Evans CA.
GeneXpert: ¿un cambio de juego para el control de la tuberculosis? (Editorial)
PLoS Medicine 2011;8(7):e1001064. doi: 10.1371/journal.pmed.1001064.
Open access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21814497>

La tuberculosis (TB) mata a más personas que cualquier otra infección, la carga global de los casos de TB y la resistencia a los medicamentos están aumentando, y la mayoría de los pacientes todavía solo tienen acceso a una prueba de diagnóstico inadecuada desarrollada hace más de un siglo. Evaluaciones recientes de una máquina de escritorio llamada GeneXpert MTB / RIF que en menos de dos horas detecta simultáneamente Mycobacterium tuberculosis y las pruebas de resistencia a los medicamentos han estimulado un entusiasmo enorme. ¿Es este el avance que el control de la TB ha estado esperando?

**La historia de fondo:** La TB tiene características clínicas no específicas, por lo que el diagnóstico generalmente requiere pruebas de laboratorio. La microscopía tradicional de esputo es la única prueba de laboratorio para detectar TB que es accesible para la mayoría de la población mundial. La microscopía de frotis es económica, apropiada para laboratorios básicos, diagnostica rápidamente a los pacientes más infecciosos y tiene una alta especificidad, por lo que los resultados positivos casi siempre provocan un tratamiento rápido. Sin embargo, la microscopía de frotis tiene dos deficiencias clave: (1) es insensible, propensa a resultados falsos negativos de “TB con frotis negativo”; y (2) no puede evaluar la resistencia a los medicamentos, lo cual es importante porque los pacientes con TB resistente a los medicamentos requieren un tratamiento inmediato de segunda línea para prevenir la morbilidad, la mortalidad y la diseminación de la tuberculosis multirresistente (MDRTB) cada vez más resistente y ampliamente resistente a la tuberculosis (XDRTB). El cultivo tradicional de TB para diagnosticar la tuberculosis con baciloscopia negativa y la prueba de resistencia a los medicamentos lleva semanas, demasiado lento para abordar adecuadamente estas deficiencias. Las pruebas rápidas más nuevas para la TB y la resistencia a los medicamentos, como MODS, Griess, MGIT, agar de capa delgada, ensayos colorimétricos y algunas pruebas moleculares son ​​soluciones potenciales pero requieren laboratorios especializados y habilidades que a menudo no están disponibles en el regiones donde ocurren la mayoría de los casos de TB y MDRTB.

**La prueba GeneXpert MTB / RIF:** La prueba MTB / RIF ofrece una solución potencial para mejorar el diagnóstico de TB [8]. Las pruebas moleculares permiten la velocidad, y la prueba MTB / RIF es factible para su uso en laboratorios periféricos y clínicas por personal no calificado [9]. En dos estudios multicéntricos, una sola prueba de MTB / RIF detectó a casi todos los pacientes con TB con baciloscopia positiva y aproximadamente tres cuartos de los pacientes con TB con baciloscopia negativa mientras realizaba pruebas simultáneas de resistencia a la rifampicina, identificando así a los pacientes que necesitan tratamiento farmacológico de segunda línea. Al permitir el diagnóstico de TB y las pruebas de resistencia a los medicamentos en casi cualquier lugar sin requerir los laboratorios y técnicos especializados necesarios para otras pruebas rápidas [9], esta nueva prueba MTB / RIF tiene la capacidad de ser un "cambio de juego" en el diagnóstico de TB.

**Nueva investigación suena precaución:** En la edición de esta semana de PLoS Medicine, tres nuevos artículos plantean importantes puntos de preocupación a medida que el campo avanza hacia la implementación de esta tecnología innovadora. Un talón de Aquiles de las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para diagnosticar la TB es la contaminación cruzada, en la cual los productos de ensayos anteriores causan resultados falsos positivos. Al usar cartuchos desechables sellados, esta nueva prueba MTB / RIF aparentemente supera este problema. Sin embargo, la prueba MTB / RIF tiene una sensibilidad intermedia, mejor que la microscopía de frotis, pero menor que el cultivo en caldo, con el riesgo de resultados falsos negativos. Stephen Lawn y sus colegas informan en este número de PLoS Medicine que una sola prueba de MTB / RIF detectó menos de la mitad de los casos de tuberculosis con cultivo negativo con frotis positivo en pacientes con VIH que se sometieron a pruebas de detección de tuberculosis para verificar si podían Estar seguro con quimioprofilaxis. Por lo tanto, un solo ensayo MTB / RIF puede ser insuficiente para la tuberculosis "descartada", aunque una segunda prueba para cada paciente aumentó la sensibilidad al 62%. Además, en la edición de esta semana, Lesley Scott y sus colegas y el grupo de Stephen Lawn informan por separado que el ensayo MTB / RIF ocasionalmente proporciona evaluaciones incorrectas de la resistencia a la rifampicina, principalmente resistencia falsa, como se informó anteriormente. Si bien estos errores son poco comunes, son inevitables porque la velocidad de las pruebas genotípicas de resistencia a los medicamentos para la tuberculosis es un sustituto valioso pero imperfecto para las pruebas basadas en cultivos fenotípicos más lentos. David Dowdy y sus colegas, en un tercer artículo en PLoS Medicina de esta semana, se suman a la historia de Xpert al proporcionar nuevas ideas sobre las complejidades de comparar los beneficios de un mayor diagnóstico correcto con las consecuencias adversas de diagnósticos erróneos ocasionales, concluyendo ese costo estándar -los análisis de efectividad pueden dar resultados engañosos.

**¿Qué pasa con la precisión?** La prueba MTB / RIF permite la detección de TB y la prueba de resistencia a la rifampicina cerca del punto de atención, facilitando la detección rápida de TB y resistencia a los medicamentos. Sin embargo, los problemas de precisión descritos anteriormente sugieren que el acceso a pruebas confirmatorias basadas en cultivos aún será necesario en muchos entornos. La TB resistente a la rifampicina suele ser MDRTB y siempre requiere una terapia farmacológica de segunda línea, por lo que esto tiene implicaciones de tratamiento inmediatas. Los pacientes que, según la prueba MTB / RIF, tienen TB resistente a la rifampicina, aún requieren instalaciones de laboratorio especializadas para realizar pruebas de resistencia a los medicamentos más extensas. Paradójicamente, el beneficio de la implementación de la prueba MTB / RIF a través de la identificación de más TB resistente a la rifampicina es probable que aumente la demanda de laboratorios de referencia especializados para indicar cómo deben tratarse los pacientes infectados con TB resistente a la rifampicina.

**Limitaciones de la prueba:** La prueba MTB / RIF es un avance importante en las pruebas de diagnóstico de TB, pero tiene limitaciones, incluida la vida útil limitada de los cartuchos de diagnóstico, algunas restricciones de temperatura y humedad de funcionamiento, requisitos para el suministro de electricidad, robustez desconocida a largo plazo y la necesidad para el mantenimiento anual y la calibración de cada máquina. Los laboratorios en países de bajos ingresos están llenos de equipos costosos que ya no funcionan porque no eran apropiados para el entorno al que fueron donados. Garantizar sistemas sostenibles para la provisión a largo plazo de servicios y consumibles puede ser más importante y desafiante que la implementación inicial del equipo de diagnóstico en sí.

**Impacto en entornos de bajos y medianos ingresos:** Si bien el análisis de efectividad y los estudios de factibilidad son necesarios, son sustitutos deficientes para predecir el impacto de la prueba MTB / RIF en el uso programático. En términos más generales, los datos de precisión basados en el laboratorio no son suficientes para juzgar la contribución de las nuevas herramientas de diagnóstico para la búsqueda de casos, el tratamiento, la cura y, en última instancia, el control de la tuberculosis. A pesar de numerosos estudios microbiológicos de tecnologías de diagnóstico de TB mejoradas, seguimos siendo notablemente ignorantes de la mejor manera de implementar mejores pruebas para mejorar la atención al paciente, de quién debería recibir la capacidad limitada para mejores pruebas para maximizar el impacto en la salud, de cómo estas pruebas pueden afectar al paciente relevante resultados, y de cómo estos problemas varían entre los entornos. El impacto de mejores pruebas diagnósticas en la equidad de la atención no se ha estudiado en gran medida y aún no sabemos cómo esta nueva tecnología afectará las demoras y los costos que enfrentan los pacientes en su camino hacia la cura de esta enfermedad arquetípica de la pobreza.

**El mayor desafío para GeneXpert: búsqueda de casos:** En 2009, se estimaba que solo el 63% de todos los casos de TB habían sido diagnosticados, en parte porque la microscopía de frotis es tan insensible que no detecta la TB en un tercio de los pacientes que serían diagnosticados por cultivo. La microscopía de frotis es particularmente insensible para diagnosticar la tuberculosis en pacientes con alto riesgo de morir de tuberculosis, incluidos niños y personas que viven con el VIH. Sin embargo, proporcionar pruebas de TB que sean más sensibles que la microscopía de frotis se confunde con la naturaleza no específica de los síntomas de TB: la mayoría de las personas que se hacen la prueba de TB son negativas en todas las pruebas de TB porque en realidad tienen otras enfermedades, no TB. Por ejemplo, en una comunidad peruana, uno de cada 14 individuos examinados por sospecha de TB tuvo microscopía de frotis positiva. Por el contrario, en la misma comunidad, cada prueba de MTB / RIF diagnosticó TB en uno de cada 34 de los pacientes seleccionados con sospecha de TB con frotis negativo. Tales estadísticas que evalúan el número de pruebas requeridas para impactar en cada resultado importante para el paciente son clave para la implementación óptima de los diagnósticos de TB, pero rara vez se informan en estudios de investigación. Esta omisión perjudicial debe corregirse en futuras investigaciones. Al igual que con cualquier prueba de TB, muchas personas tendrán que hacerse la prueba para cada individuo con baciloscopia negativa con sospecha de TB diagnosticada. En consecuencia, en algunos entornos, proporcionar la prueba de MTB / RIF relativamente costosa para la detección de casos de TB solo puede ser asequible de manera sostenible para grupos de pacientes seleccionados y puede ser menos rentable que las intervenciones conductuales [18] o enfocando la provisión de esta prueba de resistencia a los medicamentos pruebas.

**El costo continuo de la resistencia a los medicamentos:** La prevalencia de resistencia a los medicamentos contra la tuberculosis está aumentando, y de las 500,000 personas estimadas anualmente que desarrollan MDRTB, menos del 7% son diagnosticadas y solo una de cada cinco de ellas recibe tratamiento efectivo. La introducción de una nueva prueba de diagnóstico, no importa cuán buena sea, no necesariamente implica un beneficio clínico, porque mejores pruebas de TB solo conducen a una mejor salud si las poblaciones pueden acceder a ellas y actuar de manera efectiva en función de sus resultados. De hecho, los estudios con frecuencia informan de éxito en el diagnóstico de casos de MDRTB y XDRTB que luego permanecen sin tratamiento a pesar de la demostrabilidad de la atención efectiva de MDRTB . Claramente, el fracaso generalizado actual para manejar adecuadamente la gran mayoría de la MDRTB que ya se diagnostica no es una justificación para no diagnosticar el resto. Sin duda, aumentar el diagnóstico universal rápido de MDRTB es importante para satisfacer las necesidades de derechos humanos y de salud pública para el acceso universal al tratamiento de MDRTB y la prueba MTB / RIF tiene la capacidad de facilitar en gran medida este proceso. Sin embargo, el tratamiento curativo de seis meses para un paciente con TB cuesta unas pocas decenas a unos cientos de dólares, pero el tratamiento con MDRTB cuesta de diez a cien veces más, varios miles de dólares. Por lo tanto, en muchos entornos, los costos de las pruebas de MTB / RIF probablemente se verán reducidos por el costo del tratamiento de la TB resistente a los medicamentos que diagnosticará.

Además, la gestión de MDRTB requiere habilidades y suministro de medicamentos especializados que actualmente tienen una disponibilidad severamente restringida en los países de bajos ingresos donde ocurre la mayoría de MDRTB. En consecuencia, los mayores desafíos relacionados con el cribado MTB / RIF de nuevos pacientes con TB para la resistencia a los medicamentos probablemente serán asegurar una capacidad rápidamente expandida para manejar la TB resistente a los medicamentos. El diagnóstico precoz de la TB resistente a los medicamentos puede ser rentable, pero los factores de riesgo para la resistencia a los medicamentos contra la TB tienen un valor predictivo pobre, especialmente en entornos de alta prevalencia, por lo que las pruebas universales de resistencia a los medicamentos de todos los nuevos pacientes con TB por El MTB / RIF u otras pruebas rápidas es una prioridad en muchos entornos. A pesar de estos desafíos, la comunidad mundial de salud pública será prudente aprovechar la oportunidad que ofrecen las pruebas rápidas de MDRTB, incluida la prueba MTB / RIF, para invertir con urgencia en prevenir el aumento global de la TB resistente a los medicamentos..

**El costo siempre será clave:** Una limitación importante de la prueba MTB / RIF es su costo, que puede ser prohibitivo para una enfermedad que afecta principalmente a personas pobres en comunidades pobres [9]. Con precios escalonados para países de bajos ingresos, cada máquina de prueba MTB / RIF actualmente cuesta entre US $ 17,000 y $ 62,000. Más importante aún, cada cartucho de prueba desechable cuesta US $ 17– $ 120, lo cual es comparable con el gasto anual de salud per cápita en los países con las mayores cargas de TB. Aunque es mucho más costoso que la microscopía de frotis, la asequibilidad varía mucho entre los entornos, se espera que estos costos disminuyan, y parecen ser comparables con los costos totales de proporcionar otras pruebas rápidas de TB. Además, las experiencias con la carga viral del VIH y las pruebas de recuento de células CD4 han demostrado que la promoción puede convencer a los donantes de financiar la implementación rápida de tecnologías de diagnóstico relativamente costosas cuando las necesidades y los beneficios son claros, y la prueba MTB / RIF puede ser una prueba de este tipo. Por lo tanto, es posible que el costo no impida la implementación de esta prueba a la cantidad limitada de pacientes con TB que requieren pruebas de resistencia a los medicamentos, pero puede restringir severamente la disponibilidad de esta prueba para las cantidades mucho más grandes de personas que necesitan pruebas para sospechar TB. A pesar de que la financiación para el control de la TB en los países de alta carga se ha más que duplicado entre 2002 y 2009, persisten grandes brechas de financiación, y muchos países están luchando para mantener los servicios básicos de diagnóstico y tratamiento. Por ejemplo, se ha estimado que en India, proporcionar la prueba MTB / RIF a solo el 15% de los casos sospechosos de TB consumiría el presupuesto anual para todo el programa de control de TB.

**Conclusión:** La prueba MTB / RIF debe hacer que las pruebas rápidas de resistencia a los medicamentos sean más ampliamente alcanzables y, en grupos seleccionados, puede fortalecer la búsqueda de casos de TB. Su impacto inevitablemente estará limitado por sus gastos, pero puede ser rentable y útil para evaluar rápidamente a los pacientes con TB en busca de resistencia a los medicamentos si también se dispone de fondos para un mayor tratamiento de la TB MDR. Si bien este avance debe celebrarse y la financiación debe priorizarse, esto debe considerarse dentro del contexto vergonzoso de que casi 2 millones de personas mueren cada año por TB, y muy pocos de ellos se habrían salvado con alguna prueba de diagnóstico. Específicamente, estas muertes ocurren principalmente en personas VIH negativas, casi todas las cuales mueren de TB susceptible a los medicamentos, principalmente debido a la insuficiencia de la atención médica básica y económica para esta enfermedad infecciosa curable. Se debe identificar la financiación para que la prueba MTB / RIF esté disponible en entornos adecuados, pero la actual crisis financiera, junto con las enormes necesidades insatisfechas en otras áreas de la salud, harán que la competencia por los recursos sea aún más intensa [28]. Esta nueva prueba no debe desviar recursos de esfuerzos preventivos y sistemas de diagnóstico y tratamiento de TB bien establecidos que ya tienen el potencial de tener un impacto considerable en la morbilidad y mortalidad de la TB.

Los programas de control de la tuberculosis han "evitado millones de muertes, pero sus efectos sobre la transmisión de la tuberculosis y las tasas de incidencia aún no son ampliamente detectables". La pobreza y los factores sociales siguen siendo los principales determinantes de las tasas mundiales de tuberculosis, no los esfuerzos de control de la tuberculosis [29], [30]. Existe un consenso cada vez mayor de que herramientas como la nueva prueba MTB / RIF deben integrarse con intervenciones que aborden los determinantes socioeconómicos de la TB si van a ayudar a lograr los logros actuales en la atención de la TB para lograr Control de la tuberculosis.