen la detección de síntomas para evaluar la sintomatología de la TB y radiografía de tórax para identificar anomalías que pueden sugerir TB. De forma combinada, estos métodos de detección tienen una alta sensibilidad para ayudar a descartar la TB, pero una baja especificidad para detectarla, lo que significa que son apropiados para identificar con un alto nivel de sensibilidad a las personas que pueden tener tuberculosis, pero que no pueden diferenciar definitivamente la TB de otras enfermedades o afecciones. Por lo tanto, las personas que dan positivo en las pruebas de detección de la TB requieren más pruebas de diagnóstico.

Determinar a quién se le debe hacer la prueba de la TB puede implicar una búsqueda activa o una búsqueda pasiva de casos. La búsqueda activa de casos examina sistemáticamente a las personas que se encuentran en áreas de alta prevalencia o que tienen un alto riesgo de contraer TB. El objetivo es identificar a las personas con tuberculosis en una fase temprana de la progresión de la enfermedad para que puedan iniciar rápidamente el tratamiento, con lo que se reduce la transmisión de la TB, así como el sufrimiento y la muerte por esta enfermedad. La búsqueda activa de casos incluye el **rastreo de los contactos** domésticos y otros contactos cercanos de personas diagnosticadas con la enfermedad de la TB activa. La búsqueda pasiva de casos evalúa a las personas para detectar la TB como parte de la atención médica de rutina o cuando las personas se presentan para recibir atención con síntomas de la TB. La detección activa, además de la pasiva, es preferible a la pasiva por sí sola, porque las múltiples barreras que deben superar las personas con TB antes de acceder al diagnóstico y la atención de la enfermedad en muchos entornos contribuyen a que se produzcan retrasos prolongados y a que la progresión y la transmisión de la enfermedad sigan avanzando.¹⁹

RASTREO DE CONTACTOS: identificar los contactos domésticos y cercanos de personas con TB

Figura 3: Búsqueda de casos activa versus pasiva



Adaptado de la imagen de la OMS Comparación de las vías de detección iniciadas por el paciente y por el proveedor para el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis (TB)²⁰

1.1.1 Detección de síntomas

La detección de síntomas implica una evaluación de los síntomas de una persona seguida de una evaluación clínica para determinar si los síntomas pueden ser indicativos de tuberculosis. Los síntomas comunes de la **TB pulmonar** incluyen: tos presente (de cualquier duración), sudores nocturnos, pérdida de peso, fiebre y tos con sangre (llamada **hemoptisis**).²¹ Los síntomas comunes de la **TB extrapulmonar** incluyen: sudores nocturnos, pérdida de peso y fiebre. Cuando los síntomas son positivos, los profesionales de la salud pueden recomendar una radiografía de tórax y/o una prueba de diagnóstico de la TB.

1.1.2 Radiografía de tórax

Las radiografías de tórax, rayos X o **imágenes radiográficas**, producen una imagen de las estructuras internas de los pulmones que permite a los profesionales médicos identificar cualquier anomalía pulmonar que pueda sugerir la presencia de TB. En las imágenes de rayos X de tórax, el aire de los pulmones aparece como un espacio negro, y las anomalías pulmonares -como las lesiones causadas por la TB- aparecen como sombras grises o blancas. Debido a que tales irregularidades también pueden ser sugestivas de otras enfermedades como la neumonía, es necesario realizar más pruebas. Entre las personas que viven con VIH/Sida, para quienes las anomalías pulmonares debidas a la TB son menos comunes, las radiografías de tórax son menos sensibles para detectar una posible TB. Las imágenes de rayos X pueden estar basadas en una película o ser digitales, con preferencia por las imágenes digitales debido a la menor cantidad de radiación requerida, el mejor control sobre el contraste de la imagen, la no necesidad de películas caras y la compatibilidad con software de **detección asistida por computadora (CAD, por sus siglas en inglés)**. El CAD, que utiliza algoritmos de inteligencia artificial (IA, por sus siglas en inglés) y sistemas de aprendizaje profundo para ayudar a identificar anomalías pulmonares en las radiografías de tórax, es particularmente beneficioso en entornos de bajos recursos donde el acceso a personal técnico de radiografía capacitados puede ser limitado. Sin embargo, se necesitará orientación técnica sobre el uso de estas herramientas, en particular con respecto al establecimiento del umbral de puntuación para diferenciar entre las imágenes de rayos X de tórax normales y anormales. Se espera que la OMS revise las tecnologías de CAD -incluidos los programas informáticos CAD4TB y qXR- a mediados o finales de 2020.

TB PULMONAR: TB en los pulmones

HEMOPTISIS: toser sangre o mocos teñidos de sangre de los pulmones, lo que suele ocurrir en la progresión tardía de la TB pulmonar

TB EXTRAPULMONAR: TB en partes del cuerpo fuera de los pulmones

IMÁGENES RADIOGRÁFICAS: una técnica de imagen que proyecta pequeñas cantidades de radiación a través del cuerpo para producir una imagen de su estructura interna (por ejemplo, rayos X)

DETECCIÓN ASISTIDA POR COMPUTADORA (CAD, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS): un programa informático basado en la inteligencia artificial que ayuda a profesionales médicos a detectar anomalías pulmonares en las radiografías de tórax y a interpretar los resultados

Tabla 2: Comparación de las herramientas de detección asistida por ordenador (CAD) disponibles²²

Herramienta CAD	Compañía	Uso online & offline*	Uso en el ámbito de la salud primaria	Tiempo de procesamiento por imagen	Precio por imagen (dólar USD)
CAD4TB	Delft Imaging	Sí	Sí	<20 segundos	\$0.45 a \$0.95
DxTB	DeepTek	Sí	Sí	2 segundos	Precios según el volumen
InferRead DR Chest	InferVision	Sí	Sí	<5 segundos	Precio flexible
JF CXR-1	JF Healthcare	Sí	Sí	<5 segundos	Precios según el volumen
Lunit INSIGHT CXR	Lunit	Sí	Sí	20 segundos	Precios según el volumen
qXR	Qure.ai	Sí	Sí	<1 minuto	\$0,40 (el precio más bajo según el volumen) ²³
XrayAME	EPCON	Sí	Sí	20 segundos	Precio flexible

* * El uso online requiere una conexión a Internet. El uso offline requiere la compra de un sistema separado, que puede costar hasta 6.000 dólares USD, que aloja el software de la IA y los datos comparativos de CXR.

1.2 Confirmación microbiológica de enfermedad tuberculosa activa

Para diagnosticar la enfermedad de la tuberculosis activa, las pruebas deben ser suficientemente sensibles y específicas -con porcentajes muy pequeños de resultados de **falsos negativos** y **falsos positivos**- y deben ser capaces de confirmar rápidamente la presencia microbiológica de la bacteria de la tuberculosis en las muestras. Existen varios métodos para la confirmación microbiológica, que siguen la tipología básica de “ver la bacteria”, “hacer crecer la bacteria” y “multiplicar la bacteria”.

“Ver la bacteria”: El método más destacado de diagnóstico y confirmación microbiológica de la TB a lo largo de la historia ha sido la microscopía de frotis, en la que los técnicos ven directamente las bacterias de la tuberculosis en las muestras utilizando un microscopio. La microscopía de frotis es una tecnología centenaria que no es lo suficientemente sensible como prueba de diagnóstico de la TB, ya que sólo detecta la tuberculosis en el 50 por ciento de las muestras en las que está presente la bacteria.²⁶ Debido a esta baja sensibilidad, la OMS no recomienda la microscopía de frotis como prueba inicial de diagnóstico de la TB.

“Hacer crecer la bacteria”: El cultivo líquido -otro método para confirmar microbiológicamente la TB- es la prueba de tuberculosis más sensible y específica, y como tal es el “patrón de oro” o estándar de referencia para el diagnóstico de la tuberculosis. Para realizar la prueba por medio de un cultivo líquido, los técnicos deben cultivar la bacteria de la TB para poder detectarla; los resultados de confirmación pueden tardar de dos a seis semanas. Por lo tanto, el cultivo líquido no es apropiado como prueba de diagnóstico inicial de la tuberculosis, porque mientras una persona espera los resultados, su enfermedad seguirá avanzando y puede propagarse en los hogares y las comunidades.

“Multiplicar la bacteria”: Por otra parte, las pruebas moleculares rápidas son muy sensibles y específicas para detectar y confirmar microbiológicamente la tuberculosis y son capaces de producir resultados en menos de dos horas. Estas pruebas multiplican rápidamente las secuencias de ADN indicativas de la bacteria de la TB, amplificándolas para que puedan ser detectadas en las muestras. Las pruebas moleculares rápidas son recomendadas por la OMS como la prueba de diagnóstico inicial de la TB para todas las personas con sospecha de TB.

FALSO NEGATIVO: un resultado de prueba que indica incorrectamente la ausencia de una enfermedad o condición, cuando la enfermedad o condición está, de hecho, presente

FALSO POSITIVO: un resultado de prueba que indica incorrectamente la presencia de una enfermedad o condición, cuando la enfermedad o condición está, de hecho, ausente

RECUADRO 2: LIMITACIONES DE LAS ACTUALES HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS DE LA TB; CARACTERÍSTICAS DE LAS NUEVAS HERRAMIENTAS QUE NECESITAMOS

Cerrar la brecha del diagnóstico de la TB requerirá no sólo más pruebas, sino también mejores herramientas. Ninguna prueba de diagnóstico de TB disponible hoy en día es perfecta, y muchas tienen deficiencias significativas, tales como: precisión insuficiente (sensibilidad y especificidad); tiempo prolongado hasta obtener resultados (lo que requiere múltiples visitas a los centros de salud, contribuyendo a la **pérdida de seguimiento** para el inicio del tratamiento); pruebas de muestras realizadas lejos del punto de atención (que requieren sistemas de transporte de muestras); dependencia excesiva de las muestras de esputo (que son difíciles de producir para los niños y las personas que viven con VIH/Sida y no son apropiadas para la TB extrapulmonar); uso de **instrumentos** costosos con importantes requisitos de infraestructura (como electricidad y aire acondicionado constantes); y precios elevados de las pruebas e instrumentos (lo que limita la capacidad de los países para ampliar y aplicar estos instrumentos). No obstante, debemos utilizar los instrumentos de que disponemos de manera que se maximice su eficacia, a la vez que presionamos para que sean más asequibles y accesibles y abogamos por la inversión en la investigación y el desarrollo (I+D) necesaria para producir pruebas más sencillas y precisas que puedan realizarse más cerca del punto de atención.

La OMS, en colaboración con la Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores (FIND, por sus siglas en inglés), ha desarrollado un conjunto de perfiles de productos objetivo (TPP, por sus siglas en inglés) para guiar la I+D de nuevas herramientas de diagnóstico. Los TPP definen el tipo ideal de herramientas que se necesitan según **los diferentes casos de uso** para el diagnóstico de la tuberculosis, junto con sus características ideales y el precio objetivo por prueba. Los TPP de la OMS para las nuevas herramientas de diagnóstico incluyen:

1. Una prueba rápida de **biomarcadores** no basados en el esputo para detectar la TB (precio objetivo: < 4 dólares)
2. Prueba de **triaje** o de derivación en la comunidad para identificar a las personas con presunta TB (precio objetivo: < 1 dólar)
3. Prueba rápida de esputo para detectar la TB en el **centro de microscopía** del sistema de salud (precio objetivo: < 4 dólares)
4. **Prueba de sensibilidad a fármacos de próxima generación** en centros de microscopía (precio objetivo: < 10 dólares)²⁴
5. Una prueba para predecir la progresión de la infección de la TB a enfermedad activa (precio objetivo: < 5 dólares)²⁵

PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO: cuando la persona con TB abandona la cascada de cuidados

INSTRUMENTOS: equipamiento o maquinaria especializado que se utiliza para realizar tests diagnósticos complejos

CASOS DE USO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA TB: escenarios específicos para los que se necesita una intervención de diagnóstico de la TB

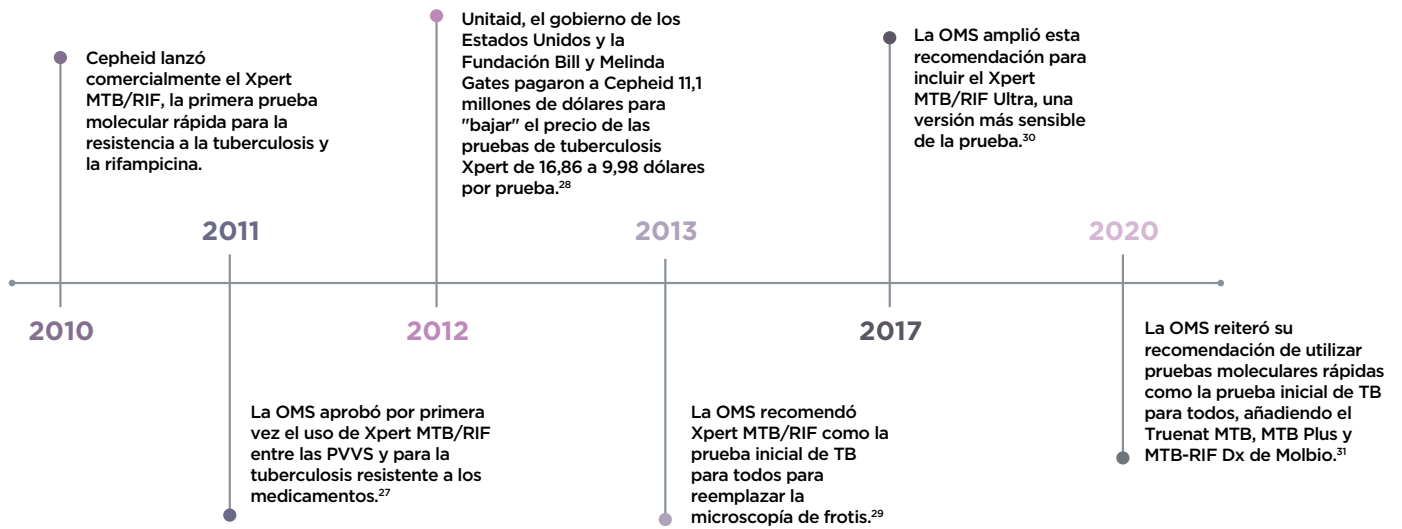
BIOMARCADOR: un indicador medible de la presencia o gravedad de una enfermedad

TRIAJE: priorización de la atención basada en la evaluación de la necesidad

CENTRO DE MICROSCOPIA: una instalación donde se realiza la microscopía de frotis, generalmente a nivel de distrito

LA PRÓXIMA GENERACIÓN DE PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A FÁRMACOS: nuevas tecnologías para las pruebas de susceptibilidad a medicamentos, que incluyen la secuenciación del genoma completo y de fragmentos específicos genoma

Figura 4: Diez años de pruebas moleculares rápidas



Además de las pruebas para la TB, las pruebas moleculares rápidas comercializadas por las empresas Cepheid y Molbio también detectan la **resistencia** a la rifampicina, medicamento de primera línea para la TB. La resistencia a la rifampicina es indicativa de la tuberculosis resistente a la rifampicina (RR-TB), pero también puede ser indicativa de la TB multirresistente (MDR-TB, por sus siglas en inglés) o de la extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB, por sus siglas en inglés). Al recibir un resultado positivo de resistencia a la rifampicina, deben realizarse pruebas de susceptibilidad a los medicamentos para comprobar exhaustivamente la resistencia a otros medicamentos contra la tuberculosis, pero el tratamiento de la tuberculosis debe iniciarse inmediatamente con regímenes seleccionados de acuerdo con la prevalencia local y las formas de TB resistente a los medicamentos (DR-TB, por sus siglas en inglés). Una vez recibidos los resultados confirmados de las pruebas de resistencia a los medicamentos, los regímenes de tratamiento pueden ajustarse y optimizarse aún más. Las formas de detectar la sensibilidad incluyen pruebas moleculares rápidas y de alto rendimiento y ensayos de sonda lineal (LPA, por sus siglas en inglés) (multiplicar la bacteria), cultivo líquido (cultivar la bacteria), y secuenciación de próxima generación.

RESISTENCIA: una mutación que se produce en las bacterias de la tuberculosis que les permite sobrevivir a la presencia de un medicamento contra la TB

RECUADRO 3: SUSTITUCIÓN DE LA MICROSCOPIA DE FROTIS COMO PRUEBA INICIAL DE DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

A pesar de la recomendación de la OMS desde 2013 de utilizar las pruebas moleculares rápidas como prueba inicial de la TB para todos, muchos países no han logrado distribuir plenamente las pruebas moleculares rápidas y, en cambio, siguen recurriendo a la microscopía de frotis, que es considerablemente menos sensible y costosa. Según una encuesta realizada en 16 países con alta carga de tuberculosis, entre las razones de la lenta aplicación de Xpert MTB/RIF como prueba inicial de la TB habitual figuran “los altos costos”, “la escasa sensibilización del personal clínico”, “la insuficiente prestación de servicios y mantenimiento,” y “los recursos inadecuados para la sostenibilidad y la expansión”.³² Para satisfacer plenamente las necesidades de pruebas, los países con una elevada carga de TB tendrían que adquirir seis veces más pruebas moleculares rápidas que las que están adquiriendo actualmente, por no mencionar la necesidad de instrumentos de prueba adicionales y de planes de servicio y mantenimiento ampliados.³³ A un precio de 10 dólares USD* por prueba Xpert en el marco del acuerdo de “recompra”, y de 9 a 12 dólares USD por prueba Truenat, la ampliación y aplicación plena de estas pruebas es demasiado cara. Se necesitarán precios más bajos de las pruebas moleculares rápidas, junto con un aumento de la financiación de los donantes y del propio país, para facilitar la transición del país a las pruebas moleculares rápidas como prueba inicial de diagnóstico de la TB para todos (véase el recuadro 8: *Campaña “El momento de los 5\$”* para obtener más información sobre los precios justos de las pruebas Xpert).

* 9,98 dólares por cada prueba de TB Xpert es el precio del sector público para 145 países con alta carga de TB y en desarrollo³⁴

1.2.1 Pruebas moleculares rápidas para la TB y resistencia a rifampicina

Tabla 3: Pruebas moleculares rápidas

Rapid molecular test	Sensitivity* (sputum) ³⁵	Specificity* (sputum) ³⁶	Cost (USD)	Manufacturer	WHO recommendation ³⁷
Xpert MTB/RIF	MTB: 85% RIF: 96%	MTB: 98% RIF: 98%	\$10 ³⁸	Cepheid	Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra se recomiendan como pruebas iniciales para la TB pulmonar y extrapulmonar y la resistencia a la rifampicina en adultos y niños.
Xpert MTB/RIF Ultra	MTB: 90% RIF: 94%	MTB: 96% RIF: 99%	\$10 ³⁹	Cepheid	
Truenat MTB**	MTB: 73%	MTB: 98%	\$9 ⁴⁰	Molbio	Truenat MTB, MTB Plus, y MTB-RIF Dx se recomiendan como pruebas iniciales para la tuberculosis pulmonar y la resistencia a la rifampicina en adultos y niños.
Truenat MTB Plus**	MTB: 80%	MTB: 96%	\$12 ⁴¹	Molbio	
Truenat MTB-RIF Dx**	RIF: 84%	RIF: 97%	N/A (incluido en el precio de los chips de MTB)	Molbio	

*estimaciones de precisión para la TB pulmonar utilizando la norma de referencia microbiológica; véase el recuadro 5 abajo para las estimaciones de precisión de Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra para la TB extrapulmonar y pediátrica

**La sensibilidad y especificidad de Truenat se basa en datos limitados del centro de microscopía.

Abreviaturas:

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; RIF: rifampicina

La OMS recomienda pruebas moleculares rápidas como la prueba inicial de la TB para todas las personas que están siendo evaluadas por tuberculosis y resistencia a la rifampicina. Estas pruebas incluyen Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra de Cepheid y Truenat MTB, MTB Plus, y MTB-RIF Dx de Molbio.⁴² Las pruebas moleculares rápidas son pruebas de **amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, por sus siglas en inglés)** que utilizan la tecnología de **reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés)** para multiplicar y detectar las **secuencias de ADN** objetivo indicativas de presencia de TB y resistencia a la rifampicina. Las pruebas moleculares rápidas se realizan añadiendo una porción de la muestra que se va a probar al cartucho o chip de prueba e insertándolo en el instrumento de PCR. Las pruebas moleculares rápidas son pruebas de diagnóstico de alta sensibilidad que producen resultados en menos de dos horas.

Las pruebas moleculares rápidas están diseñadas para su uso en entornos descentralizados, como los laboratorios de distrito para las pruebas Xpert y los centros de microscopía para las pruebas Truenat. Idealmente, estas pruebas podrían ser utilizadas incluso más cerca del punto de atención, pero requieren el uso de instrumental costoso que como mínimo requiere un espacio dedicado a las pruebas y acceso a la electricidad. Para probar las muestras de los centros de salud comunitarios y otros puntos de atención, estas pruebas requieren sistemas de transporte de muestras. Los sistemas de transporte de muestras son a menudo ineficientes y pueden retrasar los tiempos de entrega de los resultados, a veces hasta dos semanas.⁴⁴ Tales retrasos son inaceptables para las pruebas moleculares rápidas y contribuyen a la pérdida del seguimiento para el inicio del tratamiento. Si se van a utilizar sistemas de transporte de muestras, deben formar parte de redes de diagnóstico eficientes que den prioridad a los plazos rápidos de entrega de los resultados y a la rápida vinculación con el tratamiento de la TB.⁴⁵

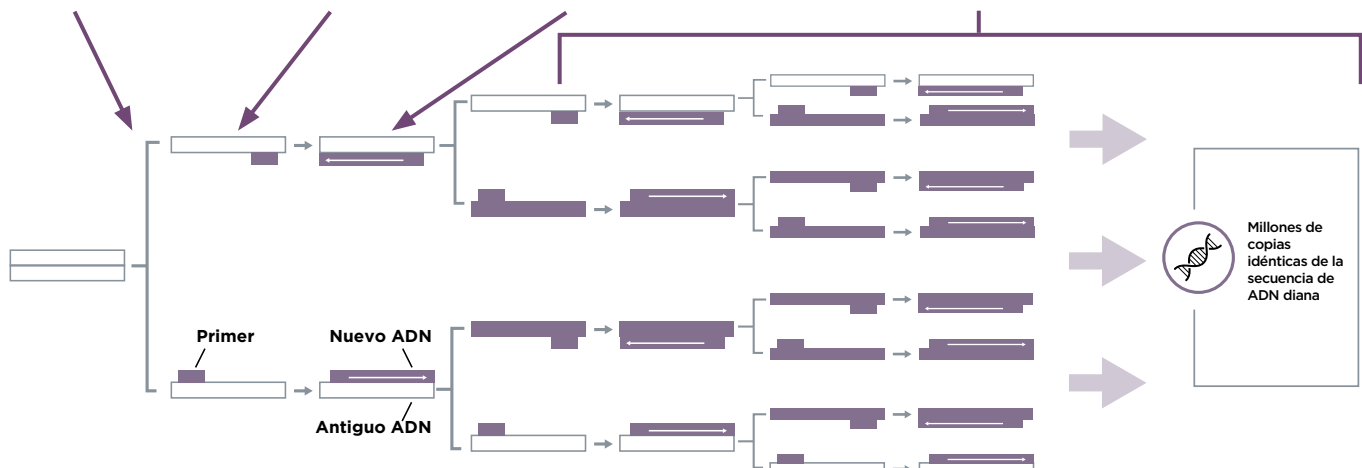
PRUEBAS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO (NAAT, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS): pruebas que multiplican secuencias específicas de ADN con el fin de amplificarlas y detectarlas

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS): un método utilizado para multiplicar rápida y exponencialmente secuencias específicas de ADN, que rápidamente resulta en millones de copias

SECUCENCIAS DE ADN: piezas distintivas de código genético que pueden ser usadas como marcador para identificar moléculas o rasgos específicos.

Figure 5: Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁴³

Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4
El ADN de doble cadena se separa en cadenas simples cuando la temperatura se eleva a 95°C.	Las imprimaciones se adhieren a las secuencias de ADN de las cadenas simples cuando la temperatura baja a ~60°C, estableciendo el inicio de una nueva cadena doble.	Las enzimas de la ADN polimerasa completan rápidamente la doble cadena cuando se eleva la temperatura a 72°C, uniendo los nucleótidos al resto de la única cadena. Esto da como resultado dos copias idénticas del ADN original.	Este proceso de cambio de temperatura se repite unas 40 veces, dando como resultado millones de copias idénticas de ADN.



1.2.1.a Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra

En 2020, la OMS recomendó el uso de Xpert MTB/RIF y de Xpert MTB/RIF Ultra como prueba inicial de la TB y resistencia a la rifampicina para todas las personas que se estaban evaluando para detectar la TB pulmonar y extrapulmonar, reforzando y ampliando su recomendación anterior de 2013.⁵³ En comparación con Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra es una prueba más sensible pero menos específica, y tiene el mismo precio, 10 dólares. El aumento de la sensibilidad de Xpert MTB/RIF Ultra se debe a que las **sondas** adicionales son capaces de detectar concentraciones muy pequeñas o “rastros” de TB, lo que la hace más apropiada para su uso entre los niños y las personas que viven con el VIH, que a menudo tienen formas paucibacilares o diseminadas de TB. La menor especificidad del Xpert MTB/RIF Ultra, o su mayor tasa de resultados de falsos positivos, es particularmente destacada entre las personas que tuvieron tuberculosis anteriormente. Cuando las sondas Xpert MTB/RIF Ultra detectan sólo los “rastros” de TB -y no detectan concentraciones más sustanciales de bacterias de TB- esto produce lo que se denomina “**resultados de rastros**”, que en muchos casos son resultados de pruebas no concluyentes debido a su alta tasa de falsos positivos.⁵⁴

Las pruebas Xpert utilizan cartuchos, están totalmente automatizadas, y se realizan con el sistema GeneXpert. Los instrumentos GeneXpert están disponibles en configuraciones de 1, 2, 4, 16, 48 y 80 módulos, que reflejan el número de pruebas que pueden realizarse al mismo tiempo.⁵⁵ Estos instrumentos tienen importantes requisitos infraestructurales, incluyendo electricidad continua y temperaturas de aire acondicionado $\leq 30^{\circ}\text{C}$. Cepheid también comercializa el sistema GeneXpert Edge, un instrumento de un módulo alimentado por batería que es portátil, pero que también requiere temperaturas de aire acondicionado de $\leq 30^{\circ}\text{C}$,⁵⁶ lo que limita su uso más cerca de los centros asistenciales. Para superar esta barrera para realizar pruebas de Xpert en estos centros de atención, Cepheid desarrolló Omni, un instrumento de 1 módulo alimentado por pilas que no requiere temperaturas de aire acondicionado, pero que aún no se ha extendido ampliamente. Debido a que los instrumentos GeneXpert disponibles actualmente están a nivel de laboratorio de distrito, dependen en gran medida de los sistemas de transporte de muestras de los centros de salud a nivel comunitario y de sub-distrito, lo que puede retrasar los tiempos de entrega de los resultados -a veces hasta dos semanas-⁵⁷ y contribuir a la pérdida del seguimiento para el inicio del tratamiento.

SONDAS: fragmentos de ADN que se unen a las secuencias objetivo de ADN y son fluorescentes, permitiendo la detección de esas secuencias objetivo de ADN

RESULTADOS DE RASTROS: la detección de sólo rastros de ADN de TB, sin detección de cantidades sustanciales de ADN de TB

RECUADRO 4: DIAGNOSTICAR LA TB EN POBLACIONES ESPECIALES

Infancia

Los niños y niñas infectados con TB tienen muchas más probabilidades de progresar hacia una TB activa que los adultos y tienen más probabilidades de desarrollar formas extrapulmonares de la enfermedad. Debido a las cantidades generalmente bajas de la bacteria de la TB en los niños, llamada TB paucibacilar, la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico de la TB es generalmente menor en infancia en comparación con los adultos. Por lo tanto, hay muchas situaciones en las que un niño o niña tiene TB, pero ni siquiera las

pruebas moleculares rápidas de alta sensibilidad pueden detectarla. En tales situaciones, el tratamiento de la TB puede iniciarse sobre la base de un diagnóstico empírico, según el mejor criterio de los médicos. La OMS recomienda el uso de la prueba molecular rápida Xpert MTB/RIF Ultra en casos pediátricos utilizando muestras de esputo, **gástricas, nasofaríngeas** y de heces, y recomienda realizar dos pruebas en cualquier muestra disponible.⁴⁶ Reconociendo que los niños y niñas a menudo tienen dificultades para producir esputo, y a fin de evitar los procedimientos invasivos necesarios para obtener otras muestras, se pueden utilizar muestras de heces. FIND y la Fundación KNCV para la Tuberculosis están apoyando el desarrollo de un sencillo kit de procesamiento de heces para realizar pruebas moleculares rápidas con el fin de mejorar la facilidad y fiabilidad de los procedimientos de pruebas de heces.^{47,48}

Personas con TB extrapulmonar

Las personas con TB extrapulmonar tienen tuberculosis fuera de los pulmones y en otras partes del cuerpo, como los **ganglios linfáticos**, la **cavidad pleural** que rodea los pulmones, el cerebro y la médula espinal (llamada meningitis tuberculosa), los huesos o las articulaciones, y la **cavidad abdominal**. Debido a que la bacteria de la TB no se encuentra en los pulmones en estos casos, no se pueden utilizar muestras de esputo, y se deben obtener otras muestras extrapulmonares para realizar pruebas en el área del cuerpo que puede estar infectada. La OMS recomienda utilizar las pruebas moleculares rápidas Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra para la TB extrapulmonar en muestras de **líquido cefalorraquídeo, aspirado de ganglios linfáticos, biopsia de ganglios linfáticos, líquido pleural, orina, líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido pericárdico y sangre.**⁴⁹

Personas viviendo con VIH/Sida

Las personas que viven con VIH/Sida tienen muchas más probabilidades que las personas seronegativas de pasar de la infección de la TB a la enfermedad de la TB activa. La tuberculosis es la principal causa de muerte de esta población en todo el mundo, causando alrededor de 250.000 muertes anuales.⁵⁰ Las personas que viven con VIH/Sida también tienen más probabilidades que las personas VIH negativas de TB diseminada – que la TB se disemine por todo el cuerpo- o de TB paucibacilar. Esto da como resultado concentraciones más bajas de TB en una muestra dada y una menor sensibilidad de las pruebas de diagnóstico de TB. Muchas personas que viven con VIH/Sida con enfermedad de VIH avanzada, o Sida, a menudo tienen dificultad para producir esputo, por lo que las pruebas que dependen del esputo no son óptimas para esta población. Las pruebas de orina, como la prueba LAM (véase la sección 1.2.3), que es más sensible en las personas con Sida, pueden utilizarse para apoyar el diagnóstico rápido de la tuberculosis entre las personas que viven con VIH/Sida, en combinación con pruebas moleculares rápidas como Xpert o Truenat.⁵¹ En el caso de las personas que viven con VIH/Sida que se presentan a la atención sanitaria tarde cuando ya han desarrollado Sida, la prueba rápida de tuberculosis en el centro de atención sanitaria mediante la prueba de orina LAM puede conducir al inicio rápido del tratamiento de la TB y salvar vidas.⁵²

MUESTRAS

GÁSTRICAS: muestras recogidas del contenido del estómago, que puede contener la mucosidad de los pulmones que ha sido ingerida

MUESTRAS

NASOFARÍNGEAS: muestras de moco recogidas de los conductos nasales con un hisopo

GANGLIOS

LINFÁTICOS: pequeñas estructuras en forma de judía situadas en diferentes partes del cuerpo y conectadas por el sistema linfático, que filtran las sustancias nocivas y contienen glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones

CAVIDAD PLEURAL:

el espacio entre las dos membranas que rodean los pulmones, que está lleno de líquido

CAVIDAD ABDOMINAL:

el gran espacio en el torso del cuerpo que contiene numerosos órganos

FLUIDO

CEREBROESPINAL:

líquido claro que se encuentra en el cerebro y la médula espinal

ASPIRACIÓN DE LOS GANGLIOS

LINFÁTICOS: una muestra extraída de los ganglios linfáticos con una aguja fina

BIOPSIA DE NÓDULOS

LINFÁTICOS: un pedazo de un nódulo linfático que se extrae quirúrgicamente para su análisis

LÍQUIDO PLEURAL:

líquido que se encuentra entre las dos membranas que rodean los pulmones

LÍQUIDO SINOVIAL:

líquido que se encuentra entre el cartilago en las articulaciones

LÍQUIDO PERITONEAL:

líquido que lubrica las paredes de los tejidos de la cavidad abdominal y los órganos

LÍQUIDO

PERICÁRDICO:

líquido que se encuentra en la membrana que rodea al corazón

1.2.1.b Truenat MTB, MTB Plus, y MTB-RIF Dx

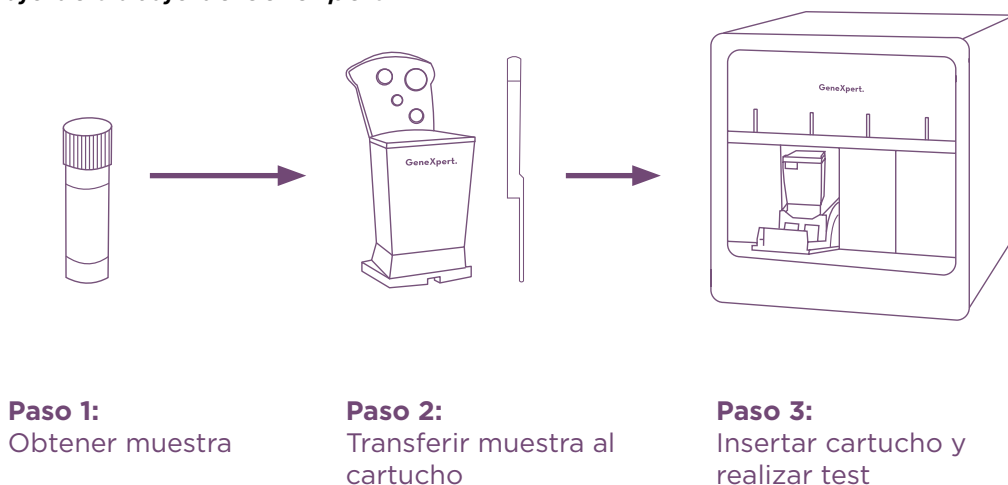
En 2020, la OMS también recomendó los Truenat MTB, MTB Plus, y MTB-RIF Dx como pruebas iniciales de TB y resistencia a la rifampicina para todas las personas evaluadas para la TB pulmonar.⁵⁸ La aprobación por parte de la OMS de las pruebas Truenat ha introducido una competencia muy necesaria en el mercado mundial de las pruebas moleculares rápidas, que no había existido desde el lanzamiento del MTB/RIF Xpert en 2010. Las pruebas Truenat están diseñadas para su uso en el centro de microscopía del sistema de salud, que está más cerca del centro de atención que del laboratorio del distrito donde se colocan los instrumentos GeneXpert. Este posicionamiento puede disminuir la dependencia de los ineficientes sistemas de transporte de muestras, reduciendo así los tiempos de entrega de los resultados y la pérdida de seguimiento, lo que puede mejorar los resultados de salud de las personas con TB.⁵⁹

La OMS determinó que la sensibilidad y la especificidad de las pruebas Truenat eran comparables a las de Xpert, reconociendo que, como Truenat es todavía nuevo, a medida que se disponga de nuevos datos se obtendrá una imagen más completa del rendimiento de las pruebas, incluida su precisión para detectar la TB pediátrica y en las personas que viven con VIH/Sida, así como en las muestras extrapulmonares. En comparación con Truenat MTB, Truenat MTB Plus incluye sondas adicionales que aumentan la sensibilidad de la prueba, lo que, a la espera de datos adicionales sobre su rendimiento, debería convertirla en una prueba adecuada para su uso en niños y personas que viven con VIH/Sida con TB paucibacilar o diseminada. A diferencia de las pruebas Xpert, que comprueban simultáneamente la TB y la resistencia a rifampicina, Truenat utiliza chips de prueba independientes y comprueba por separado la presencia de TB y la resistencia a rifampicina, de forma secuencial, y también requieren que un técnico micro-pipetee manualmente la muestra en los chips de prueba. Cuando los resultados de la prueba de TB son positivos, la misma muestra puede ser añadida al chip MTB-RIF Dx para probar la resistencia a la rifampicina.

Las pruebas Truenat son semiautomáticas y se realizan mediante el dispositivo de preparación de muestras Trueprep, que extrae el ADN, y el dispositivo Truelab PCR, que produce el resultado. A diferencia de las pruebas Xpert, que son totalmente automatizadas, las pruebas Truenat requieren varios pasos manuales por parte de personal técnico capacitado, incluyendo la microinyección de la muestra desde el dispositivo Trueprep a un chip de prueba Truenat antes de insertarlo en el dispositivo Truelab. Los instrumentos Trueprep y Truelab funcionan con baterías, durante ocho horas diarias con una sola carga de batería y pueden trabajar sin aire acondicionado a temperaturas de $\leq 40^{\circ}\text{C}$,⁶⁰ lo que permite colocarlos en centros de microscopía. Los instrumentos Truelab están disponibles en opciones de 1, 2 y 4 módulos.⁶¹

Figura 6: Flujo de trabajo de GeneXpert versus Truenat

Flujo de trabajo de GeneXpert^{62,63}



Flujo de trabajo de Truenat⁶³



RECUADRO 5: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS TESTS XPERT EN PERSONAS CON TB EXTRAPULMONAR E INFANCIA

El Xpert MTB/RIF y el Xpert MTB/RIF Ultra tienen una sensibilidad y especificidad variables para la TB extrapulmonar en adultos. En muestras de líquido cefalorraquídeo, aspirado de ganglios linfáticos, biopsia de ganglios linfáticos, líquido pleural, orina, líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido pericárdico y sangre la sensibilidad de Xpert MTB/RIF varía del 50% para el líquido pleural al 97% para el líquido sinovial, y su especificidad varía del 79% para la biopsia de ganglios linfáticos al 99% para el líquido pleural. En muestras de líquido cefalorraquídeo, aspirado de ganglios linfáticos, biopsia de ganglios linfáticos, líquido pleural, orina y líquido sinovial la sensibilidad de Xpert MTB/RIF Ultra oscila entre el 71% para el líquido pleural y el 100% para la orina, y su especificidad también oscila entre el 71% para el líquido pleural y el 100% para la orina. Para la detección de la resistencia a la rifampicina en adultos mediante muestras extrapulmonares, la OMS determinó que Xpert MTB/RIF es 96% sensible y 99% específico, y que Xpert MTB/RIF Ultra es 97% sensible y 99% específico.

Para su uso entre niños y niñas, que generalmente tienen la TB paucibacilar difícil de diagnosticar, Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra son menos sensibles en el esputo y otros especímenes, incluyendo muestras gástricas, nasofaríngeas y de heces. La sensibilidad de Xpert MTB/RIF varía entre el 46% para muestras nasofaríngeas y el 73% para las gástricas, con una especificidad que oscila entre el 98% y el 100% para todos los tipos de muestras. La sensibilidad de Xpert MTB/RIF Ultra va desde el 46% para muestras nasofaríngeas hasta el 73% para esputo, con una especificidad que va de entre el 97% y el 98% para todos los tipos. La OMS también señaló el beneficio añadido de realizar dos pruebas Xpert para ayudar a diagnosticar la TB en la infancia, utilizando dos muestras cualesquiera de las disponibles, incluidas las heces. Para la detección de resistencia a la rifampicina en niños y niñas utilizando esputo, la OMS encontró que Xpert MTB/RIF es 90% sensible y 98% específico.⁶⁴

1.2.2 Amplificación isotérmica mediada por lazo (LAMP, por sus siglas en inglés)

Tabla 4: Amplificación isotérmica mediada por lazo

Amplificación isotérmica mediada por lazo	Sensibilidad* (esputo)	Especificidad* ⁶⁵ (esputo)	Coste (dólar USD)	Fabricante	Recomendación de la OMS ⁶⁶
TB LAMP	78%	98%	≥\$6 ⁶⁷	Eiken Chemical	El TB LAMP puede ser usado como una prueba de reemplazo para la microscopía de frotis de esputo. Las pruebas moleculares rápidas son las pruebas iniciales preferidas para la TB.
* Estándar de referencia microbiológico					

En 2016, la OMS también recomendó la amplificación isotérmica mediada por lazo, o TB LAMP, como prueba de reemplazo para la microscopía de frotis. El TB LAMP es una prueba molecular basada en un tubo de ensayo apropiada para su uso en el centro de microscopía del sistema de salud. TB LAMP también busca las secuencias de ADN indicativas de TB y emplea una técnica de amplificación de ácido nucleico basada en bucles para multiplicar estas secuencias con el fin de detectarlas y producir un resultado. El TB LAMP es menos costoso -tan sólo 6 dólares por prueba⁶⁸- que las pruebas moleculares rápidas, y sólo se necesitan 40 minutos para obtener un resultado, pero la prueba también tiene una menor sensibilidad para la detección de la TB: 78%. El TB LAMP no puede comprobar la resistencia a la rifampicina, por lo que la OMS sólo recomienda el uso del TB LAMP como reemplazo de la microscopía de frotis en áreas de baja prevalencia de TB resistente a los medicamentos.⁶⁹ A la luz de la recomendación de la OMS de que se utilicen pruebas moleculares rápidas como prueba inicial para la TB y resistencia a rifampicina para todas las personas que se están evaluando para detectar la TB, la adopción del LAMP para la TB por los países sigue siendo limitada.

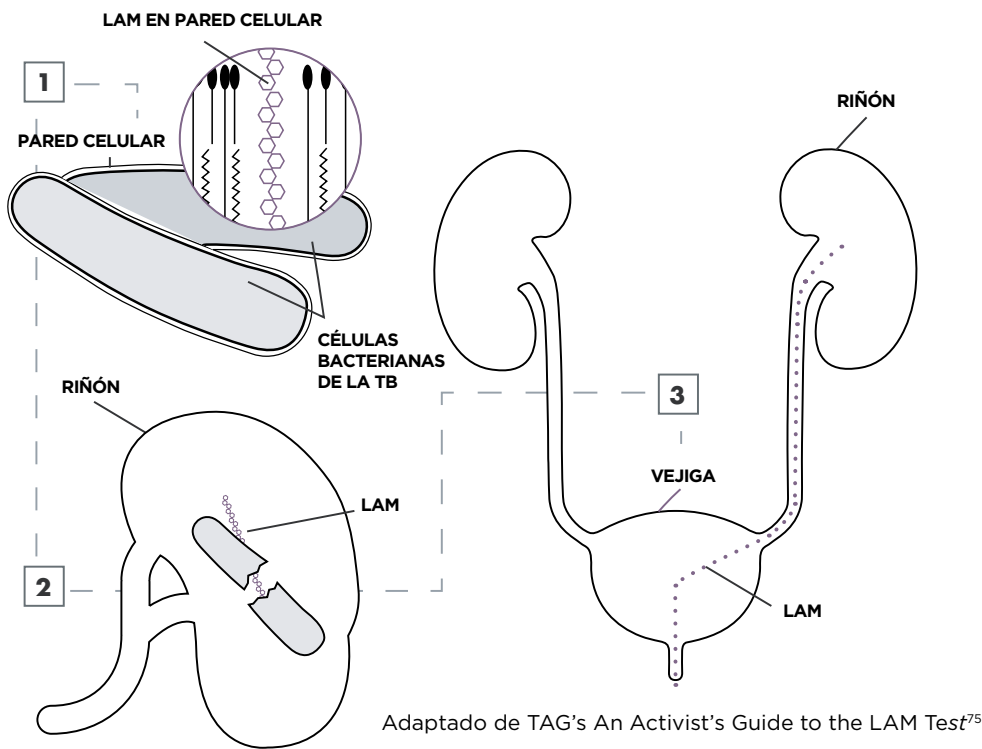
1.2.3 Test de orina LAM para apoyar el diagnóstico rápido de la TB entre personas que viven con VIH/Sida

Tabla 5: Pruebas LAM

Pruebas LAM	Sensibilidad* ⁷⁰ (orina)	Especificidad* ⁷¹ (orina)	Coste (dólar USD)	Fabricante	Recomendación de la OMS
Determine TB LAM Ag	56% 0-100 células CD4/mm ³ 25,3% 101-200 células CD4/m ³	93,6% 0-100 células CD4/mm ³ 96,7% 101-200 células CD4/mm ³	\$3.50	Abbott (anteriormente)	Para uso en personas que viven con VIH/Sida con (1) signos y síntomas de TB, (2) enfermedad grave, o (3) Sida, con menos de 200 células CD4/ mm ³ para pacientes hospitalizados, y menos de 100 células CD4/ mm ³ para pacientes ambulatorios ⁷²
SILVAMP TB LAM	87,1% 0-100 células CD4/mm ³ 62,7% 101-200 células CD4/mm ³	80,5% 0-100 células CD4/mm ³ 95% 101-200 células CD4/mm ³	Aún no disponible	Fujifilm	Se espera que la OMS revise SILVAMP TB LAM en 2021
* Estándar de referencia microbiológico					

La prueba del **lipoarabinomano (LAM, por sus siglas en inglés)** en orina es una prueba rápida de la TB en centros de atención para su uso entre personas con VIH/Sida. El LAM en orina es la única prueba de la TB en el centro de atención primaria que no requiere instrumentos, y es la única prueba de la TB que ha demostrado reducir las muertes.⁷³ Para las personas que viven con VIH/Sida que buscan atención sanitaria con Sida, la prueba rápida de TB y la iniciación inmediata del tratamiento pueden ser una cuestión de vida o muerte. La prueba LAM utiliza la orina como muestra, lo que es fácil de obtener para las personas con VIH/sida con enfermedad de VIH avanzada, o Sida, que a menudo tienen dificultad para producir esputo. Las pruebas de LAM en orina detectan el biomarcador LAM de la TB, un componente de la pared celular externa de la bacteria de la TB. Muchas personas con VIH tienen TB diseminada o propagada por todo el cuerpo. Cuando las bacterias de la TB en los riñones expulsan el LAM, los riñones lo eliminan en la orina, que es la forma en que puede ser detectado (ver *Figura 7: Detección de LAM en la orina*).⁷⁴

Figura 7: Detección de LAM en la orina



LIPOARABINOMANO (LAM): un componente de la pared celular exterior de la bacteria de la TB que es un biomarcador indicando la presencia de la bacteria de la TB

1.2.3.a Determine TB LAM Ag

La prueba Determine TB LAM Ag de Abbott es una sencilla **prueba de flujo lateral** en papel, similar a una prueba de embarazo, que puede detectar la presencia de LAM en la orina en sólo 25 minutos. Se aplica una pequeña cantidad de orina a la tira reactiva y los resultados pueden determinarse en función del gradiente de la línea que aparece en la tira, con una línea más oscura que indica un resultado positivo. La prueba de LAM de Abbott es barata, cuesta sólo 3,50 dólares por prueba,⁷⁶ y ha demostrado ser rentable para los sistemas de salud.⁷⁷ La prueba es más sensible en las personas con Sida, y la sensibilidad de la prueba aumenta a medida que el recuento de células CD4 disminuye. Entre las personas que viven con VIH con signos y síntomas de tuberculosis, independientemente del recuento de células CD4, la prueba es aproximadamente un 52% sensible en entornos hospitalarios, y entre las personas que viven con VIH con Sida (recuento de ≤ 200 células CD4/mm³), la prueba es aproximadamente un 64% sensible en entornos hospitalarios.⁷⁸

TEST DE FLUJO LATERAL: una prueba sencilla, en papel, que detecta la presencia de una sustancia concreta en una muestra líquida sin necesidad de un equipo especializado o costoso

En 2015, la OMS recomendó la prueba LAM de Abbott para “ayudar en el diagnóstico” de la tuberculosis en una población concreta de personas con VIH/Sida con enfermedad avanzada de VIH o SIDA.⁷⁹ En 2019, la OMS amplió esta indicación para incluir a las personas con VIH/Sida con (1) signos y síntomas de TB, (2) enfermedad grave, o (3) Sida, con menos de 200 células CD4/mm³ para los pacientes hospitalizados, y menos de 100 células CD4/mm³ para los pacientes ambulatorios. Las recomendaciones de 2019 se aplican explícitamente a los adultos, adolescentes y niños que viven con el VIH/Sida. En combinación con las pruebas de LAM, la OMS recomienda la realización de pruebas moleculares rápidas con Xpert MTB/RIF Ultra o Truenat MTB Plus para confirmar el diagnóstico de la TB y aumentar el **rendimiento diagnóstico**,^{80,81} de las pruebas, y para comprobar la resistencia a la rifampicina. En caso de que los resultados de las pruebas de LAM sean positivos, la OMS recomienda iniciar inmediatamente el tratamiento mientras se esperan los resultados de las pruebas moleculares rápidas.⁸²

La prueba de LAM de Abbott se comercializa desde 2013 y está recomendada por la OMS desde 2015, pero el uso de esta prueba sigue siendo limitada. Los países con una gran carga de TB y VIH citan las limitaciones presupuestarias como el principal obstáculo para la adopción y aplicación de la prueba LAM, junto con “la falta de datos específicos de cada país y la realización de pruebas piloto, los obstáculos administrativos como la aprobación de los organismos reguladores, la falta de coordinación entre los programas nacionales de tuberculosis y VIH, y la pequeña población de pacientes percibida”.⁸³ “Cinco años después de que la OMS recomendará el uso de las pruebas LAM, menos de 10 países han puesto en práctica la política de despliegue del LAM dentro de sus programas nacionales. Las personas que viven con VIH/Sida tienen derecho a acceder a esta prueba que salva vidas. El hecho de que la prueba de LAM aún no esté disponible es una violación de sus derechos y una oportunidad perdida de salvar vidas”.⁸⁴

1.2.3.b SILVAMP TB LAM

Fujifilm, con el apoyo de FIND, ha desarrollado SILVAMP TB LAM, una nueva prueba LAM que ha demostrado ser un 30 por ciento más sensible que la prueba LAM de Abbott.⁸⁵ Este aumento de la sensibilidad es el resultado del uso de una tecnología que une las partículas de plata a los **anticuerpos** que se adhieren a los **antígenos** del LAM para amplificarlos. El SILVAMP TB LAM se construye utilizando materiales más caros y también es ligeramente más complicado; requiere un período de incubación de 40 minutos y un paso intermedio para producir un resultado. La prueba del LAM de Fujifilm todavía no está disponible comercialmente y se espera que sea revisada por la OMS en 2021. Es esencial que el SILVAMP TB LAM de Fujifilm entre en el mercado a un precio comparable al de Determine TB LAM Ag de Abbott, a fin de permitir la rápida adopción y aplicación de la nueva prueba en los países. Aunque puede ser tentador esperar a que Fujifilm y otros ofrezcan pruebas de LAM más sensibles, es imperativo que la prueba de LAM actualmente disponible se amplíe y se aplique para mejorar el diagnóstico de la TB y prevenir el sufrimiento y las muertes evitables por tuberculosis entre las personas con VIH/Sida.

Para más información sobre la prueba LAM, incluyendo los beneficios de la prueba LAM, su disponibilidad en países con altas cargas de TB y VIH, y cómo tomar medidas para mejorar la adopción por parte de los países, ver Una guía para activistas sobre la prueba LAM y su disponibilidad de TAG, disponible en inglés.^{86,87}

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO: la probabilidad de que una prueba o combinación de pruebas proporcione la información necesaria para establecer un diagnóstico

ANTICUERPOS: proteínas de la sangre que son utilizadas por el sistema inmunológico para neutralizar patógenos como las bacterias

ANTÍGENOS: moléculas o componentes de un patógeno como una bacteria que induce una respuesta inmunitaria

1.2.4 Pruebas de sensibilidad a fármacos

Tabla 6: Pruebas de sensibilidad a fármacos

Pruebas de sensibilidad a fármacos	Sensibilidad* (esputo)	Especificidad* (esputo)	Coste (dólar USD) ⁸⁸	Fabricante	Recomendación de la OMS
GenoType MTBDRplus Versión 2	RIF: 98,2% INH: 95,4%	RIF: 97,8% INH: 98,8%	\$7,50	Hain	La OMS recomienda ensayos de sonda lineal GenoType MTBDRplus Versión 2, GenoType MTBDRsl Versión 2, y Genoscholar NTM+MDRTB II como pruebas iniciales de sensibilidad a medicamentos, en lugar de cultivos líquidos ^{89,90}
GenoType MTBDRsl Versión 2	FLQs: 100% AMK: 93,8% CAP: 86,2%	FLQs: 98,9% AMK: 98,5% CAP: 95,9% ⁹¹	\$7,50	Hain	
Genoscholar NTM+MDRTB II	RIF: 96,5% INH: 94,9%	RIF: 97,5% INH: 97,6%	\$16	Nipro	
Sistema BACTEC MGIT 960	BDQ: 100% DLM: 100% PMD: 100% LZD: 100% CFZ: 100%	BDQ: 100% DLM: 100% PMD: 100% LZD: 100% CFZ: 100%	Varios	BD	El cultivo líquido utilizando el sistema BACTEC MGIT 960 es el método preferido para el DST fenotípico ⁹²
Xpert MTB/XDR	INH: 83,3% MXF: 87,6-96,2% AMK: 70,7%	INH: 99,2% MXF: 94,3% AMK: 99,6% ⁹³	Aún no disponible	Cepheid	Se espera que la OMS revise Xpert MTB/XDR, RealTime MTB RIF/INH, BD MAX MDR-TB (RIF/INH), cobas MTB-RIF/INH, FluoroType MTBDR Versión 2.0, y Genoscholar PZA TB II a finales de 2020
RealTime MTB RIF/INH Resistencia	RIF: 94,8% INH: 88,3%	RIF: 100% INH: 94,3% ⁹⁴	Aún no disponible	Abbott	
BD MAX MDR-TB (RIF/INH)	RIF: 90% INH: 82%	RIF: 95% INH: 100% ⁹⁵	Aún no disponible	BD	
cobas MTB-RIF/INH	RIF: 97,2% INH: 96,9%	RIF: 98,6% INH: 99,4% ⁹⁶	Aún no disponible	Roche	
FluoroType MTBDR Versión 2	RIF: 98,9% INH: 91,7%	RIF: 100% INH: 100% ⁹⁷	Aún no disponible	Hain	
Genoscholar PZA TB II	PZA: 98,9%	PZA: 91,8% ⁹⁸	Aún no disponible	Nipro	

* Estándar de referencia microbiológico

Abbreviations:

Abreviaturas:

AMK: amikacina
CAP: capreomicina
DLM: delamanida
INH: isoniazida
MXF: moxifloxacina
PZA: pirazinamida

BDQ: bedaquilina
CFZ: clofazimina
FLQs: fluoroquinolonas
LZD: linezolid
PMD: pretomanida
RIF: rifampicina

Después de muchos años de tratamiento de la TB con los mismos medicamentos, han surgido cepas de bacterias que son resistentes a uno o más medicamentos para la TB. La tuberculosis resistente a los medicamentos (TB-RD) adopta una serie de perfiles, entre los que se incluyen la tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR), la tuberculosis resistente a la isoniazida (TB-RH), la tuberculosis multirresistente (TB-MDR) y la tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos (TB-XDR). La MDR-TB

muestra resistencia tanto a los medicamentos de **primera línea** para la TB, como la rifampicina y la isoniazida -los medicamentos más potentes para la TB- y puede incluir resistencia a las fluoroquinolonas de **segunda línea**, la moxifloxacina o la levofloxacina. La XDR-TB muestra resistencia tanto a la rifampicina como a la isoniazida, resistencia a las fluoroquinolonas y resistencia a los agentes inyectables de segunda línea, como la amikacina. Los regímenes de tratamiento de la DR-TB actualmente recomendados, incluido el de la XDR-TB, son totalmente orales, y la OMS recomienda que los países eliminen gradualmente el uso de los inyectables de segunda línea debido a sus efectos secundarios adversos, que pueden incluir la pérdida de la audición.⁹⁹

Visite [Una guía para activistas sobre tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos](#), de TAG, disponible en inglés, para la información más actualizada sobre las recomendaciones de la OMS para los regímenes de tratamiento de la TB-DR.¹⁰⁰

Una vez detectada la resistencia a la rifampicina tras una rápida prueba molecular con Xpert o Truenat, se debe iniciar una prueba completa de sensibilidad a fármacos (DST, por sus siglas en inglés) para comprobar si existen otras resistencias. La DST incluye pruebas moleculares y pruebas de sonda lineal (LPA, por sus siglas en inglés) que secuencian el ADN en las bacterias de la tuberculosis asociadas con la resistencia a ciertos medicamentos. También incluye cultivos líquidos que deben utilizarse para nuevos medicamentos contra la TB como la bedaquilina, la delamanida y la pretomanida, y medicamentos de nuevo uso contra la tuberculosis como el linezolid y la clofazimina, que son recomendados por la OMS para el tratamiento de la TB-MDR y la TB XDR. Dado que estos medicamentos contra la tuberculosis son nuevos o se han reutilizado para el tratamiento de la TB, todavía no se han identificado las secuencias diana específicas de ADN asociadas con la resistencia a estos medicamentos, por lo que es necesario un DST **fenotípico** en lugar de **genotípico**.

1.2.4.a Prueba molecular rápida

Cepheid está desarrollando un cartucho Xpert MTB/XDR para su uso con el sistema GeneXpert. Xpert MTB/XDR está diseñado para ser una prueba de seguimiento de Xpert MTB/RIF o Xpert MTB/RIF Ultra y para comprobar la resistencia a la isoniazida, moxifloxacina, ofloxacina, kanamicina y amikacina. Sin embargo, debido a los cambios en los regímenes de tratamiento recomendados por la OMS, la ofloxacina y la kanamicina ya no se incluyen en ningún régimen de tratamiento de la TB, por lo que la DST para estos medicamentos ya no es necesaria. El uso de Xpert MTB/XDR requerirá una actualización a una nueva versión del módulo GeneXpert que utiliza un formato de 10 colores para presentar los resultados de las pruebas; Xpert MTB/XDR no será compatible con los antiguos módulos de 6 colores. Se espera que la OMS revise Xpert MTB/XDR a finales de 2020.

1.2.4.b Pruebas moleculares de alto rendimiento

Las pruebas moleculares de alto rendimiento son pruebas moleculares automatizadas y altamente sensibles y específicas que utilizan la misma tecnología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) que las pruebas moleculares rápidas Xpert y Truenat. Sin embargo, las pruebas moleculares de alto rendimiento se ejecutan con instrumentos capaces de realizar un número mucho mayor de pruebas a la vez y están diseñadas para ser utilizadas en laboratorios centrales. Entre las pruebas moleculares de alto rendimiento disponibles actualmente para la resistencia a la rifampicina y la isoniazida figuran el RIF/INH MTB en tiempo real de Abbott y el MTB-RIF/INH cobas de Roche, que son capaces de realizar 96 pruebas a la vez; el MTBDR FluoroType de Hain, versión 2, que es capaz de realizar hasta 95 pruebas a la vez;¹⁰¹ y el BD MAX MDR-TB (RIF/INH) de BD, que es capaz de realizar 24 pruebas a la vez, todas ellas con resultados en varias horas. Si bien cada una de estas pruebas está en proceso de evaluación de la OMS, el RIF/INH de la BD en tiempo real y el

MEDICAMENTOS DE PRIMERA LÍNEA CONTRA LA TB:

medicamentos que se utilizan para tratar la tuberculosis sensible a los medicamentos (es decir, rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida)

MEDICAMENTOS DE SEGUNDA LÍNEA PARA LA TB:

medicamentos que se utilizan para tratar la TB que es resistente a los medicamentos de primera línea para la TB

FENOTÍPICO: crecimiento observable de la bacteria de la tuberculosis

GENOTÍPICO: detección de secuencias diana de ADN como marcadores de la TB o resistencia a los medicamentos de la TB

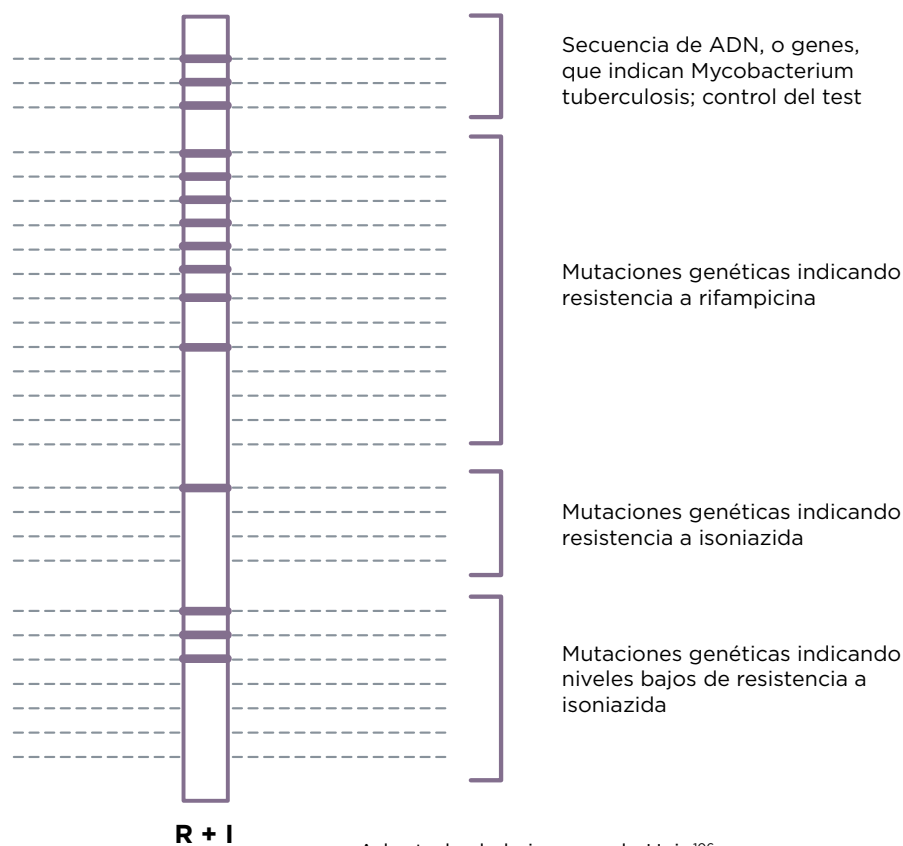
BD MAX MDR-TB (RIF/INH) de Abbott ya han sido revisados y aprobados por el Panel de Revisión de Expertos para el Diagnóstico (ERPD, por sus siglas en inglés), un mecanismo de aprobación provisional del Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria.¹⁰² Además de las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos, estos mismos fabricantes también comercializan pruebas moleculares de alto rendimiento para la detección de la TB. La precisión, la velocidad y la capacidad de analizar un gran número de muestras a la vez son ventajas evidentes de las pruebas moleculares de alto rendimiento, pero su ubicación centralizada hace que no estén disponibles donde la mayoría de las personas acuden para recibir atención por TB. Además, los costos de estas pruebas, así como cualquier plan de precios subvencionados, aún no se han hecho públicos.¹⁰³

1.2.4.c Pruebas de sonda lineal (LPA, por sus siglas en inglés)

En 2016, la OMS recomendó el uso de pruebas de sonda de línea (LPA) como la prueba de sensibilidad inicial para los medicamentos de primera y segunda línea contra la TB -en lugar de cultivos líquidos- porque las LPA son muy precisas y producen resultados rápidamente en un día, en comparación con las dos a seis semanas que se necesitan para las pruebas de susceptibilidad basadas en cultivos. Las LPA detectan secuencias de ADN diana que están asociadas con la resistencia a los medicamentos de primera y segunda línea para la TB. Las LPA recomendadas por la OMS incluyen el GenoType MTBDRplus Versión 2 de Hain y el Genoscholar NTM+MDRTB II de Nipro que prueban la resistencia a los medicamentos de primera línea como la rifampicina y la isoniazida,¹⁰⁴ y el GenoType MTBDRsl Versión 2 de Hain que prueba la resistencia a las fluoroquinolonas y a los agentes inyectables de segunda línea, como la amikacina.¹⁰⁵

Figura 8: Detección de la resistencia a los medicamentos mediante pruebas con sonda lineal

Un ejemplo de Hain's GenoType MTBDRplus VER 2.0 LPA que indica un resultado positivo para la resistencia a la rifampicina y la isoniazida



Las LPA son pruebas de laboratorio de formato abierto que requieren una serie de pasos manuales que debe realizar personal técnico de laboratorio. Las LPA utilizan la tecnología PCR para multiplicar las secuencias de ADN diana en los tubos de ensayo y para amplificarlas de manera que puedan ser detectadas. Una vez que el ADN ha pasado por un número suficiente de ciclos de amplificación, se coloca una tira de LPA en la solución llena de ADN amplificado. La tira de LPA tiene varias sondas para secuencias específicas de ADN diana en diferentes lugares a lo largo de la tira. Si estas secuencias de ADN objetivo están presentes en la solución, se unen a las sondas y forman bandas de color en la tira, lo que indica un resultado positivo para la resistencia a fármacos específicos contra la tuberculosis. La sensibilidad de las LPA se limita a un conjunto de secuencias de ADN diana prominentes asociadas con la resistencia a determinados medicamentos contra la TB, por lo que las LPA no detectan todas las mutaciones del ADN que pueden contribuir a la resistencia.¹⁰⁷

1.2.4.d Cultivo líquido

El cultivo líquido -el “gold standard” o estándar de referencia del diagnóstico de la TB- es una herramienta esencial para el diagnóstico de la tuberculosis en los laboratorios de los países. El cultivo líquido es una forma de DST fenotípica (hacer crecer la bacteria), en contraposición a la DST genotípica (multiplicar la bacteria). La DST basada en el cultivo requiere el cultivo físico de las bacterias de la TB en presencia de una sustancia farmacológica pura. Si las bacterias de la TB crecen en presencia del medicamento, entonces esto indica un resultado positivo para la resistencia a ese fármaco. Si las bacterias de TB no crecen, entonces esto indica susceptibilidad a ese medicamento. El cultivo sólido -un método de cultivo de bacterias de la tuberculosis a partir de una muestra en una sustancia sólida similar a la gelatina- es menos costoso que el cultivo líquido, pero los resultados tardan más tiempo: de cuatro a ocho semanas. El cultivo líquido, por otro lado, generalmente produce resultados de DST entre dos a seis semanas.

Si bien la OMS recomienda pruebas rápidas como las pruebas moleculares y las LPA como pruebas iniciales de la susceptibilidad a la tuberculosis de primera línea y algunos medicamentos de segunda línea contra la TB, se recomienda el cultivo líquido como prueba inicial para nuevos medicamentos contra la tuberculosis como la bedaquilina, la delamanida y la pretomanida, así como los medicamentos reutilizados como el linezolid y la clofazimina. Esto se debe a que las secuencias específicas de ADN diana asociadas con la resistencia a estos nuevos fármacos y a los fármacos de nueva utilización aún no han sido identificadas y no están disponibles en las pruebas rápidas con pruebas moleculares o LPA. Para la DST basada en cultivos, la OMS recomienda el cultivo líquido utilizando el sistema BACTEC MGIT 960 de BD como método favorecido.¹⁰⁸ El sistema BACTEC MGIT 960 puede contener hasta 320 tubos de cultivo líquido a la vez y es capaz de identificar automáticamente qué tubos son positivos y cuáles negativos para el crecimiento de la bacteria de la TB. Se deben adquirir sustancias de fármacos puros para realizar la DST basada en el cultivo líquido para estas nuevas medicinas.

RECUADRO 6: LA PRÓXIMA GENERACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN, ¿EL FUTURO DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD?

El propósito de las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos es identificar el régimen de tratamiento de TB que mejor se ajusta al perfil de susceptibilidad a los medicamentos de una determinada cepa de bacterias de la TB. Los métodos de DST actualmente disponibles pueden combinarse para lograr este fin, pero incluso en circunstancias ideales, esto requiere recursos y tiempo significativos que muchas personas con DR-TB simplemente no tienen. Cuando una persona no responde a un régimen de tratamiento de la TB debido a la resistencia a los medicamentos, su enfermedad puede seguir avanzando y puede desarrollar una mayor resistencia a los medicamentos, lo que provoca la transmisión de la TB, un sufrimiento significativo y un mayor riesgo de muerte.

La secuenciación de próxima generación, que incluye la secuenciación del genoma de la tuberculosis completa o específica, ofrece la posibilidad de identificar con precisión el perfil completo de

susceptibilidad al fármaco de una cepa de tuberculosis en uno o dos días. El uso generalizado de la secuenciación de próxima generación de la DST podría ser una herramienta que cambiaría las reglas del juego a la hora de identificar y aplicar rápidamente regímenes óptimos de tratamiento de la TB y mejorar los resultados del tratamiento para las personas con TB-RD. La asimilación de la secuenciación de próxima generación ha sido lenta debido a los costes que entraña la adopción de la tecnología, así como a la necesidad constante de trazar un mapa exhaustivo de los genomas de la tuberculosis en todo el mundo y de hacer coincidir secuencias específicas de ADN con la resistencia fenotípica. A medida que se disponga con mayor facilidad de estos datos genómicos de la TB y de que las tecnologías sean más asequibles, la secuenciación de próxima generación se convertirá en un instrumento crítico para el diagnóstico y el tratamiento eficaz de la TB-RD; sin embargo, se necesitarán una infraestructura y una capacitación importantes en materia de tecnología de la información para que los países puedan aplicarla.¹⁰⁹

1.3 Treatment monitoring

Tabla 7: Pruebas de seguimiento de tratamiento

Pruebas de sensibilidad a fármacos	Sensibilidad* (esputo)	Especificidad* (esputo)	Coste (dólar USD) ⁸⁸	Fabricante	Recomendación de la OMS
Microscopía de frotis de esputo	50%	98% ¹¹⁰	\$0,26 a \$10,50 ¹¹¹	Múltiple	La OMS recomienda el uso de la microscopía de frotis y el cultivo, en lugar de la microscopía de frotis solamente, para el seguimiento del tratamiento de la TB ¹¹²
Cultivo líquido BACTEC MGIT	100%	100%	\$16,88 ¹¹³	BD	
Cultivo sólido	100%	100%	\$12,35 ¹¹⁴	Múltiple	

* Estándar de referencia microbiológico

1.3.1 Microscopía de frotis y cultivo

Durante el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente o sensible a los medicamentos, es esencial que se vigile estrechamente la eficacia del régimen de tratamiento, a fin de identificar lo antes posible el fracaso de este, de modo que se pueda ajustar el régimen de tratamiento en caso necesario. El momento crucial del tratamiento de la TB es la conversión de las muestras de positivo en TB a negativo en TB, que generalmente tiene lugar después de dos o tres meses de tratamiento. Las herramientas que se utilizan actualmente para supervisar el tratamiento de la TB incluyen la microscopía de frotis y el cultivo. Las pruebas moleculares rápidas y otras pruebas genotípicas no pueden utilizarse para la vigilancia del tratamiento porque no pueden diferenciar entre los bacilos de la tuberculosis vivos y muertos. La microscopía de frotis produce resultados rápidos en cuestión de minutos, pero es menos sensible que el cultivo para detectar la presencia de bacterias de la TB en las muestras. Debido a la alta sensibilidad del cultivo, la conversión de las muestras de cultivo positivo a cultivo negativo es la prueba más importante de la eficacia del tratamiento de la tuberculosis, aunque el cultivo puede tardar de dos a seis semanas en producir resultados. La OMS recomienda utilizar tanto la microscopía de frotis como el cultivo para supervisar el tratamiento de la tuberculosis.¹¹⁵ Se están realizando investigaciones para desarrollar nuevas y mejores pruebas para el seguimiento del tratamiento de la tuberculosis, pero ninguna de estas pruebas está próxima a la comercialización. Mientras tanto, la microscopía de frotis debe seguir utilizándose como instrumento de vigilancia del tratamiento y todavía no puede sustituirse por completo (véase el Recuadro 3: Sustitución de la microscopía de frotis como prueba inicial de diagnóstico de la tuberculosis).

2. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

Tabla 8: pruebas de infección tuberculosa

Pruebas de sensibilidad a fármacos	Sensibilidad* (esputo)	Especificidad* (esputo)	Coste (dólar USD) ⁸⁸	Fabricante	Recomendación de la OMS
Test cutáneo de tuberculina	70%	66% ¹¹⁶	\$0,08 to \$5,62 ¹¹⁷	Múltiple	Se puede utilizar una prueba cutánea de tuberculina (TST) o un ensayo de liberación de interferón-gamma (IGRA) para comprobar si hay infección de TB, pero no es un requisito para iniciar terapia preventiva en PVVS (Personas que viven con VIH/Sida) o contactos domésticos infantiles de personas con TB ¹¹⁸
QuantiFERON-TB Gold Plus	85-100%	87-100% ¹¹⁹	\$6,35 ¹²⁰	Qiagen	
T-SPOT.TB	88-90%	88-92% ¹²¹	\$8,78 ¹²²	Oxford Immunotec	

* La precisión es estimada; no hay un estándar de referencia para la precisión de la prueba de infección de TB

Alrededor de una cuarta parte de los 7.800 millones de personas en el mundo tienen una infección de TB que no es contagiosa y que en la mayoría de los casos no deriva en enfermedad activa de tuberculosis. Las personas con infección de TB tienen un riesgo de entre el 5 y el 15 por ciento de desarrollar la enfermedad de la TB activa a lo largo de su vida.¹²³ En el caso de los contactos cercanos de las personas con tuberculosis activa y de las personas que viven con el VIH, este riesgo es mucho mayor.¹²⁴ La OMS recomienda la terapia preventiva de la tuberculosis (TPT) para ayudar a prevenir la progresión de la infección de la tuberculosis a la enfermedad de la TB. La realización de pruebas para detectar la infección de tuberculosis y descartar la TB activa puede ayudar a identificar a las personas que deben tomar la TPT; sin embargo, el diagnóstico de la infección de tuberculosis no es una condición previa para iniciar la terapia preventiva de la tuberculosis, que puede iniciarse directamente en poblaciones de alto riesgo, como las PVVS (Personas que viven con VIH/Sida) o infancia que son contactos domésticos de personas con tuberculosis activa, y en los que se ha descartado la tuberculosis activa.¹²⁵ Se están llevando a cabo investigaciones para desarrollar instrumentos que permitan detectar la etapa en que la tuberculosis progresa de la infección a la enfermedad activa, que se denomina **tuberculosis incipiente**. Aunque se han identificado algunos biomarcadores prometedores para la tuberculosis incipiente,¹²⁶ las pruebas para detectar estos biomarcadores no están cerca de su comercialización.

Visite [Una guía para activistas sobre rifapentina como tratamiento de la infección tuberculosa](#) de TAG para más información sobre la infección de TB y la TPT.¹²⁷

Las herramientas actuales para diagnosticar la infección de TB incluyen las pruebas cutáneas de tuberculina (TST), que consisten en una **inyección intradérmica** justo debajo de la piel, y las pruebas de liberación de interferón-gamma (IGRA), que se realizan en el laboratorio y requieren muestras de sangre. Ambas pruebas detectan la respuesta inmunológica de una persona ante la introducción de antígenos de la TB, lo que indirectamente indica una exposición anterior a la bacteria. Ambas pruebas tienen menor sensibilidad en niños y personas con sistemas inmunológicos comprometidos, como las personas que viven con VIH/Sida. Ninguna de las dos pruebas es capaz de detectar si la infección de TB progresará hasta convertirse en la enfermedad TB activa. Ninguna de las dos pruebas puede diferenciar entre la infección de TB y la enfermedad TB activa, por lo que no se pueden utilizar para diagnosticar la TB activa. En el caso de las personas que dan positivo en la prueba de infección de TB, es posible que se requiera una evaluación de los síntomas y radiografías de tórax para descartar la enfermedad TB activa antes de iniciar la TPT. No existe un

TB INCIPIENTE: un estado en el espectro de la infección tuberculosa que indica progresión hacia la enfermedad activa

INYECCIÓN INTRADÉRMICA: una inyección justo debajo de la superficie de la piel

estándar de referencia de precisión para las pruebas de TB. La sensibilidad de la prueba se puede estimar según el porcentaje de personas que dan positivo a la infección de tuberculosis y desarrollan una tuberculosis activa confirmada por cultivo; la especificidad de la prueba se puede estimar según el número de resultados positivos falsos en poblaciones con un riesgo muy bajo de infección de tuberculosis. La adopción y aplicación de pruebas de infección tuberculosa por los países con una alta carga de tuberculosis sigue siendo limitada, pero podría mejorarse mediante la reducción de los precios de esas pruebas y el desarrollo de mejores pruebas de infección tuberculosa que sean fáciles de aplicar en los centros de atención de salud comunitarios.¹²⁸

2.1 Test cutáneo de tuberculina (TST, por sus siglas en inglés)

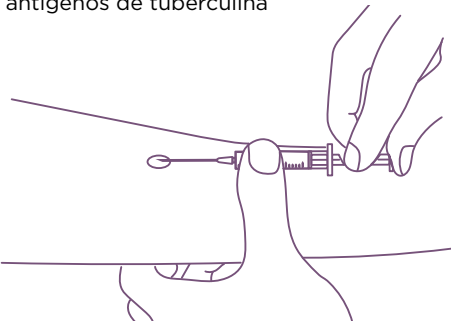
Las pruebas cutáneas de tuberculina son la forma más común de pruebas para la infección de TB a nivel mundial. Estas pruebas son baratas y apropiadas para entornos de bajos recursos. La prueba consiste en una inyección intradérmica de antígenos de tuberculina justo debajo de la piel -generalmente en el brazo- y una evaluación después de 48-72 horas para medir el tamaño de la **induración**, o la cantidad de hinchazón en el lugar de la inyección. El tamaño de la hinchazón se asocia con la fuerza de la respuesta inmunológica e indica la presencia de anticuerpos contra los antígenos de la tuberculina. Debido a que algunos de los antígenos de la tuberculina utilizados en la TST son comunes a los utilizados en la vacuna contra la tuberculosis del Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), la TST puede indicar una respuesta inmunológica entre las personas con una vacunación previa de BCG que no tienen la infección de la tuberculosis. Estos falsos positivos en personas con la vacuna BCG contribuyen a reducir la especificidad de la TST. Otras pruebas cutáneas, como la prueba cutánea C-Tb, que pronto estará disponible en el mercado mundial, utilizan antígenos de la tuberculosis que no son iguales a los utilizados en la vacuna BCG, con lo que se reducen los falsos positivos y se mejora la especificidad de la prueba.¹²⁹ Todas las pruebas cutáneas para la infección de la TB requieren una segunda visita de seguimiento con un profesional de la salud dos o tres días después de recibir la inyección para evaluar la respuesta inmunológica.

INDURACIÓN: inflamación o hinchazón que forma un bulto medible

Figura 9: Procedimiento de prueba cutánea de tuberculina

PASO 1

Inyección intradérmica de antígenos de tuberculina



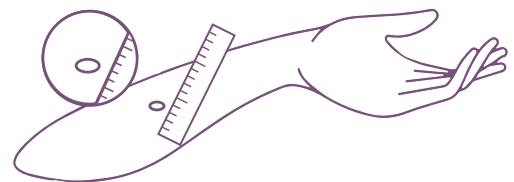
PASO 2

Esperar 24-72 horas



PASO 3

Medir el diámetro de la induración en el lugar de la inyección e interpretar el resultado



2.2 Prueba de interferón gamma liberado (IGRA, por sus siglas en inglés)

Las pruebas de interferón-gamma liberado (IGRA) son pruebas más caras para la infección de TB que el TST y requieren una infraestructura de laboratorio sustancial. Los IGRA se realizan en el laboratorio y analizan muestras de sangre para determinar la respuesta inmunológica a los antígenos de la TB. Los antígenos de la tuberculosis utilizados por los IGRA no son comunes a los de la vacuna BCG, por lo que la especificidad de los IGRA no se ve afectada por la vacunación previa con BCG. Los IGRA detectan y miden la cantidad de proteínas gamma de interferón liberadas por los glóbulos blancos durante la

respuesta inmunológica a los antígenos de la TB. La liberación de proteínas de interferón gamma es un aspecto relativamente específico de la respuesta inmunológica a los antígenos de la TB. Los IGRA pueden producir resultados en un día y tienen una sensibilidad y especificidad para la infección de la tuberculosis comparable a la de la TST,¹³⁰ pero debido a que requieren una infraestructura de laboratorio considerable, los IGRA se utilizan con menos frecuencia en los países de ingresos bajos y medios que la TST. La OMS recomienda dos IGRA disponibles en el mercado: QuantiFERON-TB Gold Plus, que reemplazó a la versión anterior QuantiFERON Gold In-Tube, fabricada por Qiagen, y T-SPOT.TB, fabricada por Oxford Immunotec.¹³¹

3. HACIENDO REALIDAD EL DERECHO A LA CIENCIA PARA LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO DE LA TB

En virtud del derecho a la ciencia, todas las personas en riesgo de TB tienen derecho a pruebas de diagnóstico de tuberculosis de calidad. Sin embargo, para hacer realidad este derecho en la práctica es necesario identificar las **barreras sistémicas** que impiden el acceso a las pruebas diagnósticas de calidad para TB y desarrollar iniciativas de apoyo para abordarlas y eliminarlas. En el plano social, esas barreras sistémicas incluyen la falta de financiación, la falta de voluntad política, y la falta de peso en el mercado. En el plano individual, esos obstáculos incluyen el extenso estigma social relacionado con la tuberculosis, las ineficiencias del sistema de salud que dan lugar a grandes demoras en el diagnóstico de la tuberculosis y los **costes catastróficos** relacionados con el diagnóstico de la TB para las personas que la padecen. Estas barreras sistémicas están estrechamente relacionadas entre sí, y es esencial que los activistas colaboren solidariamente a todos los niveles para hacer frente a esas barreras. Los activistas contra la TB deben dejar claro a los gobiernos de los países, los donantes mundiales y las empresas de diagnóstico que no aceptaremos nada que no sea el mejor nivel de atención para las pruebas de diagnóstico de la TB y que seguiremos abogando de formas eficaces y transformadoras hasta que lo logremos.

3.1 Precio justo de las herramientas de diagnóstico de la TB

Las pruebas de diagnóstico de la TB deben ser gratuitas para todas las personas en riesgo de tuberculosis. Las personas que se someten a diagnósticos de TB no deben tener dificultades económicas para acceder a pruebas diagnósticas de calidad. Para que los países puedan ofrecer pruebas de diagnóstico de TB gratuitas de acuerdo con las recomendaciones de la OMS, las herramientas de diagnóstico deben tener un precio justo, de modo que puedan ser cubiertas en su totalidad por los programas nacionales o los planes de seguro médico del gobierno. El precio justo significa que estas herramientas deben tener un precio en relación con su **coste de bienes vendidos (COGS, por sus siglas en inglés)**, que es la cantidad que le cuesta a un fabricante producir cada herramienta de diagnóstico. También se debe aplicar una fijación de precios basada en el volumen, de modo que a medida que los volúmenes de ventas aumentan -y resultan en eficiencias de fabricación que reducen el COGS- los precios de las herramientas disminuyen. Además, la fijación de precios debe reflejar las inversiones públicas y filantrópicas en la investigación y el desarrollo (I+D) y la puesta en marcha de instrumentos de diagnóstico de la TB, para garantizar que el público no pague dos veces por esos instrumentos. A fin de garantizar que los precios sean justos, los COGS, así como los costes de I+D, y las inversiones públicas y filantrópicas deben ser transparentes. Estos puntos de medición son información de salud pública y no **“secretos comerciales”**. La campaña “El momento de los \$5”, dirigida por la sociedad civil, por ejemplo, pide a Cepheid que reduzca el precio de las pruebas Xpert a 5 dólares USD, para ayudar a los países a adoptar las pruebas moleculares rápidas como prueba inicial de la tuberculosis para todos (véase el *Recuadro 8: campaña “El momento de los \$5”*¹³⁶). Las empresas de diagnóstico tienen la responsabilidad de colaborar con los países para lograr estructuras de precios justas para las pruebas de diagnóstico de la TB, a fin de que los países puedan cumplir sus obligaciones en materia de derechos humanos en el marco del derecho a la ciencia y el derecho a la salud.

BARRERAS

SISTÉMICAS: barreras que se constituyen dentro de las estructuras e instituciones de la sociedad

COSTES

CATASTRÓFICOS: costes de atención médica que causan una enorme carga financiera a los individuos y las familias

COSTE DE BIENES VENDIDOS (COGS, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS):

los costes de fabricación de un producto, que incluyen materiales, mano de obra, gastos generales y regalías de propiedad intelectual

SECRETOS

COMERCIALES: un tipo de propiedad intelectual compuesta por información confidencial que proporciona a una empresa una ventaja competitiva

RECUADRO 7: DIAGNÓSTICO DE LA TB EN EL CONTEXTO DE LA COVID-19

Antes del inicio de la pandemia de la COVID-19, el diagnóstico de la tuberculosis era el aspecto más desafiante de la cascada de cuidados de la tuberculosis. En 2018, 3 millones de personas -o el 30 por ciento de las personas con TB- no fueron diagnosticadas o no se informó que se les había diagnosticado TB.¹³² Esto se debe, en parte, a que muchos programas de países han seguido confiando en la microscopía de frotis como prueba inicial de la TB, a pesar de su baja sensibilidad y de la recomendación de la OMS de utilizar pruebas moleculares rápidas más sensibles como prueba inicial de la TB. Antes de la COVID-19, muchas personas con tuberculosis tardaban hasta ocho semanas en recibir un diagnóstico, y, en el contexto de la COVID-19, este retraso se ha prolongado, lo que ha hecho que las personas con tuberculosis progresen a etapas más avanzadas de la enfermedad y aumenten el riesgo de transmisión de la tuberculosis.¹³³

En la respuesta urgente a la pandemia de la COVID-19, muchos laboratorios de tuberculosis han cambiado su enfoque hacia la COVID-19 y se han alejado de la TB, y es probable que muchos instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis, como el GeneXpert, se utilicen para las pruebas de la COVID-19, lo que puede dar lugar a una reducción de la capacidad para realizar pruebas de la TB y otras enfermedades. Mientras tanto, las empresas de diagnóstico han vuelto a destinar líneas de fabricación para producir más pruebas de la COVID-19, reduciendo así la producción de pruebas para la TB. Además, muchos financiadores e investigadores, en su respuesta urgente a la pandemia, han redirigido importantes recursos y esfuerzos a la respuesta a la COVID-19, a menudo a expensas de las inversiones e investigaciones en curso para desarrollar nuevas y mejores pruebas de TB.¹³⁴

No se debe abandonar la tuberculosis en el contexto de la COVID-19; más bien:

- Los gobiernos deben mantener los servicios de pruebas rutinarias de la TB incluso mientras amplían los servicios para satisfacer la demanda de pruebas de la COVID-19;
- los donantes no deben redirigir la financiación de la tuberculosis a la COVID-19 -reconociendo que la tuberculosis ya está gravemente infrafinanciada- y deben, en cambio, ampliar los recursos generales;
- las empresas de diagnóstico no deben privar de prioridad a la producción de pruebas para la tuberculosis y otras enfermedades de la pobreza por las más rentables pruebas de la COVID-19;
- los investigadores no deben abandonar la investigación sobre la TB por la investigación sobre la COVID-19 y deben aprovechar los progresos realizados para garantizar una sólida cartera de nuevos diagnósticos de la TB; y
- el activismo debe redoblar los esfuerzos para abogar por el acceso a las pruebas de diagnóstico de la TB y hacer que todos los interesados se responsabilicen de mantener sus compromisos con la TB.¹³⁵

3.2 Adopción y aplicación en los países de pruebas de calidad de diagnóstico de la TB

Según el artículo 15 del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, los países están obligados a hacer efectivo el derecho a la ciencia de las personas que corren el riesgo de contraer la tuberculosis, asegurándose de que tengan acceso a pruebas de diagnóstico de la tuberculosis de calidad.¹⁴³ Sin embargo, los gobiernos de muchos países no han logrado adoptar y garantizar el acceso a los instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis de conformidad con las recomendaciones de la OMS, y no han cumplido sus obligaciones en materia de derechos humanos en el marco del derecho a la ciencia. Desde 2013, la OMS ha recomendado el Xpert MTB/RIF como prueba inicial de la tuberculosis para todas las personas con riesgo de contraerla; sin embargo, hoy en día, en 2020, la microscopía de frotis -con su menor sensibilidad- sigue siendo utilizada como prueba inicial de la tuberculosis por muchos países. La estándar de cuidados y atención de la tuberculosis requiere una prueba inmediata de susceptibilidad a los medicamentos para informar exhaustivamente sobre los regímenes de tratamiento óptimos, pero en 2018, sólo alrededor del 50% de las personas diagnosticadas con tuberculosis recibieron una prueba de susceptibilidad a los medicamentos para la resistencia a la rifampicina,¹⁴⁴ y mucho menos una prueba de susceptibilidad a los medicamentos para

la tuberculosis de primera y segunda línea.

Los gobiernos de los países deben aumentar la financiación nacional de salud y los presupuestos para la TB a fin de invertir suficientemente en el fortalecimiento de los sistemas de salud -incluida la infraestructura y la capacidad de los laboratorios- y en la plena ampliación y aplicación de instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis de calidad. Los países también deben actualizar las políticas y directrices de aplicación de los programas nacionales de lucha contra la tuberculosis y el VIH, de conformidad con las nuevas recomendaciones de la OMS; asegurar que la detección y las pruebas de diagnóstico de la tuberculosis se desplieguen e integren en todos los niveles del sistema de salud y se incluyan en la prestación de atención tanto activa como pasiva; y llevar a cabo en todo el país la capacitación de los trabajadores de la salud en la aplicación de nuevos instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis y algoritmos de diagnóstico. Los donantes mundiales también tienen la responsabilidad de aumentar la financiación para ayudar a los países a fortalecer los sistemas y laboratorios de salud y adquirir instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis de calidad a escala. Por ejemplo, para garantizar que los fondos de los donantes se utilicen para apoyar la adopción por los países de los instrumentos de diagnóstico de la TB recomendados por la OMS, en los últimos años los activistas de la sociedad civil han demandado la inclusión de las pruebas de LAM para las personas que viven con el VIH en los planes operacionales de los países (COPs, por sus siglas en inglés) del Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del SIDA (PEPFAR, por sus siglas en inglés). A raíz de esta reivindicación, el número de países que incluyeron las pruebas de LAM en sus COP se duplicó de seis países en 2018 a 12 países en 2019, pero la aceptación general de las pruebas de LAM sigue siendo baja.¹⁴⁵

3.3 Acceso a nuevas y mejores herramientas de TB

La consecución del derecho a la ciencia para las pruebas de diagnóstico de la tuberculosis también requiere una inversión importante en la I+D de nuevos y mejores instrumentos, de conformidad con los perfiles de productos objetivo de la OMS, que establecen los casos de uso ideal y las características de los instrumentos necesarios para cerrar la brecha de diagnóstico de la tuberculosis y poner fin a la misma. Por ejemplo, el actual conjunto de instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis carece de verdaderas pruebas de diagnóstico de la tuberculosis en el centro de atención que sean rápidas, precisas, baratas, y sin instrumentos; carece de pruebas para detectar la progresión de la infección de TB hasta la enfermedad activa; y carece de pruebas de diagnóstico muy precisas para las personas que viven con VIH/Sida y la infancia. Para abordar y llenar las lagunas del actual conjunto de herramientas de diagnóstico de la tuberculosis se requieren más inversiones en I+D de la TB por parte de los gobiernos de los países, los donantes mundiales y las empresas de diagnóstico.¹⁴⁶ También requiere la participación de la comunidad en el desarrollo de nuevos instrumentos de diagnóstico. Los desarrolladores y fabricantes de diagnósticos deben invitar a esa participación en una etapa temprana del desarrollo de nuevas herramientas, de modo que las comunidades puedan informar de manera significativa sobre consideraciones críticas de diseño y acceso, y garantizar que las nuevas herramientas de diagnóstico de la tuberculosis satisfagan las necesidades de las comunidades afectadas por la enfermedad.

RECUADRO 8: CAMPAÑA “EL MOMENTO DE LOS 5\$”

En 2011, la compañía de diagnósticos Cepheid se asoció con FIND para desarrollar su programa de precios concesionales para países en desarrollo de alta carga, fijando el precio de su prueba de tuberculosis Xpert MTB/RIF en 16,86 dólares.¹³⁷ Reconociendo la naturaleza cambiante de las pruebas moleculares rápidas para la TB, en 2012, Unitaid, el gobierno de EE.UU. y la Fundación Bill y Melinda Gates pagaron a Cepheid 11,1 millones de dólares para “bajar” el precio de la prueba a 9,98 dólares durante 10 años, hasta 2022. Incluso este precio era demasiado alto para muchos países, que no podían permitirse adoptar plenamente la prueba Xpert MTB/RIF como prueba inicial de la tuberculosis para todos, como recomendó la OMS (véase el *Recuadro 3: Sustitución de la microscopía de frotis como prueba inicial de diagnóstico de la tuberculosis*). Aun cuando el volumen de ventas anuales de Cepheid aumentó de menos de 2 millones de pruebas en 2012 a casi 12 millones de pruebas en 2018¹³⁸ -lo que dio lugar a una considerable eficiencia de fabricación y a menores costes de producción- el precio de las pruebas de tuberculosis Xpert no se redujo.

En 2019 se creó la campaña de la sociedad civil “El momento de los \$5” para exigir que Cepheid bajara el precio de las pruebas de Xpert para la TB y otras enfermedades a 5 dólares, incluido el coste del servicio y el mantenimiento.¹³⁹ Este precio objetivo se basó en un análisis independiente del coste de los bienes vendidos (COGS), que determinó que a Cepheid le cuesta entre 2,95 y 4,64 dólares producir cada prueba Xpert de la TB.¹⁴⁰ También se comprobó que las eficiencias de fabricación que Cepheid logró mediante la ampliación de la producción de pruebas de TB también se aplican a las pruebas Xpert para otras enfermedades, como el VIH, la hepatitis C y otras infecciones de transmisión sexual (ITS). Además, el desarrollo de la tecnología GeneXpert y el despliegue mundial de las pruebas Xpert MTB/RIF fue posible gracias a más de 160 millones de dólares de financiación pública del Gobierno de los Estados Unidos,¹⁴¹ por no mencionar las enormes cantidades de financiación pública y filantrópica utilizadas para adquirir y adoptar los instrumentos GeneXpert y las pruebas Xpert MTB/RIF en los países con una alta carga de TB durante la última década.

La campaña “El momento de los \$5” ha mantenido correspondencia con Cepheid a través de una serie de cartas abiertas, en las que los firmantes de la sociedad civil detallaban su demanda de un precio de 5 dólares con todo incluido para todas las pruebas de Xpert y para la transparencia del COGS. Cepheid respondió que la empresa no está de acuerdo con las conclusiones del análisis independiente del COGS, pero que no puede compartir su COGS real porque se trata de información comercial “sensible” y “competitiva”.¹⁴² Es inaceptable que Cepheid siga obteniendo enormes beneficios de la venta de pruebas Xpert mientras que las personas con TB tienen un acceso limitado a estas pruebas financiadas públicamente debido a su alto precio. La campaña “El momento de los \$5” sigue manteniendo su demanda de COGS transparentes y precios justos de las pruebas Xpert para la TB y otras enfermedades. Para obtener más información sobre cómo participar en la campaña, póngase en contacto con el técnico del proyecto de TB de TAG, David Branigan, en david.branigan@treatmentactiongroup.org.

4. TOMANDO MEDIDAS: EXIGIR LA RENDICIÓN DE CUENTAS Y LA ACCIÓN

Esta Guía del Activista proporciona información sobre el uso óptimo de las herramientas de diagnóstico de la TB y cómo estas herramientas deben ser implementadas en los sistemas de salud para lograr el mejor nivel de atención para el diagnóstico de la TB. También destaca las lagunas críticas en la adopción e implementación de las herramientas de diagnóstico de la TB e identifica las barreras que limitan el acceso a las pruebas de diagnóstico de la TB de calidad. La eliminación de estas barreras de acceso y el cierre de la brecha de diagnóstico de la TB requiere la responsabilidad y la acción de los gobiernos de los países, los donantes mundiales y las empresas de diagnóstico. Los activistas pueden exigir esto de la siguiente manera:

- 1 Haciendo un llamamiento a los gobiernos para:**
- Aumentar la financiación de la investigación y el desarrollo (I+D) de la TB para alcanzar o superar los objetivos de financiación de cuota justa,¹⁴⁷ e incluir condiciones de transparencia del coste de los bienes vendidos (COGS) y de fijación de precios justos, que reflejen los COGS, los volúmenes y las inversiones públicas y filantrópicas, como parte de todos los acuerdos de financiación de la I+D con los desarrolladores de diagnósticos de TB;
 - aumentar la financiación nacional para sanidad y ampliar los presupuestos para la TB a fin de invertir suficientemente en el fortalecimiento de los sistemas nacionales de salud -incluidas la infraestructura y la capacidad de los laboratorios- y ampliar y adoptar plenamente instrumentos de diagnóstico de calidad para la TB de conformidad con las recomendaciones de la OMS, participando al mismo tiempo en adquisiciones conjuntas con otros países y donantes mundiales a fin de garantizar instrumentos de diagnóstico para la tuberculosis al precio más bajo posible mediante volúmenes compartidos; y
 - actualizar las políticas de los programas nacionales de tuberculosis y VIH y las directrices de aplicación de conformidad con las nuevas recomendaciones de la OMS, y establecer planes claros para la rápida introducción, ampliación y adopción de los instrumentos y algoritmos de diagnóstico de la tuberculosis recomendados por la OMS, incluso mediante la capacitación en todo el país de los trabajadores de la salud y los técnicos de laboratorio en el uso de nuevos instrumentos y tecnologías de diagnóstico.

- 2 Haciendo un llamamiento a donantes globales para:**
- Aumentar la financiación para la investigación y el desarrollo de nuevos instrumentos de diagnóstico de la TB, e incluir compromisos de acceso vinculantes que exijan la transparencia de los COGS y la fijación de precios justos como condición para la financiación de la investigación y el desarrollo;
 - aumentar el apoyo financiero para que los países inviertan en la introducción, la distribución y adopción generalizada de instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis de calidad, de conformidad con las recomendaciones de la OMS; y
 - coordinar, junto con los países y entre ellos, la aplicación del poder de adquisición colectivo y la influencia en la negociación de precios más bajos para las herramientas de diagnóstico de la tuberculosis que reflejen los costos, los volúmenes y la financiación pública y filantrópica, e invertir en el fomento de los conocimientos técnicos y la capacidad regionales y nacionales -incluso mediante la transferencia de tecnología- para la fabricación de diagnósticos genéricos.

- 3 Hacer un llamamiento a las empresas para:**
- Invertir en la investigación y el desarrollo de nuevos instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis, en consonancia con los perfiles de productos objetivo de la OMS, y hacer participar a las comunidades -incluidas los comités asesores comunitarios (CAC)- en las consideraciones sobre el diseño y el acceso en las primeras etapas del desarrollo de esos nuevos instrumentos;
 - comprometerse a la transparencia y a estructuras de precios justas y trabajar con los gobiernos, los donantes mundiales y otros agentes para elaborar precios que reflejen de manera transparente los COGS, los volúmenes y las inversiones públicas y filantrópicas; y
 - velar por que los nuevos instrumentos de diagnóstico de la tuberculosis sean accesibles en todos los países con una elevada carga de tuberculosis, que los planes de servicio y mantenimiento -si procede- sean eficaces y tengan un precio equitativo y asequible, y que se disponga de suficiente capacidad de fabricación para alcanzar volúmenes que satisfagan plenamente las necesidades de oferta y precios de todos los países con una elevada carga de tuberculosis.

REFERENCES

1. Committee on Economic, Social and Cultural Rights. General comment No. 25 (2020) on science and economic, social and cultural rights (article 15 (1) (b), (2), (3) and (4) of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights). Ginebra: Naciones Unidas Derechos Humanos Oficina del Alto Comisionado; 2020. Disponible en inglés: <https://undocs.org/E/C.12/GC/25>.
2. Organización Mundial de la Salud. Second WHO model list of essential in vitro diagnostics. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. Disponible en inglés: https://www.who.int/medical_devices/publications/EDL_2_0_Standalone.pdf?ua=1.
3. Branigan D. The right to quality TB diagnostic testing. TAGline. Mayo de 2020; 28:1. Disponible en inglés: https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/05/tagline_05_2020_right_to_quality_tb_diagnostic_testing.pdf.
4. Global Coalition of TB Activists. How to protect ourselves from TB: about TB preventive treatment. Nueva Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2020. Disponible en inglés: <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2020/03/How-to-Protect-Ourselves-from-TB-.pdf?v=7d31e0da1ab9>.
5. Global Coalition of TB Activists. Women & stigma: conversations of resilience in the war against TB. Nueva Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. Disponible en inglés: <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2018/06/Women-and-Stigma-Full-Book.pdf?v=c86ee0d9d7ed>.
6. Global Coalition of TB Activists. Men & stigma: conversations of resilience in the war against TB. Nueva Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. Disponible en inglés: http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2019/11/MenStigma_ebook.pdf?v=7d31e0da1ab9.
7. Global Coalition of TB Activists. Childhood TB & stigma: conversations of resilience in the war against TB. Nueva Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. Disponible en inglés: <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2019/11/Book-Childhood-TB-and-Stigma.pdf?v=c86ee0d9d7ed>.
8. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis report 2019. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. Disponible en inglés: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.
9. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis report 2019.
10. *Ibidem*.
11. Organización Mundial de la Salud. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013. Disponible en inglés: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84971/9789241548601_eng.pdf?sequence=1.
12. Organización Mundial de la Salud. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en inglés: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf?sequence=1>.
13. *Ibidem*.
14. Harris M, Qi A, Jeagal L, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of artificial intelligence-based computer programs to analyze chest x-rays for pulmonary tuberculosis. PLoS ONE. 2019 Sep 3; 14(9):e0221339. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221339>.
15. Stop TB Partnership y la Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores (FIND). Página web de AI4HLTH. (citado el 22 de junio de 2020). Disponible en inglés: <https://www.ai4hlth.org/product-profiles/Delft-Imaging>.
16. Nash M, Kadavigere R, Andrade J, et al. Deep learning, computer-aided radiography reading for tuberculosis: a diagnostic accuracy study from a tertiary hospital in India. Sci Rep. 2020 Jan 14;10(1):210. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56589-3>.
17. Jagirdar, Ammar (Qure.ai, Mumbai, India). Comunicación personal con: David Branigan (Treatment Action Group, Nueva York, NY). 23 de septiembre de 2019.
18. Organización Mundial de la Salud. Systematic screening for active tuberculosis.
19. *Ibidem*.
20. Organización Mundial de la Salud. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015. Disponible en inglés: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181164/9789241549172_eng.pdf?sequence=1.
21. *Ibidem*.
22. Stop TB Partnership and FIND. Web de AI4HLTH.
23. Jagirdar, Ammar (Qure.ai, Mumbai, India). Comunicación personal con: David Branigan (Treatment Action Group, Nueva York, NY). 23 de septiembre de 2019.
24. Organización Mundial de la Salud. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014. Disponible en inglés: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135617/WHO-HTM_TB_2014.18_eng.pdf?sequence=1.
25. Organización Mundial de la Salud. Development of a target product profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017. Disponible en inglés: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259176/WHO-HTM-TB-2017.18-eng.pdf?sequence=1>.
26. Organización Mundial de la Salud. Approaches to improve sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis: expert group meeting report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009. Disponible en inglés: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/EGM%20Report%20on%20Microscopy%20Methods%20FINAL%20November%202009.pdf>.

27. Organización Mundial de la Salud. Declaración política: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011. Disponible en inglés: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44586/9789241501545_eng.pdf?sequence=1.
28. Campaña de Acceso a Medicamentos Esenciales de Médicos Sin Fronteras. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests. Ginebra: Campaña de Acceso a Medicamentos Esenciales de Médicos Sin Fronteras; 2019. Disponible en inglés: <https://msfaccess.org/time-for-5>.
29. Organización Mundial de la Salud. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Actualización de normativas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013. Disponible en inglés: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.ht.
30. Organización Mundial de la Salud. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017. Disponible en inglés: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?sequence=1>.
31. Organización Mundial de la Salud. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. Disponible en inglés: <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>.
32. England K, Masini T, Fajardo E. Detecting tuberculosis: rapid tools but slow progress. Public Health Action. 21 de septiembre de 2019; 9(3):80-3. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.5588/pha.19.0013>.
33. Piatek AS, Wells WA, Shen KC, Colvin CE. Realizing the “40 by 2022” commitment from the United Nations High-Level Meeting on the Fight to End Tuberculosis: what will it take to meet rapid diagnostic testing needs? Global Health: Science and Practice. Diciembre de 2019 ; 7(4):551-63. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-19-00244>.
34. Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores (FIND) [Internet]. GeneXpert negotiated prices. (citado el 23 de junio de 2020). Disponible en inglés: <https://www.finddx.org/pricing/genexpert/>.
35. Organización Mundial de la Salud. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
36. *Ibidem*.
37. *Ibidem*.
38. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 diagnostics catalog. Ginebra: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. Disponible en inglés: <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>.
39. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 diagnostics catalog.
40. Deborggraeve, Stijn (MSF Access Campaign, Brussels, Belgium). Comunicación personal con: David Branigan (Treatment Action Group, Nueva York, NY). 25 de febrero de 2020.
41. *Ibidem*
42. Organización Mundial de la Salud. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
43. Primer Design [Internet]. Beginner's Guide to Real-Time PCR. (citado el 6 de junio de 2020). Disponible en inglés: http://www.primerdesign.co.uk/assets/files/beginners_guide_to_real_time_pcr.pdf.
44. Nalugwa T, Shete PB, Nantale M, et al. Challenges with scale-up of GeneXpert MTB/RIF in Uganda: a health systems perspective. BMC Health Serv Res. Marzo de 2020; 20, 162. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-4997-x>.
45. Albert H, Purcell R, Wang YY, et al. Designing an optimized diagnostic network to improve access to TB diagnosis and treatment in Lesotho. PLoS One. 3 de junio de 2020. 15(6): e0233620. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233620>.
46. Organización Mundial de la Salud. Disponible en inglés. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection..
47. The South African Medical Research Council (SAMRC) y Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores (FIND) (Press Release). FIND and SAMRC team up to tackle childhood TB diagnosis. 23 de marzo de 2018. Disponible en inglés: https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2018/03/PRESS-RELEASE-paediatric-TB_SPK_FINAL.pdf.
48. NCV Tuberculosis Foundation [Internet]. SOS Stool method brings Xpert TB diagnosis closer to children. 28 de enero de 2020 (citado el 23 de junio de 2020). Disponible en inglés: <https://www.kncvtbc.org/en/2020/01/28/sos-stool-method-brings-xpert-tb-diagnosis-closer-to-children/>.
49. Organización Mundial de la Salud. Disponible en inglés. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
50. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis report 2019.
51. Organización Mundial de la Salud. Disponible en inglés. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
52. Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 29 de julio de 2018; 392(10144):292-301. Disponible en inglés: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31267-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31267-4).
53. Organización Mundial de la Salud. Disponible en inglés. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.

54. Mishra H, Reeve BWP, Palmer Z, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis in an HIV-endemic setting with a high burden of previous tuberculosis: a two-cohort diagnostic accuracy study. *Lancet Respir Med*. 2020 14 de febrero de 2020; 8(4):368–82. Disponible en inglés: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30370-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30370-4).
55. Cepheid [Internet]. GeneXpert Systems. (citado el 7 de junio de 2020). Disponible en inglés: https://www.cephheid.com/en_US/systems/GeneXpert-Family-of-Systems/GeneXpert-System.
56. Organización Mundial de la Salud. Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469>.
57. Nalugwa T, Shete PB, Nantale M, et al. Challenges with scale-up of GeneXpert MTB/RIF in Uganda: a health systems perspective.
58. Organización Mundial de la Salud. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
59. Lee DJ, Kumarasamy N, Resch SC, et al. Rapid, point-of-care diagnosis of tuberculosis with novel Truenat assay: cost-effectiveness analysis for India's public sector. *PLoS One*. 2 julio 2019; 14(7):e0218890. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218890>.
60. Stop TB Partnership. Practical considerations for implementation of Truenat. Ginebra: Stop TB Partnership; 2020. Disponible en inglés: <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/wd/Practical%20Considerations%20for%20Implementation%20of%20Truenat.pdf>.
61. Molbio [Internet]. Our products. (citado el 7 junio de 2020). Disponible en inglés <http://www.molbiodiagnostics.com/>.
62. Cepheid [Internet]. Simplified workflows for better outcomes. (citado el 6 de julio de 2020). Disponible https://www.cephheid.com/en_US/impact/simplified-workflow-connectivity.
63. Molbio [Internet]. Home. (citado el 6 de julio de 2020). Disponible <http://www.molbiodiagnostics.com/>.
64. Organización Mundial de la Salud. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
65. Organización Mundial de la Salud. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Orientación normativa. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en inglés: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249154/9789241511186-eng.pdf?sequence=1>.
66. *Ibidem*.
67. Stop TB Partnership Global Drug Facility. LOOPAMP (LAMP) test technical information note. Ginebra: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. Disponible en inglés: http://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/LAMP_info_note.pdf.
68. *Ibidem*.
69. Organización Mundial de la Salud. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis.
70. Broger T, Nicol MP, Székely R, et al. Diagnostic accuracy of a novel tuberculosis point-of-care urine lipoarabinomannan assay for people living with HIV: a meta-analysis of individual in- and outpatient data. *PLoS Medicine*. 1 mayo 2020; 17(5): e1003113. Disponible en inglés <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003113>.
71. *Ibidem*.
72. Organización Mundial de la Salud. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update (2019). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. Disponible en inglés <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329479/9789241550604-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>.
73. Peter JG, Zijenah 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):1187–97. Disponible en inglés [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01092-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01092-2).
74. Lawn SD, Gupta-Wright A. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is indicative of disseminated TB with renal involvement in patients living with HIV and advanced immunodeficiency: evidence and implications. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016 Mar; 110(3):180–5. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw008>.
75. Branigan D. An activist's guide to the LAM test. Nueva York: Treatment Action Group; 2020. Disponible en inglés: https://www.treatmentactiongroup.org/wpcontent/uploads/2020/02/activists_guide_tb_lam.pdf.
76. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 diagnostics catalog.
77. Yakhelef N, Audibert M, Ferlazzo G, et al. Cost-effectiveness of diagnostic algorithms including lateral-flow urine lipoarabinomannan for HIV-positive patients with symptoms of tuberculosis. *PLoS One*. 2020 Jan 30; 15(1): e0227138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227138>.
78. Organización Mundial de la Salud. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update (2019).
79. 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. Policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015. Disponible en inglés: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193633/9789241509633_eng.pdf?sequence=1.
80. Organización Mundial de la Salud. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: Policy update (2019).
81. Lawn SD, Kerkhoff AD, Burton R, et al. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: a prospective cohort. *BMC Med*. 2017 Mar 21; 15:67. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0822-8>.

82. Organización Mundial de la Salud. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. Disponible en inglés: <https://www.who.int/publications/i/item/who-operational-handbook-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>.
83. Singhroy DN, MacLean E, Kohli M, et al. Adoption and uptake of the lateral flow urine LAM test in countries with high tuberculosis and HIV/AIDS burden: current landscape and barriers [version 2; peer review: 2 approved]. Gates Open Res. 2020 Apr 7; 4:24. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13112.2>.
84. Branigan D. An activist's guide to the LAM test.
85. Broger T, Sossen B, du Toit E, et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. Lancet Infect Dis. 2019 Aug 1; 19(8):852-861. Disponible en inglés: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30001-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30001-5).
86. Branigan D. An activist's guide to the LAM test.
87. Branigan D. Availability of LAM testing in countries with high burdens of TB and HIV. Nueva York: Treatment Action Group; 2020. Disponible en inglés: https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/02/availability_dashboard.pdf.
88. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 Diagnostics catalog.
89. Organización Mundial de la Salud. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en inglés: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250586/9789241511261-eng.pdf?sequence=1>.
90. Organización Mundial de la Salud. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en inglés: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>.
91. Gardee Y, Dreyer AW, Koornhof HJ, et al. Evaluation of the GenoType MTBDRsl version 2.0 assay for second-line drug resistance detection of Mycobacterium tuberculosis isolates in South Africa. J Clin Microbiol. 2017 Mar; 55(3):791-800. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1128/JCM.01865-16>.
92. Organización Mundial de la Salud. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018. Disponible en inglés: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?ua=1>.
93. Xie YL, Chakravorty S, Armstrong DT, et al. Evaluation of a rapid molecular drug-susceptibility test for tuberculosis. New Engl J Med. 2017 Sept 14; 377:1043-54. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614915>.
94. Abbott [Internet]. Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance. (citado 7 junio 2020). Disponible en inglés: <https://www.molecular.abbott/int/en/products/infectious-disease/realtime-mtb-rif-inh-resistance>.
95. Shah M, Paradis S, Betz J, et al. Multicenter study of the accuracy of the BD MAX multidrug-resistant tuberculosis assay for detection of Mycobacterium tuberculosis complex and mutations associated with resistance to rifampin and isoniazid. Clin Infect Dis. 2019 Sept 27; ciz932. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz932>.
96. Roche [Internet]. cobas MTB-RIF/INH. (citado 7 junio 2020). Disponible en inglés: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-mtb-rif-inh.html#productSpecs>.
97. Hillemann D, Haasis C, Andres S, Behn T, Kranzer K. Validation of the FluoroType MTBDR assay for detection of rifampin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis complex isolates. J Clin Microbiol. 2018 May; 56(6):e00072-18. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1128/JCM.00072-18>.
98. Whitfield MG, Marras SAE, Warren RM, et al. Rapid pyrazinamide drug susceptibility testing using a closed-tube PCR assay of the entire pncA gene. Sci Rep. 2020 Mar 6; 10:4234. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61286-7>.
99. Organización Mundial de la Salud. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. Disponible en inglés: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
100. McKenna L. An activist's guide to treatment for drug-resistant tuberculosis. Nueva York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-treatment-for-drug-resistant-tuberculosis>.
101. Hillemann D, Haasis C, Andres S, et al. Validation of the FluoroType MTBDR assay for detection of rifampin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis complex isolates.
102. Stop TB Partnership. Implementation of ERPD-approved molecular tests for detection of TB and resistance to rifampicin and isoniazid Stop TB information note. Ginebra: Stop TB Partnership; 2020. Disponible en inglés: <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/wd/ERPD%20Approved%20TB%20Diagnostics%20info%20note.pdf>.
103. MacLean E, Kohli M, Weber SF, et al. Advances in molecular diagnosis of TB. J Clin Microbiol. Forthcoming 2020.
104. Organización Mundial de la Salud. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin.
105. Organización Mundial de la Salud. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs.
106. Hain Lifescience [Internet]. GenoType MTBDRplus VER 2.0. (citado 6 julio 2020). Disponible en inglés: <https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/tuberculosis/genotype-mtbdplus.html>.
107. Global Laboratory Initiative. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection: interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians. Ginebra: Global Laboratory Initiative; 2018. Disponible en inglés: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LPA_test_web_ready.pdf.

108. Organización Mundial de la Salud. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis.
109. Organización Mundial de la Salud. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guide. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018. Disponible en inglés: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf?ua=1>.
110. Organización Mundial de la Salud. Approaches to improve sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis: expert group meeting report.
111. Lu C, Liu Q, Sarma A, et al. A systematic review of reported cost for smear and culture tests during multidrug-resistant tuberculosis treatment. PLoS One. 2013 Feb 15; 8(2):e56074. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056074>.
112. Organización Mundial de la Salud. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014. Disponible en inglés: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf.
113. Shah M, Chihota V, Coetzee G, Churchyard G, Dorman SE. 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. 2013 Jul 29; 13:352. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-352>.
114. Chihota VN, Grant AD, Fielding K, et al. Liquid vs. solid culture for tuberculosis: performance and cost in a resource-constrained setting. Int J Tuberc Lung Dis. 2010 Aug ;14(8):1024-1031. Disponible en inglés: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626948/>.
115. Organización Mundial de la Salud. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.
116. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. Chest. 2010 Dec; 138(6):1456-63. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1378/chest.10-0366>.
117. Faust L, Ruhwald M, Schumacher S, Pai M. How are high burden countries implementing policies and tools for latent tuberculosis infection? A survey of current practices and barriers. Health Sci Rep. 2020 May 3; 3(2):e158. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1002/hsr2.158>.
118. Organización Mundial de la Salud. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018. Disponible en inglés: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf?sequence=1>.
119. Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, Pai M, Banaei N. Fourth generation QuantiFERON-TB Gold-Plus: what is the evidence? J Clin Microbiol. 2020 June; JCM.01950-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01950-19>.
120. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 Diagnostics catalog.
121. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB.
122. top TB Partnership Global Drug Facility. July 2020 Diagnostics catalog. Ginebra: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. Disponible en inglés: <https://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>.
123. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Tuberculosis key facts. 24 March 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
124. Organización Mundial de la Salud. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.
125. Ibidem.
126. Penn-Nicholson A, Mbandi SK, Thompson E, et al. RISK6, a 6-gene transcriptomic signature of TB disease risk, diagnosis and treatment response. Sci Rep. 25 mayo 2020; 10, 8629. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65043-8>.
127. Frick M. An activist's guide to rifapentine for the treatment of TB infection. Nueva York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/04/rifapentine_guide_2020.pdf.
128. Faust L, Ruhwald M, Schumacher S, Pai M. How are high burden countries implementing policies and tools for latent tuberculosis infection? A survey of current practices and barriers. Health Sci Rep. 2020 May 3; 3(2):e158. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1002/hsr2.158>.
129. Ruhwald M, Andersen PL. New tests for detection of Mycobacterium tuberculosis infection: sufficient to meet the WHO 2035 targets? Future Microbiol. 2016 Aug 22; 11(9):1101-4. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0131>.
130. Organización Mundial de la Salud. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.
131. Ibidem.
132. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis report 2019.
133. Treatment Action Group [Internet]. Podcast with Dr. Madhukar Pai: TB diagnostics advocacy in the context of COVID-19. 2020 June 12 (citado 23 junio 2020). Disponible en inglés: <https://www.treatmentactiongroup.org/webinar/podcast-with-dr-madhukar-pai-tb-diagnostics-advocacy-in-the-context-of-covid-19/>.
134. Venkatesan P. COVID-19 diagnostics—not at the expense of other diseases. Lancet Microbe. 2020 June 1; 1(2):E64. Disponible en inglés: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30041-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30041-0).
135. Treatment Action Group [Internet]. Podcast with Dr. Madhukar Pai.
136. TB Online [Internet]. Time to lower the price of Xpert cartridges to \$5. (citado 24 junio 2020). Disponible en inglés: <http://tbonline.info/posts/2020/4/4/time-lower-price-xpert-cartridges-us-5/>.

137. Campaña de Acceso a Medicamentos Esenciales de Médicos Sin Fronteras. El momento de los \$5: GeneXpert diagnostic tests.
138. Van Gemert, Wayne (Stop TB Partnership Global Drug Facility, Ginebra, Suiza). Comunicación personal con David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 7 octubre 2019,
139. Campaña de Acceso a Medicamentos Esenciales de Médicos Sin Fronteras. El momento de los \$5: GeneXpert diagnostic tests.
140. ambridge Consultants/Médecins Sans Frontières (MSF). Cost of goods and manufacturing analysis of GeneXpert cartridges. 2019 March 27. https://msfaccess.org/sites/default/files/2019-12/2018%20COGS%20analysis%20of%20Xpert%20MTB_RIF%20Ultra%20cartridges.pdf.
141. Organización Mundial de la Salud. Global Investments in tuberculosis research and development: past, present and future. A policy paper prepared for the first WHO global ministerial conference on ending tuberculosis in the sustainable development era: a multisectoral response. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponible en inglés: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259412/9789241513326-eng.pdf;jsessionid=1CFF87486B75690_AB1FC3BFE2978CBFF?sequence=1.
142. TB Online [Internet]. Time to lower the price of Xpert cartridges to \$5.
143. Branigan D. The right to quality TB diagnostic testing.
144. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis report 2019.
145. Branigan D, Mabote L, Makone A, et al. Impact of civil society advocacy on the introduction of TB LAM testing in PEPFAR-eligible countries. 51st Union World Conference on Lung Health. Forthcoming 2020.
146. Barr L. Tuberculosis research funding trends 2005–2018. Nueva York: Treatment Action Group; 2019. Disponible en inglés: https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/12/tbrd_2019_web.pdf.
147. Ibidem.



Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org

90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004

Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923

tag@treatmentactiongroup.org