



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MEDICOS Y EQUIPOS
BIOMEDICOS**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N° 001- SDEDMYEB- DETS-IETSI-2019**

**“VALIDEZ DE LA PRUEBA MOLECULAR DE AMPLIFICACIÓN DE
ÁCIDOS NUCLEICOS RECOMENDADA POR LA OMS PARA EL
DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS EN POBLACIONES
PRIORITARIAS”**



Enero, 2019

EQUIPO REDACTOR:



1. Dr. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Lic. Gloria Elizabeth Gutiérrez Núñez - Sub Gerente. Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD.
3. Lic. Paula A. Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
4. Dra. Laura Larrea Mantilla – Equipo Técnico Evaluador. Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD
5. Victor Suarez Moreno - Gerente de la Dirección de Investigación IETSI-ESSALUD.
6. Dr. Vladimir E. Santos Sánchez – Asesor II. IETSI-ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS:

Los responsables del presente informe declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los instrumentos evaluados.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Seguro Social de Salud – EsSalud

CITACIÓN:

IETSI – EsSalud. Validez diagnóstica de la prueba molecular de ácidos nucleicos recomendada por la OMS para el diagnóstico de tuberculosis en poblaciones prioritarias. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 001 – SDEDMYEB – DETS – IETSI - 2019. Lima, Perú.

ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVISA	Años de vida saludables
CTITB	Comité Técnico Interdisciplinario de Tuberculosis
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (U.S.A.)
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration (U.S.A.)
GCPS	Gerencia Central de Prestaciones de Salud
GPC	Guía de Práctica Clínica
IC	Intervalo de Confianza
ICr	Intervalo de Credibilidad
IDSA	Infectious Diseases Society of America (U.S.A.)
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
INEI	Instituto Nacional de Estadística e Informática
MINSA	Ministerio de Salud
MODS	Microscopic Observation Drug Susceptibility
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido)
NTS	Norma Técnica de Salud
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PICO	Población, Intervención, Comparador, Outcome (desenlace)
PMDR	Prueba molecular de diagnóstico rápido
PCR	Polymerase Chain Reaction
RR	Resistencia a Rifampicina
TB	Tuberculosis
TBEP	Tuberculosis extrapulmonar
TB-MDR	Tuberculosis Multidrogoresistente
TB-RR	Tuberculosis Resistente a Rifampicina
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

ÍNDICE

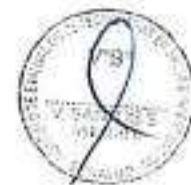
I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	11
A. ANTECEDENTES	11
B. ASPECTOS GENERALES	13
C. SOBRE LA TECNOLOGÍA DE INTERÉS.....	17
III. METODOLOGÍA	19
A. DISEÑO DE ESTUDIO	19
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	19
C. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	19
D. BÚSQUEDA.....	19
IV. RESULTADOS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA.....	21
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	22
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	26
a. PACIENTES CON SOSPECHA DE TB-MDR.....	26
b. PACIENTES ADULTOS VIVIENDO CON EL VIH	31
c. PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SOSPECHA DE TB PULMONAR	33
d. PACIENTES CON SOSPECHA DE TBEP	37
V. DISCUSIÓN	42
VI. CONCLUSIONES	49
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
VIII. ANEXO I	55
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	57

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo de esta evaluación de tecnología sanitaria (ETS) fue sintetizar y analizar la mejor evidencia disponible a la fecha (enero 2019) respecto a la validez de la Prueba Molecular de Diagnóstico Rápido (PMDR) Xpert® MTB/RIF recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el diagnóstico de tuberculosis (TB) pulmonar y TB extrapulmonar (TBEP) tomando como estándar de oro el cultivo líquido o sólido.
- La TB y sus formas resistentes a fármacos continúan siendo una amenaza de salud pública a nivel nacional. Se estima que una de las principales causas de la falta de erradicación de esta enfermedad es el retraso en el diagnóstico, sobre todo en grupos poblacionales de alto riesgo. La Gerencia Central de Prestaciones de Salud (GCPS) ha definido como grupos de alto riesgo, también llamados grupos prioritarios, a aquellas poblaciones que se encuentran en mayor riesgo de experimentar formas más severas de la enfermedad y en quienes los métodos de diagnóstico rápido convencionales (i.e. baciloscopia) por sí solos no serían suficientes para garantizar un diagnóstico oportuno y adecuado. Estos grupos son: pacientes con alto riesgo de padecer TB multidrogoresistente (MDR), personas viviendo con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), población pediátrica y personas con sospecha de TB extrapulmonar (EP).
- Actualmente, y de acuerdo con la Norma Técnica de Salud Nacional de Atención Integral a las Personas afectadas con Tuberculosis, EsSalud cuenta con la baciloscopia (BK) como prueba de diagnóstico rápido para detectar casos de TB en pacientes con sospecha clínica de la enfermedad. Sin embargo, esta prueba presenta algunas limitaciones. La literatura científica señala que la sensibilidad del BK es baja sobre todo en los pacientes que presentan formas paucibacilares de la enfermedad (pacientes viviendo con el VIH, niños, pacientes con TBEP), esto quiere decir que la tasa de falsos negativos para esta población sería alta. Por otro lado, esta prueba no tiene la capacidad de detectar resistencia a fármacos antituberculosos, lo cual es de vital importancia para un diagnóstico oportuno en pacientes con alto riesgo de padecer TB-MDR. Con todo esto, el BK continúa siendo una prueba de uso universal y poco costosa para los sistemas de salud, teniendo un rol no solo en el diagnóstico de la TB sino también la monitorización de respuesta al tratamiento. Es así, que se requiere de métodos diagnósticos rápidos y complementarios al BK para poder fortalecer la detección de TB en aquellas poblaciones en las que el BK por sí solo no sería suficiente para garantizar un diagnóstico y tratamiento oportunos.
- En el año 2010, la OMS aprobó y respaldó la utilización de una PMDR (Xpert® MTB/RIF) con el objetivo de mejorar la capacidad diagnóstica de los sistemas de salud, identificar tempranamente las formas resistentes de TB e iniciar tratamiento oportunamente. Durante los últimos años, se han desarrollado en el Perú iniciativas para incorporar las PMDR a los algoritmos diagnósticos de TB, pero aún es necesario que esta tecnología alcance nuestro sistema de salud para beneficiar a

los asegurados pertenecientes a las poblaciones más vulnerables a la TB y sus formas severas.

- En ese sentido, la GCPS ha planteado la incorporación de las PMDR a los algoritmos diagnósticos de EsSalud a nivel nacional para ser utilizada como complemento al BK, con la intención de fortalecer la rapidez diagnóstica, y el acceso al tratamiento oportuno. Por lo tanto, el presente dictamen busca evaluar la validez de la PMDR en términos de sensibilidad y especificidad para su uso como una prueba adjunta al BK, tomando como estándar de oro al cultivo, y no como reemplazo a ésta.
- Para guiar el proceso de búsqueda y selección de la evidencia científica, se formularon cuatro preguntas de investigación, llamadas preguntas PICO, de acuerdo con los grupos de poblaciones prioritarias establecidas por la GCPS. De este modo, se buscó evaluar de manera independiente la validez diagnóstica de la PMDR para cada una de estas poblaciones.
- Esta evaluación se basa en estudios que reportan la sensibilidad y especificidad de la PMDR para confirmar o excluir TB y resistencia a Rifampicina (RR) como un subrogado de TB-MDR. En cuanto a la evaluación del impacto clínico de la PMDR se tiene como asunción previa que una prueba diagnóstica rápida con altos valores de sensibilidad y especificidad conlleva a un diagnóstico acertado y oportuno. Esto a su vez conduce a que el paciente reciba la terapia farmacológica más conveniente de manera rápida lo cual conlleva a una mejora en los desenlaces clínicos de importancia para el paciente y reduce la transmisión de enfermedad en la comunidad. De manera similar, la evaluación de las potenciales limitaciones clínicas de la PMDR en el presente dictamen está basada en la asunción de que valores bajos de sensibilidad conllevan a tener altos porcentajes de falsos negativos, como resultado, pacientes con TB o TB-MDR no serían detectados lo cual traería consecuencias importantes como aumento de la morbilidad, mortalidad e incremento de la transmisión de la enfermedad. Del mismo modo, bajos valores de especificidad conllevan a tener altos porcentajes de falsos positivos, ocasionando que pacientes sin TB o sin TB-MDR estuviesen recibiendo tratamiento farmacológico innecesario y sean expuestos a los eventos adversos relacionados con las drogas antituberculosis de primera o segunda línea.
- Después de realizar una búsqueda bibliográfica y un proceso de selección sistemático de la evidencia, se han incluido cinco guías de práctica clínica (GPC), una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) y cuatro metaanálisis que dan respuesta a las cuatro preguntas PICO. En más de una ocasión, un mismo estudio tuvo evidencia disponible para responder a más de una pregunta PICO.
- En cuanto a la población prioritaria con alto riesgo de padecer TB-MDR, se incluyeron dos GPC (Lewinsohn et al. 2017; World Health Organization 2013a), una ETS (Drobniewski et al. 2015) y un metaanálisis (Steingart et al. 2014). Una de las GPC (Lewinsohn et al. 2017) recomienda de manera condicional utilizar la PMDR y el BK de esputo en todos los pacientes sospechosos de TB. La segunda GPC (World Health Organization 2013a) recomienda de manera fuerte usar la PMDR como única prueba diagnóstica inicial. La ETS y el metaanálisis (Drobniewski et al. 2015;



Steingart et al. 2014) estiman un rango de sensibilidad de la PMDR para detectar TB-MDR entre 95 – 96.8% mientras que la especificidad se encuentra en un rango de 98 – 98.4%. La calidad de los estudios primarios incluidos en la ETS fue juzgada por los autores como de moderada calidad y moderado riesgo de sesgo, mientras que los autores del metanálisis juzgaron los estudios incluidos como de buena calidad y bajo riesgo de sesgo.



- Respecto a la población viviendo con el VIH, se incluyeron dos GPC (Kaplan et al. 2009; World Health Organization 2013a) y dos metaanálisis (Li et al. 2017; Steingart et al. 2014). Una de las GPC (Kaplan et al. 2009) recomienda obtener BK de esputo de manera obligatoria y usar la PMDR de manera complementaria, mientras que la otra GPC (World Health Organization 2013a) recomienda de manera fuerte utilizar la PMDR como prueba diagnóstica inicial. Los dos metaanálisis incluidos estimaron la sensibilidad agrupada de la PMDR en un rango de 79 – 81% y estimaron la especificidad agrupada en 98%. La calidad de los estudios primarios incluidos en el primer metaanálisis (Li et al. 2017) fue estimada por los autores como moderada, con serias preocupaciones para su aplicabilidad. La calidad de los estudios primarios incluidos en el segundo metaanálisis (Steingart et al. 2014) fue estimada por los autores como de bajo riesgo de sesgo y buena aplicabilidad.



- En relación con la población pediátrica, se incluyeron cuatro GPC (Lewinsohn et al. 2017; National Institute for Health and Care Excellence 2016; World Health Organization 2014, 2013a) y dos metaanálisis (Li et al. 2017; Detjen et al. 2015). Una de las GPC (Lewinsohn et al. 2017) no menciona entre sus recomendaciones realizar la PMDR (pero sí para adultos). Otra de las GPC (National Institute for Health and Care Excellence 2016) recomienda el uso de la PMDR además del BK. Dos GPC (World Health Organization 2014, 2013a) recomiendan fuertemente el uso de la PMDR como prueba diagnóstica inicial en todo niño con sospecha de TB-MDR o co-infección con el VIH y recomiendan de manera condicional el uso de PMDR como prueba diagnóstica inicial en todo niño sospechoso de TB. Los dos metaanálisis incluidos, estimaron la sensibilidad agrupada de la PMDR en un rango de 66 – 76% mientras que la especificidad agrupada fue de 98% para ambos estudios. De acuerdo con los autores, la calidad de los estudios primarios incluidos en ambos metaanálisis fue baja. Los estudios realizados en niños contemplaron únicamente el diagnóstico de TB pulmonar por lo que no se tiene información acerca de la precisión diagnóstica de la PMDR para detectar TBEP en esta población.



- En referencia a la población prioritaria con sospecha de padecer TBEP, se incluyeron tres GPC (Lewinsohn et al. 2017; National Institute for Health and Care Excellence 2016; World Health Organization 2013a) y dos metaanálisis (Li et al. 2017; Denking et al. 2014). Dos de las GPC (Lewinsohn et al. 2017; National Institute for Health and Care Excellence 2016) recomiendan usar la PMDR como complemento a las pruebas de laboratorio de rutina (i.e. BK, bioquímica) en muestras de líquido cefalorraquídeo y nódulos linfáticos. La tercera GPC (World Health Organization 2013a) recomienda de manera fuerte el uso de la PMDR en líquido cefalorraquídeo como prueba diagnóstica inicial. Esta última GPC recomienda también, aunque de manera condicional, que cuando se trata de muestras provenientes de otros sitios anatómicos, la PMDR puede ser utilizada

como prueba diagnóstica inicial en reemplazo de la práctica usual (i.e. BK). Uno de los metaanálisis incluidos (Li et al. 2017) estima una sensibilidad agrupada de la PMDR para detectar TBEP de 80% y una especificidad del 97%; sin embargo, estos resultados son para cualquier tipo de muestra. El otro metaanálisis (Denkinger et al. 2014), reporta sensibilidades y especificidades agrupadas por tipo de muestra utilizada. Así, se tiene que para muestras de líquido cefalorraquídeo la sensibilidad y especificidad son de 80.5% y 97.8% respectivamente, para ganglios linfáticos la sensibilidad y especificidad son de 83.1% y 93.6% respectivamente. Finalmente, para líquido pleural la sensibilidad y especificidad son de 46.4% y 99.1% respectivamente. Los estudios incluidos en ambos metaanálisis (Li et al. 2017; Denkinger et al. 2014) fueron bastante heterogéneos y considerados de moderada a baja calidad por los autores.

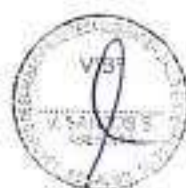
- Se puede apreciar que el cuerpo de la evidencia se constituye por GPCs que en su mayoría recomiendan el uso de la PMDR en conjunto con el BK para el diagnóstico de TB. Los metaanálisis incluidos, reportan buenos valores de sensibilidad diagnóstica para la PMDR y altos valores de especificidad; sin embargo, los intervalos de confianza son bastante amplios indicando una gran heterogeneidad de los estudios. Cabe señalar que los metaanálisis en los que se basan las GPC han incluido estudios primarios de moderada a baja calidad, y en algunos casos la evaluación de la calidad difirió de un metaanálisis a otro para los mismos estudios primarios. Esto puede deberse a la subjetividad de las herramientas utilizadas y a la falta de información que proveen los estudios primarios acerca de su metodología.
- La evidencia proveniente de las revisiones sistemáticas y metaanálisis muestra valores de sensibilidad bastante variables para las distintas poblaciones prioritarias y los distintos sitios anatómicos sospechosos de TB. Sin embargo, la especificidad, para las cuatro poblaciones, se encuentra de manera uniforme por sobre el 93.6%. Estos valores de especificidad hacen que la probabilidad de tener falsos-positivos sea en general baja, aproximadamente un 6.4% en el peor escenario. Este porcentaje puede ser mitigado por el uso concomitante de los cultivos, pues son éstos los que confirmarán el diagnóstico y se encargaran de señalar, si acaso, existen pacientes sin la enfermedad recibiendo tratamiento farmacológico.
- Por otro lado, aunque los valores de sensibilidad tengan rangos amplios (haciendo que los porcentajes de falsos negativos sean variables), la confirmación de TB mediante cultivo puede tomar semanas en obtenerse, mientras que la PMDR realiza un diagnóstico en un plazo de horas ofreciendo la oportunidad de acceder a un tratamiento rápido y oportuno. La cantidad de falsos negativos (casos potencialmente perdidos por la PMDR) dependerá de los valores de sensibilidad los cuales a su vez dependen del tipo de paciente, muestra tomada y, según algunos autores (Steingart et al. 2014; Leeflang et al. 2013), prevalencia de TB en la población. En todo caso, las cantidades de falsos negativos también pueden ser mitigadas utilizando conjuntamente el BK y el cultivo, pues un falso negativo en presencia de un BK positivo es altamente improbable y un falso negativo en presencia de un BK negativo siempre tendrá como respaldo el cultivo confirmatorio.

- En cuanto al uso clínico de la PMDR en pacientes con sospecha clínica de TB pulmonar con alto riesgo de presentar BK negativo (personas viviendo con VIH, la población pediátrica y las personas con sospecha de TBEP), se hace evidente que el diagnóstico inicial de TB realizado con BK presentaría alta incertidumbre pues la probabilidad de ser BK negativo aún teniendo TB pulmonar es muy alta. Dependiendo únicamente del BK, una gran proporción de estos pacientes quedarían sin ser diagnosticados oportunamente. En ese sentido, la evidencia aquí presentada muestra valores de sensibilidad que varían en un rango de 66 – 83.1% (dependiendo de la población y muestra utilizada), mientras que los valores de especificidad son de manera general superiores al 97.8%. Estos valores de sensibilidad y especificidad sustentan el uso de la PMDR como prueba diagnóstica inicial juntamente con el BK para el diagnóstico de TB en esta población, pues la probabilidad de obtener falsos negativos se encuentra en un rango de 16.9% a 34% y puede ser minimizada con el uso concomitante de BK y posteriormente el uso de cultivo, mientras que la probabilidad de obtener falsos positivos es bastante baja (2.2%), la cual puede ser minimizada aún más con el uso del cultivo.

- En cuanto al uso clínico de la PMDR en pacientes con alto riesgo de padecer TB-MDR, se tiene como la principal limitación la falta de un diagnóstico rápido de resistencia a fármacos antituberculosos. Cuando el diagnóstico es tradicionalmente realizado por BK y cultivo, se inicia tratamiento de primera línea hasta esperar los resultados del cultivo semanas después. Esta estrategia no ha demostrado ser efectiva en reducir la transmisibilidad de las cepas resistentes a TB que pudieran estar ocultas tras un diagnóstico tardío. En ese sentido, y a la luz de dos metaanálisis recientes (Drobniewski et al. 2015; Steingart et al. 2014), se ha observado que la sensibilidad y especificidad de la PMDR para detectar TB-RR (como subrogado de TB-MDR) en pacientes con sospecha de TB-MDR es de 96.8% y 98.4% respectivamente. Por otro lado, la sensibilidad y especificidad de la PMDR para detectar TB-RR (como subrogado de TB-MDR) en pacientes con TB confirmada se encuentra estimada en 95 % y 98% respectivamente.

- Por otro lado, sin bien se sabe que la prevalencia de la enfermedad influye sobre los valores predictivos de una prueba diagnóstica, ésta no influye en la sensibilidad y especificidad. A pesar de ello, algunos autores consideran que podría haber una ligera variación en la sensibilidad y especificidad debido a factores asociados a la prevalencia (Leeftang et al. 2013). Este concepto ha sido abordado en el metaanálisis de Steingart et al. Cuando la prevalencia de TB-RR en la población con TB es de 5% los valores de sensibilidad y especificidad son de 94.12% y 98% respectivamente, mientras que cuando la prevalencia de TB-RR en la población con TB es de 15%, estos valores se mantienen en 94.7% y 98% respectivamente.

- Tal como se ha observado, cuando la prevalencia varía de un 5% a 15% los valores de sensibilidad y especificidad se mantienen en valores casi idénticos, reiterando que la prevalencia de la enfermedad tiene poca influencia en los valores de sensibilidad y especificidad. Siendo así y dado que en el Perú la prevalencia de TB-MDR (en pacientes con TB) de 9.45%, uno esperaría encontrar valores de sensibilidad y especificidad que se mantienen muy cercanos a los rangos mencionados. Estas cifras proveen sustento para recomendar el uso de la PMDR en el Perú en pacientes



con BK positivo (TB confirmada) y alto riesgo de TB-MDR (contactos de TB-MDR, previamente tratados, profesionales de la salud, exconvictos). Aunque no existen datos concretos acerca de la asociación entre la farmacoresistencia y el resultado del BK, la recomendación actual de restringir la PMDR para detectar TB-MDR en los pacientes con BK positivo (TB confirmada) se encuentra justificada dados los altos valores de especificidad (baja tasa de falsos positivos) en esa población, y la necesidad de una locación de recursos eficiente y racional que favorezca a los asegurados más vulnerables.

Por lo tanto, en general, el contexto de la decisión considera que (1) la TB continúa siendo una carga prevenible importante de morbilidad y mortalidad para el país, (2) que una de las principales causas de la falta de erradicación de esta enfermedad es la falta de diagnóstico oportuno, especialmente en poblaciones específicas donde el BK tiene muy baja sensibilidad o en aquellas con alto riesgo de MDR; (3) que la literatura revisada señala que el uso de la PMDR tiene buenos niveles de sensibilidad y altos niveles de especificidad los cuales pueden ser utilizados para tomar decisiones terapéuticas oportunas y para llenar las brechas de diagnóstico que actualmente se experimentan con el uso de BK como única prueba de diagnóstico rápido, (4) que se predice que el impacto clínico de la PMDR sería favorable, sobre todo si se usan conjuntamente el BK y el cultivo para mitigar la cantidad de falsos positivos y falsos negativos que podría tener la PMDR y (5) que en el contexto de las poblaciones prioritarias de EsSalud, la PMDR puede ser recomendada como prueba diagnóstica rápida de primera línea junto con el BK en pacientes con alto riesgo de tener BK negativo (pacientes viviendo con el VIH, niños y pacientes con sospecha de TBEP), y como prueba diagnóstica de TB-MDR en pacientes con BK positivo; siempre y cuando los resultados influyeran decisiones terapéuticas rápidas y oportunas y sus resultados sean confirmados por cultivo.

- Por todo lo anterior, y con la finalidad de fortalecer la atención integral centrada en la persona afectada por TB a través de la mejora tecnológica en salud, el IETSI aprueba el uso de la PMDR Xpert® MTB/RIF para ser utilizado de manera conjunta con el BK y la confirmación por cultivo dentro de los algoritmos diagnósticos de TB en las poblaciones prioritarias de EsSalud según las especificaciones de uso detalladas en el ANEXO 1.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente documento expone la evaluación de la eficacia y precisión diagnóstica de una prueba molecular de diagnóstico rápido (Xpert® MTB/RIF) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico de tuberculosis (TB) en las poblaciones prioritarias de EsSalud tomando como estándar de oro el cultivo líquido o sólido.

La Gerencia Central de Prestaciones de Salud (GCPS) señala su interés en fortalecer la cobertura nacional de diagnóstico de la TB con énfasis en consolidar el acceso universal a las pruebas moleculares de diagnóstico rápido (PMDR). En ese sentido, y de acuerdo con sus funciones, la GCPS ha formulado el Proyecto de Directiva de "Lineamientos de la Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis en el Seguro Social de Salud" donde se proponen algoritmos diagnósticos que incluyen el uso de PMDR de manera conjunta con el BK y las pruebas de cultivo en las poblaciones prioritarias para EsSalud.

Con Carta Circular N° 134 – GCPS – ESSALUD – 2018, la Gerencia Central de Prestaciones de Salud (GCPS) solicita opinión técnica sobre el Proyecto de Directiva al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Mediante Carta N° 1034 – IETSI – ESSALUD – 2018, el IETSI remite su opinión técnica y sugerencias para la mejora del dicho proyecto. Con Carta N° 1270 – GCPS – ESSALUD – 2018, la GCPS remite el Proyecto de Directiva incorporando las sugerencias realizadas por el IETSI y solicitan la aprobación de la tecnología: "Prueba molecular de amplificación de ácidos nucleicos" al catálogo de bienes para ser utilizado de manera conjunta con el BK y las pruebas de cultivo en las poblaciones prioritarias para EsSalud.

Como antecedentes a esta solicitud podemos citar el Informe Técnico N°2 CTITB – SGNAPS – GCPS – ESSALUD 2017 elaborado por el Comité Técnico Interdisciplinario de Tuberculosis (CTITB) donde se señala que EsSalud aún no cuenta con laboratorios con nivel de bioseguridad III para realizar PMDR con la metodología de PCR por hibridación de sondas (GenoType® MTBDRplus y GenoType® MTBDR/s), y que habiendo un proyecto para implementarse en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, este se encuentra en observación, por lo que el CTITB recomienda, en tanto aún no exista un laboratorio con nivel de bioseguridad III, la implementación a corto plazo de otra metodología de prueba molecular de diagnóstico rápido (PMDR) en los hospitales de categoría III-1, III-2 y II-2.

Considerando que la TB es una prioridad sanitaria nacional, el IETSI ha formulado las preguntas de investigación que guiarán esta evaluación de tecnología sanitaria (ETS) en base a:

- Las poblaciones prioritarias mencionadas en Carta N° 1270 – GCPS – ESSALUD – 2018 (alto riesgo de padecer TB multidrogoresistente (MDR), personas viviendo con el VIH, sospecha clínica de TB extrapulmonar, pacientes pediátricos).
- Las pruebas de diagnóstico rápido convencionales con las que actualmente cuenta EsSalud para el diagnóstico de la TB.

- La evidencia científica disponible a la fecha.

De esta manera, las preguntas de investigación formuladas facilitarán el análisis y síntesis de la evidencia de manera sistemática y consistente permitiendo que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Las preguntas PICO son las siguientes:

P	Pacientes adultos con alto riesgo de padecer TB-MDR pulmonar ¹
I	PMDR
C	Prueba fenotípica de sensibilidad a drogas basada en cultivo (DST) ²
O	Sensibilidad ³ y especificidad ⁴

TABLA 1. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI. P=población, I=prueba índice, C=estándar de oro, O= "outcome" o desenlace, en este caso, precisión diagnóstica de la prueba.

P	Pacientes adultos viviendo con el VIH con sospecha clínica de padecer TB pulmonar
I	PMDR
C	Cultivo sólido o líquido
O	Sensibilidad y especificidad

TABLA 2. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI. P=población, I=prueba índice, C=estándar de oro, O= "outcome" o desenlace, en este caso, precisión diagnóstica de la prueba.

P	Pacientes pediátricos (<15 años) con sospecha clínica de padecer TB pulmonar ⁵
I	PMDR
C	Cultivo sólido o líquido
O	Sensibilidad y especificidad

TABLA 3. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI. P=población, I=prueba índice, C=estándar de oro, O= "outcome" o desenlace, en este caso, precisión diagnóstica de la prueba.

P	Pacientes adultos y pediátricos con sospecha clínica de padecer TB extrapulmonar (TBEP)
I	PMDR
C	Cultivo sólido o líquido
O	Sensibilidad y especificidad

TABLA 4. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI. P=población, I=prueba índice, C=estándar de oro, O= "outcome" o desenlace, en este caso, precisión diagnóstica de la prueba.

¹ El hallazgo de resistencia a la rifampicina se considera equivalente al diagnóstico de TB-MDR en países con alta incidencia de TB-MDR (World Health Organization 2018)

² La sensibilidad y especificidad de toda prueba diagnóstica se basan en su comparación con un estándar de oro. El estándar de oro es la técnica diagnóstica que define la presencia de la condición o enfermedad con la máxima certeza conocida (Salech et al. 2008). Actualmente EsSalud cuenta con cultivos en medio sólido (Löwenstein) y líquido (MGIT, MODS)

³ Se define como la razón entre los individuos que tienen un resultado de prueba diagnóstica positiva y aquellos que realmente tienen la condición o enfermedad de interés (Salech et al. 2008)

⁴ Se define como la razón entre los individuos que tienen un resultado de prueba diagnóstica negativo y aquellos quienes realmente no tienen la condición o enfermedad de interés (Salech et al. 2008).

⁵ Para efectos del diagnóstico y tratamiento de la TB, la OMS/OPS considera a los menores o iguales de 15 años como población pediátrica (Organización Panamericana de la Salud 2018).

B. ASPECTOS GENERALES

De acuerdo con el último Reporte Global de Tuberculosis publicado por la OMS en setiembre del 2018, el Perú registró en el año 2017 una incidencia estimada de 37 000 casos de TB (116 por cada 100 000 habitantes) de los cuales 3 500 (11 por cada 100 000 habitantes) fueron casos estimados de TB drogo-resistente (TB-MDR/RR), definidos como el total de casos de Tuberculosis con Resistencia a Rifampicina (TB-RR) y Tuberculosis Multidrogo-resistente (TB-MDR)⁶. Estas cifras colocaron al Perú en la lista de los 30 países con más alta carga de TB – MDR/RR para el periodo 2016 – 2020, pues la OMS estima que una incidencia mínima absoluta de 1000 casos de TB-MDR anuales se constituye en alta carga de TB-MDR/RR (World Health Organization 2018). Del mismo modo, el Perú se encuentra en el segundo lugar de la lista de países con mayor número de casos estimados de TB, y en el primer lugar de la lista de países con mayor carga estimada de TB-MDR/RR de las Américas (Organización Panamericana de la Salud 2018).

Respecto a la carga de la enfermedad en nuestro país, la TB se posicionó como la décimo quinta causa de muerte para el año 2014 (Ministerio de Salud - Oficina General de Tecnologías de la Información 2014), asimismo, representa el 1.4% de la carga de enfermedad en el país y fue responsable de que se perdieran 51 597 años de vida saludables (AVISA) en el año 2012, lo cual se traduce en 1.71 años saludables perdidos a causa de la TB por cada 1000 habitantes (Ministerio de Salud and Dirección General de Epidemiología 2016). Para el año 2017 se reportó una tasa de mortalidad de 3.7 por cada 100 000 habitantes, mientras que la tasa de letalidad fue de 3.8 por cada 100 000 habitantes (Ministerio de Salud - Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis 2018).

Lamentablemente, la TB es un marcador de desigualdad y afecta de manera preponderante a las poblaciones más vulnerables (Organización Panamericana de la Salud 2018). Estas poblaciones se encuentran en mayor riesgo de experimentar formas más severas de la enfermedad, no experimentan los síntomas típicos de la TB en las primeras etapas, suelen no acudir a los centros de salud tempranamente, y cuando lo hacen, pueden no ser diagnosticadas adecuadamente. Esto conduce a un retraso y pérdida de diagnóstico oportuno de muchos casos de TB (World Health Organization 2013c). Los retrasos y pérdidas en el diagnóstico, conducen a su vez a un riesgo incrementado de muerte por TB, un periodo prolongado de infectividad y por lo tanto la transmisión sostenida del bacilo en la comunidad (Lin et al. 2008).

De acuerdo a la OMS, la priorización de los grupos de riesgo, así como los enfoques de diagnóstico de la TB en estos grupos, dependerán de la epidemiología, el contexto del sistema de salud y los recursos disponibles (World Health Organization 2013c). En el contexto de EsSalud, la GCPS ha definido como grupos prioritarios a aquellas poblaciones que se encuentran en mayor riesgo de experimentar formas más severas de la enfermedad en quienes los métodos de diagnóstico rápido convencionales (i.e. BK) no serían suficientes para garantizar un diagnóstico oportuno y adecuado: pacientes con alto riesgo de TB-MDR, personas viviendo con el VIH, pacientes pediátricos, y personas con sospecha de TB extrapulmonar.

⁶ Se define TB-MDR como aquella forma de TB que es resistente a rifampicina e isoniazida (World Health Organization 2013b)

- Respecto a los pacientes con TB-MDR/RR, el último reporte de Tuberculosis en las Américas elaborado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), estimó una cantidad de 11 000 casos de TB-MDR/RR de los cuales solo el 37% fue notificado, dejando así 6 900 casos de TB-MDR/RR no diagnosticados ni tratados (Organización Panamericana de la Salud 2018). De manera similar, para el Perú se estimaron 3500 casos de TB-MDR/RR para el año 2017 (World Health Organization 2018), no obstante sólo se han notificado 1335 casos de TB-MDR/RR (Ministerio de Salud - Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis 2018) alcanzando un porcentaje de diagnóstico de tan solo el 38%. Cabe señalar que de los 1335 casos notificados de TB-MDR/RR, el 70% de los casos (total de 935) se encontraron ubicados en el área de Lima Metropolitana, mientras que el 83% de los casos (total de 1109) se encontraron distribuidos en las áreas de Lima Metropolitana, Callao y Lima Provincias.
- En cuanto a la población de personas viviendo con el VIH, la OPS estimó para el año 2017 que el 11% del total de casos de TB en las Américas fueron casos de TB asociados al VIH. (Organización Panamericana de la Salud 2018). Para nuestro país se ha calculado para el año 2017 una incidencia estimada de 1800 casos de co-infección TB-VIH (5.7 por cada 100 000 habitantes) (World Health Organization 2018). No obstante, se han notificado para el año 2017 un total de 1418 casos de pacientes con co-infección TB-VIH (78.8% de los casos estimados) dejando al 21.2% de los casos de TB-VIH no diagnosticados. Esto es particularmente relevante pues, se ha reportado que los pacientes con VIH tienen mayores tasas de BK negativo debido a que poseen menores tasas de TB cavitaria y menor carga bacilar (Kwan and Ernst 2011). Dependiendo únicamente del BK, una gran proporción de pacientes con VIH quedarían sin ser diagnosticados oportunamente. Por otro lado, se han reportado mayores tasas de ocurrencia de TB-RR en pacientes VIH, sobre todo en aquellos que se encuentran tomando rifabutina como profilaxis para *Micobacterium avium* la cual tiene resistencia cruzada a rifampicina (Public Health Agency of Canada 2014). En respuesta a esta problemática, el Ministerio de Salud del Perú ha publicado en octubre del 2018 la Norma Técnica de Salud N° 143 - 2018/MINSA/DGIESP "Norma Técnica de Salud para la Prevención y Control de la co-infección Tuberculosis y Virus de la Inmunodeficiencia Humana en el Perú" donde se establece administrar una PMDR (la que se disponga en el país) a todo paciente con VIH y sospecha de tuberculosis.
- En relación a la población pediátrica, se estimó un total de 33 200 casos de TB en niños menores de 15 en las Américas para el año 2017, no obstante se notificaron tan sólo un 31% de todos los casos (10 240 casos) (Organización Panamericana de la Salud 2018). En el Perú, se reportó para el año 2015 que 7.7% del total de casos de TB se presentaron en menores de 15 años (Ministerio de Salud and Dirección General de Epidemiología 2016). Las estadísticas nacionales más recientes contemplan dos grupos de población pediátrica: niños (0-11 años) y adolescentes (12-17 años). Así, para el año 2017 se registraron 782 casos de TB en niños (11.4 por cada 100 000 habitantes) de los cuales 9 casos fueron de TB-MDR y 7 casos fueron de TB extremadamente resistente (XDR)⁷. Para el grupo adolescente se registraron 2106

⁷ Se define TB-XDR como la TB resistente a isoniazida y rifampicina, además de a cualquier fluoroquinolona (como levofloxacina o moxifloxacina), y al menos a uno de los tres antituberculosos inyectables de segunda línea (amikacina, capreomicina o kanamicina) (World Health Organization 2013b)

casos de TB (60.6 por cada 100 000 habitantes) de los cuales 69 casos fueron de TB-MDR y 1 caso de TB-XDR (Ministerio de Salud - Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis 2018). Se estima que la tasa de mortalidad de TB pediátrica (es decir, los fallecidos < 18 años durante el tratamiento) para el año 2017 fue de 0.2 por cada 100 000 habitantes. En números absolutos, se reportaron 13 muertes en niños y 9 en adolescentes debido a la TB (Ministerio de Salud - Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis 2018). El diagnóstico de la TB continúa siendo difícil pues esta enfermedad en los niños tiene características diferentes a la de los adultos: se presenta con síntomas inespecíficos, tiende a ser paucibacilar y progresa mucho más rápidamente a formas severas (Department of Health Republic of South Africa 2014). Para el año 2015 el 38% de los menores de 15 años diagnosticados con TB tuvieron BK negativos al momento del diagnóstico (Ministerio de Salud and Dirección General de Epidemiología 2016)

- En lo referente a la TBEP, se ha reportado que constituye un 15% de todos los casos de TB en las Américas (World Health Organization 2018). En nuestro país se reportó que el 18% de todos los casos de TB fueron de origen extrapulmonar (años 2013-2014) siendo las localizaciones de mayor frecuencia: la pleura (54%), los ganglios linfáticos (11%) y el sistema nervioso (9%) (Ministerio de Salud and Dirección General de Epidemiología 2016). Uno de los principales problemas para diagnosticar TB extrapulmonar es su naturaleza paucibacilar, la variedad de cuadros clínicos, muchas veces inespecíficos, con los que se presenta y su mayor prevalencia en pacientes inmunodeprimidos (Huo and Peng 2018)

La falta de capacidad de diagnóstico rápido de TB y sus formas resistentes, sobre todo en las poblaciones prioritarias, ha sido históricamente una barrera para dar tratamiento oportuno a los casos de TB y TB-MDR/RR y así prevenir el impacto deletéreo que tiene esta enfermedad sobre nuestra población. Como consecuencia de este déficit, la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis, ha reportado que para el año 2017 tan solo 86% de los casos de TB fueron detectados en nuestro país (37 mil casos estimados por la OMS vs. 31087 casos notificados). Esto significa que el 14% de los casos de TB permanecen en la comunidad sin ser detectados, constituyéndose en fuente de infección que contribuye a la transmisión de la enfermedad (Ministerio de Salud - Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis 2018).

El método de diagnóstico rápido más utilizado para detectar TB en la mayoría de los países donde la enfermedad es endémica es el BK. En el Perú, la Norma Técnica Sanitaria (NTS) N° 104 – MINSA/DGSP – V.01 "Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis", establece que el diagnóstico bacteriológico inicial de la TB debe realizarse mediante baciloscopia (BK) directa de las muestras de esputo y de otras muestras extrapulmonares (Ministerio de Salud, Dirección General de Salud de las Personas, and Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis 2013). Actualmente EsSalud cuenta con las técnicas de tinción de Ziehl-Neelsen y la tinción fluorescente auramina-rodamina, las cuales permiten una visualización directa del bacilo bajo el microscopio óptico². Con todo esto, el BK presenta

² La técnica de baciloscopia (BK) se basa en la identificación del bacilo *M. Tuberculosis* mediante observación directa de la muestra mediante el uso de un microscopio óptico. Previamente se realiza una tinción que permite visualizar los bacilos (Organización Panamericana de la Salud 2008).

algunas limitaciones, tales como una baja sensibilidad (detectando tan sólo entre 50-70% de los casos de TB con cultivo positivo) la cual se acentúa en los pacientes con enfermedad paucibacilar (pacientes con VIH, niños y pacientes con TBEP), inhabilidad para distinguir *M. Tuberculosis* de otros tipos de Micobacterias, y la incapacidad para determinar resistencia a fármacos antituberculosos (Lawn and Nicol 2011; Shinnick et al. 2015) lo que condiciona que no se detecten adecuadamente muchos casos de TB y que muchos otros pacientes (TB-MDR) se encuentren recibiendo tratamientos inadecuados mientras se esperan los resultados del cultivo. Del mismo modo, varios estudios han demostrado que los métodos más ampliamente utilizados, como el BK, pueden estar dejando grandes brechas en el diagnóstico de TB, si se utilizan de forma aislada, sobre todo en las poblaciones más vulnerables (Steingart et al. 2014). En el contexto de EsSalud, se reportaron 5726 casos nuevos de TB para el año 2016, de los cuales tan solo 3288 (57.4%) tuvieron BK positivo (Ministerio de Salud and Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis 2018). Por lo tanto, surge la necesidad de contar con pruebas de diagnóstico rápido que puedan utilizarse de manera complementaria al BK para fortalecer la capacidad diagnóstica de TB y sus formas resistentes en aquellas poblaciones en las que el BK por sí solo no sería herramienta suficiente para garantizar un diagnóstico oportuno.

En ese sentido, según la OMS, la aparición de PMDR ha permitido fortalecer la atención de los pacientes con TB aumentando el acceso a un diagnóstico precoz y preciso (World Health Organization 2013a). Es así que la OMS recomienda enfáticamente que los países adopten políticas que faciliten la implementación de algoritmos diagnósticos donde se incluyan las PMDR (World Health Organization 2018). En el Perú, la Ley N° 30287 "Ley de Control y Prevención de la Tuberculosis en el Perú" y su Reglamento (Decreto Supremo N° 021 – 2016 – SA) declara el interés nacional para luchar contra la TB en el país y señala la importancia del diagnóstico oportuno indicando que el Ministerio de Salud programa y dispone la universalización de PMDR para la identificación de cepas resistentes en las personas afectadas por tuberculosis. La NTS N° 104 – MINSA/DGSP – V.01 "Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis" es la normativa nacional vigente que estandariza el manejo programático de la TB en el país. Este documento incorpora importantes innovaciones en salud destacándose la implementación de PMDR que faciliten la detección de resistencia a la rifampicina e isoniazida. Del mismo modo EsSalud, mediante Resolución de GCPS N° 069 – GCPS – ESSALUD – 2013, aprueba el "Manual de Normas y Procedimientos para la Prevención y Control de la Tuberculosis en EsSalud" donde se señala en el numeral 7.6.1 que toda persona con tuberculosis pulmonar debe ser evaluada para determinar la sensibilidad farmacológica por PMDR. Recientemente, la GCPS ha formulado el Proyecto de Directiva de "Lineamientos de la Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis en el Seguro Social de Salud" donde se proponen algoritmos diagnósticos que incluyen el uso de PMDR en poblaciones prioritarias para EsSalud.

Previamente se realiza una tinción que permite visualizar los bacilos (Organización Panamericana de la Salud 2008).

C. SOBRE LA TECNOLOGÍA DE INTERÉS

1. Principio activo o mecanismo de acción

Las pruebas moleculares para diagnóstico son aquellas que utilizan la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) para amplificar un determinado gen (a esto se le conoce como amplificación de ácidos nucleicos), en este caso el gen es el perteneciente al bacilo *M. Tuberculosis*. Las pruebas moleculares para el diagnóstico de la TB existen en otros países desde hace más de dos décadas y son numerosas (Greco et al. 2006; Shinnick et al. 2015). En el 2008 la OMS avaló y recomendó el uso de la prueba GenoType® MTBDRplus, una PMDR que utiliza la técnica de PRC por hibridación de sondas para detectar TB y resistencia a rifampicina e isoniazida (World Health Organization 2008). Sin embargo la utilización de esta prueba requiere los más altos niveles de bioseguridad en los laboratorios, por lo que la OMS recomienda su implementación progresiva en los centros de referencia nacional cuando se cuenten con los niveles de bioseguridad necesarios (World Health Organization 2016).

En el 2010, la OMS avaló y recomendó el uso de una PMDR, Xpert® MTB/RIF (Cepheid, U.S.A.) que utiliza una variante de la PCR que se conoce como PCR en tiempo real (World Health Organization 2011). Esta prueba es completamente automatizada y utiliza cartuchos que se insertan en la plataforma GeneXpert® (Cepheid, U.S.A.)⁵. La prueba Xpert® MTB/RIF puede detectar la presencia de *M. Tuberculosis* así como la resistencia a rifampicina en muestras clínicas en un plazo de dos horas. Esta prueba tiene como principal ventaja no requerir de la implementación de laboratorios con infraestructura especial ni complejos sistemas de bioseguridad. Además, al ser completamente automatizada, puede realizarse directamente sobre la muestra biológica del paciente en tres pasos: se mezcla la muestra con un reactivo, se incuba por 15 minutos y se transfiere a un cartucho (Xpert® MTB/RIF) que será colocado en la plataforma GeneXpert® (Shinnick et al. 2015). Por otra parte, Xpert® MTB/RIF siempre mantiene un resultado positivo incluso tiempo después de que los pacientes han iniciado tratamiento. Esto es debido a que la amplificación de ácidos nucleicos detecta el ADN de *M. Tuberculosis* vivo o muerto. La falta de discriminación entre bacilos vivos y muertos condiciona que esta prueba no sea una herramienta útil para monitorización de la respuesta al tratamiento (Nicol 2013).

Actualmente, existen en el mercado internacional distintas PMDR basadas en cartuchos similares a Xpert® MTB/RIF que se han desarrollado para detectar *M. Tuberculosis* y resistencia a drogas. Hoy en día, según el último reporte global de TB de la OMS, las PMDR recomendadas por esta organización son dos: Xpert® MTB/RIF (Cepheid, U.S.A.) y Loopamp™ MTBC Detection Kit (Eiken Chemical Company Ltd, Japón) (World Health Organization 2018). A la fecha (noviembre 2018) Loopamp™ MTBC Detection Kit aún no cuenta con registro sanitario en el Perú.

Por lo tanto, teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, la normatividad nacional de atención a los pacientes con TB y el contexto de EsSalud, la GCPS y el IETSI consideran que, dentro de todas las alternativas comercialmente disponibles, es idóneo

⁵ GeneXpert® es un sistema cerrado conectado a una computadora (desktop o laptop) que realiza la extracción, amplificación y detección molecular de diferentes agentes infecciosos. El Sistema viene en presentaciones de 2, 4 o 16 módulos (espacios para colocar los cartuchos) e incluye la computadora desktop o laptop.

evaluar la validez de la prueba Xpert® MTB/RIF como PMDR recomendada por la OMS. Por lo tanto, toda referencia que se haga utilizando el término PMDR y toda la literatura científica presentada en este documento corresponden exclusivamente a la prueba Xpert® MTB/RIF.

2. Clasificación de riesgo e indicaciones de uso

En abril del 2009 la PMDR (Xpert® MTB/RIF) recibió la acreditación *Conformité Européenne* (CE) como un dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*, para su comercialización en Europa (Shinnick et al. 2015).

En los Estados Unidos, los dispositivos de diagnóstico *in vitro* para la detección de *M. Tuberculosis* por amplificación de ácidos nucleicos directamente de muestras biológicas han sido históricamente clasificados por la *Food and Drug Administration* (FDA por sus siglas en inglés) como clase III (el riesgo más alto)¹⁰ (Shinnick et al. 2015). Sin embargo, como un nuevo dispositivo que detecta tanto *M. Tuberculosis* así como las mutaciones de genes asociados con resistencia a rifampicina, la PMDR fue elegible para solicitar autorización mediante el proceso de clasificación *de novo* en el que un dispositivo (sin un precedente o "predicado") podría recibir consideración para una menor clasificación de riesgo y ser aprobado para su comercialización (Food and Drug Administration 2018).

Finalmente, la PMDR recibió aprobación de la FDA para su comercialización en el año 2013 a través del proceso *de novo* con las siguientes indicaciones de uso: detección de *M. Tuberculosis* en esputo o sedimentos concentrados preparados de esputo inducido o expectorado, se debe utilizar en pacientes en quienes hay sospecha clínica de TB y quienes no han recibido tratamiento antituberculoso o han recibido menos de tres días de tratamiento, cuando *M. Tuberculosis* sea detectado la prueba también puede detectar las mutaciones asociadas a resistencia a la rifampicina, esta prueba debe ser utilizada en conjunto con las pruebas de cultivo (Food and Drug Administration 2013).

En el año 2014, basados en los resultados preliminares de un estudio observacional, la casa comercial solicitó autorización de la FDA para expandir la indicación de uso de la PMDR. En el año 2015 la FDA aprueba la expansión de uso para incluir lo siguiente: ayuda en la decisión de si continuar con las medidas de aislamiento en pacientes con sospecha de TB pulmonar activa (Food and Drug Administration 2015). Aunque la PMDR es usada en algunos contextos para detectar TB en sitio extrapulmonares, esta no es una indicación de uso consignada por la FDA y se considera "fuera de etiqueta".

En el Perú la tecnología: "Prueba molecular de amplificación de ácidos nucleicos" es una de las PMDR que se encuentra registrada en la DIGEMID como Xpert® MTB/RIF con Registro Sanitario DMDIV1628E con fecha de autorización setiembre del 2015 y se encuentra vigente hasta setiembre del 2020. De acuerdo con el "Anteproyecto de Directiva Sanitaria que Establece los Criterios para la Clasificación de los Dispositivos Médicos en base al Riesgo y Regula las Condiciones Esenciales que deben cumplir en el Perú", esta tecnología no cuenta con una clasificación de riesgo otorgada por DIGEMID

¹⁰ La FDA clasifica los dispositivos médicos en 3 grupos. Clase I o "bajo riesgo de enfermedad o lesión", Clase II o "riesgo moderado" y Clase III o "aquellos dispositivos que sustentan la vida humana o son de importancia sustancial en prevenir el deterioro de la salud o presentan un riesgo potencial de enfermedad o lesión"

pues el Anteproyecto de Directiva Sanitaria solo contempla entre sus lineamientos dispositivos médicos y equipos biomédicos terapéuticos más no diagnósticos.

3. Reportes de seguridad

No se ha encontrado registro de llamadas de retirada del mercado ni reportes de incidentes adversos de esta tecnología en los servidores web de la FDA.

4. Costos

La PMDR Xpert® MTB/RIF y la plataforma GeneXpert® son fabricados por la compañía Cepheid Inc. (California, U.S.A.). En el Perú, estas tecnologías son comercializadas por la empresa Roche Biocare del Perú S.A.C. De acuerdo con la información proporcionada por el área usuaria, el precio referencial de cada cartucho de Xpert® MTB/RIF es de 174.00 soles peruanos.

No obstante, gracias al auspicio de FIND (*Foundation for Innovative New Diagnostics*) en asociación con la OMS, el Perú se encuentra incluido dentro de una lista de 145 países elegibles para obtener las tecnologías Xpert® MTB/RIF y GeneXpert® a precios reducidos en comparación con el mercado. Estos precios preferenciales se basan en los precios de fábrica a los que se puede acceder a través de los proveedores específicos de acuerdo con las indicaciones detalladas en la página web de FIND¹¹. Los precios referenciales bajo este convenio son los siguientes:

Producto	Precio Unitario en Dólares Americanos (USD)
Plataforma GeneXpert® GX-IV de 4 módulos con computadora desktop	17 000
Plataforma GeneXpert® GX-IV de 4 módulos con computadora laptop	17 500
Cartucho Xpert® MTB/RIF®	9.98

TABLA 5. Costos unitarios de adquisición de la plataforma GeneXpert® y el cartucho Xpert® MTB/RIF, ambos necesarios para la realización del diagnóstico de TB y resistencia a rifampicina. Fuente: <https://www.finddx.org/find-negotiated-product-pricing/>

¹¹ <https://www.finddx.org/find-negotiated-product-pricing/>

III. METODOLOGÍA

A. DISEÑO DE ESTUDIO

El presente documento es la producción de una evaluación de tecnología sanitaria basada en la síntesis y evaluación de la evidencia disponible a la fecha (enero 2019) más relevante al contexto de EsSalud.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La evidencia incluida en este documento se encuentra organizada de acuerdo a la pirámide de jerarquía de la evidencia de Haynes (Dicenso, Bayley, and Haynes 2009) de tal manera que la evidencia con mayor nivel metodológico es presentada en primer lugar. Por lo tanto, se han priorizado incluir estudios en este orden: GPS, ETS y revisiones sistemáticas y metaanálisis que reporten la validez diagnóstica de la PMDR en términos de sensibilidad y especificidad. No se fijaron restricciones de idioma ni localización geográfica.

C. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron aquellos publicados antes del año 2011, puesto que la OMS endosa el uso de la PMDR para el diagnóstico de TB en diciembre del 2010. Se excluyeron también aquellas guías de práctica clínica caducadas, informes técnicos de casas comerciales, protocolos o algoritmos diagnósticos de hospitales públicos o privados.

D. BÚSQUEDA

Se realizó una única búsqueda bibliográfica abierta en las bases de datos PubMed, Cochrane Database, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) y la base de datos de publicaciones de la OMS. La búsqueda sistemática fue suplementada con una búsqueda manual de la lista de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados, a fin de identificar otras publicaciones de relevancia que pudiesen haber sido omitidas por la estrategia de búsqueda.

IV. RESULTADOS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Se identificaron 587 estudios inicialmente, de los cuales 495 estudios fueron elegibles para tamizaje por título y resumen. Se obtuvieron 33 estudios elegibles para evaluación a texto completo de los cuales 16 estudios fueron considerado elegibles para inclusión en el presente estudio (FIGURA 1). Las principales razones de exclusión fueron diseño (N=9), población (N=1), y comparador (N=2) no acorde con la pregunta PICO. En el caso de las GPC, se excluyeron aquellas que no se encontraron vigentes y aquellas que no contenían recomendaciones específicas para las poblaciones de interés (N=5)*.

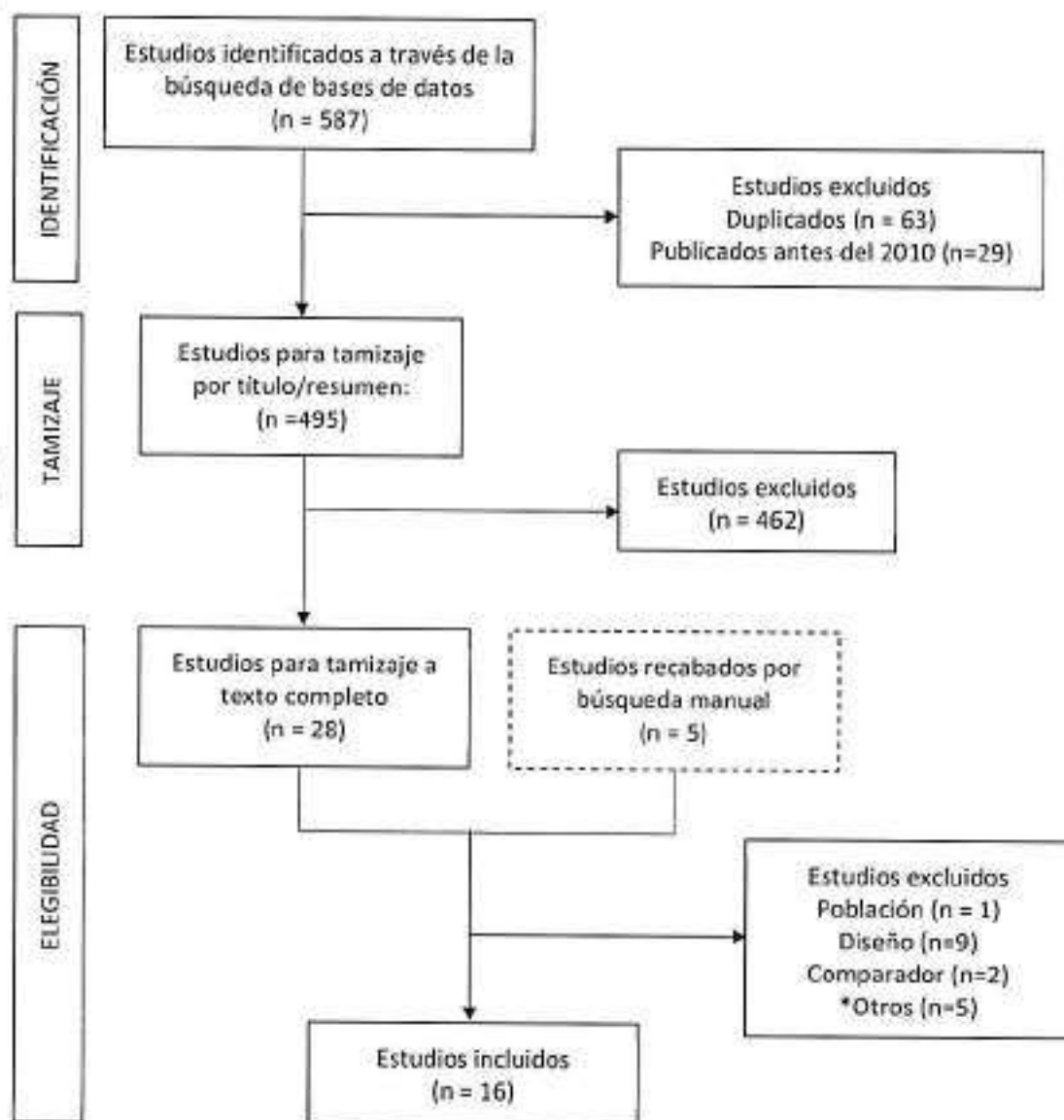


FIGURA 1. Flujograma de selección de la evidencia.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Como producto de la búsqueda bibliográfica y un proceso de selección sistemático, se tienen ocho GPC que proveen recomendaciones acerca del uso de la PMDR Xpert® MTB/RIF para el diagnóstico de TB en las poblaciones de interés, una ETS, y siete metaanálisis que responden a las preguntas PICO (TABLAS 1-4).

Respecto a las GPC se ha priorizado evaluar las guías más recientes que sirven de referencia para los servicios de infectología de EsSalud, en ese sentido, se encuentran incluidas seis GPC. En cuanto a las revisiones sistemáticas y metaanálisis, se ha priorizado evaluar los estudios de más reciente publicación que incluyan el cuerpo de evidencia más completo a la fecha y que tengan a su vez buena calidad metodológica de acuerdo con los criterios de la herramienta AMSTAR-2 (Shea et al. 2017). Finalmente, se incluyeron cuatro revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Debido a que en repetidas ocasiones una publicación responde a más de una pregunta PICO, se reporta de manera general los estudios incluidos de acuerdo con la pirámide de jerarquía. Más adelante se va a describir y evaluar la evidencia correspondiente a cada una de las preguntas PICO (TABLAS 1-4). Dentro de cada diseño de estudio, las publicaciones han sido ordenadas por año de publicación empezando por las más recientes.

1. Guías de Práctica Clínica

Incluidas:

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health (NIH) and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2017) "Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents"
- American Thoracic Society (ATS), IDSA, CDC (2017) "Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children"
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016) "Tuberculosis"
- World Health Organization (WHO) (2014) "Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children"
- World Health Organization (WHO) (2013) "Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: Policy update"

No Incluidas:

- Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2018) "Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Tuberculosis: Guía de Práctica Clínica" - Esta GPC se encuentra dirigida a los profesionales de salud involucrados en el manejo y control de la TB en los diferentes niveles del sistema nacional de salud ecuatoriano. Este documento fue elaborado por un equipo de redacción utilizando la herramienta ADAPTE que permite desarrollar GPC a través de la adaptación de otras GPC existentes.
- European Respiratory Society (ERS), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2017) "European Union Standards for Tuberculosis Care, 2017 Update" - Este documento fue elaborado por un panel de expertos quienes realizaron una revisión de la evidencia publicada desde la publicación de la última

versión de este documento en el 2012. La nueva evidencia fue identificada mediante una búsqueda no sistemática de la literatura, los miembros del panel escribieron sus aportes basados en la evidencia revisada y después de tres sesiones de discusión se redactó y aprobó la versión final del documento.

- Ministerio de Salud de Chile, Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis (2017) "Implementación del GeneXpert MTB/RIF en el Programa de Tuberculosis" – Brevemente, este documento elaborado por el Ministerio de Salud de Chile es un manual operativo dirigido a los laboratorios que van a implementar el uso programático de la PMDR Xpert MTB/RIF. Si bien delinea las bases del diagnóstico de TB con la PMDR, este documento no fue incluido por no tratarse de una GPC.
- Ministry of Health and Family Welfare (2017) "Guidelines on Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis in India" – De manera similar al documento anterior, este documento es una guía operativa para los sistemas de salud que van a implementar tecnologías de diagnóstico y tratamiento de la TB-MDR. Este documento contempla tanto el uso de Xpert MTB/RIF así como de GenoType MTBDRplus para el diagnóstico de TB. Este documento no ha sido incluido por no ser una GPC.
- World Health Organization (WHO) (2017) "Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies: expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative core group members for the WHO European Region" - Este documento es el producto de un consenso de expertos pertenecientes a la OMS región Europa quienes elaboraron recomendaciones acerca del uso de la PMDR Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB en conjunto con otras tecnologías. Este documento no ha sido incluido por ser un consenso de expertos y no una GPC.
- Department of Health Republic of South Africa (2014) "National Tuberculosis Management Guidelines" – Este documento es una GPC que abarca tanto el diagnóstico como el tratamiento de TB en Sudáfrica. Si bien se detalla que el sistema de salud de este país debe utilizar la PMDR Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB de manera general, este documento no ha sido incluido pues no registra recomendaciones pertinentes para las poblaciones de interés de Essalud.
- Public Health Agency of Canada (2014) "Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition" – Este documento fue elaborado por un panel de expertos quienes realizaron una revisión de la evidencia publicada desde la publicación de la última versión de este documento en el 2007. Los autores revisaron toda la evidencia disponible (aunque no se especifica el método de búsqueda ni selección) y redactaron cada uno de los capítulos de esta GPC resumiendo y calificando la evidencia seleccionada.
- Backer, C. (2014) "Lineamientos para el uso del equipo Xpert MTB/RIF" – Este documento establece los lineamientos de uso de la PMDR Xpert MTB/RIF en los laboratorios de micobacterias mexicanos, sin proveer recomendaciones específicas para las poblaciones de interés. Este documento no ha sido incluido por no ser una GPC.

2. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

Incluidas:

- Drobniewski, F., Cooke M., et al (2015) "Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostic tests for antibiotic resistance in tuberculosis"

3. Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

Incluidas:

- Li S., Liu B., (2017) "Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: A systematic review and meta-analysis"
- Steingart K., Schiller I., et al. (2014) "Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults"
- Detjen A., DiNardo A., et al. (2015) "Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis"
- Denkinger C., Schumacher S., (2014) "Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis"

No incluidas:

- Huo Z. Y., Peng L., (2018) "Is Xpert MTB/RIF appropriate for diagnosing tuberculous pleurisy with pleural fluid samples? A systematic review" – Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar la precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF para TB pleural utilizando como estándar de oro la demostración de granulomas en la biopsia y el cultivo positivos de manera conjunta. Este estudio no fue incluido por no cumplir con el criterio de comparador de la pregunta PICO (TABLA 4)
- Sehgal I., Aggarwal A., et al (2016) "Diagnostic Performance of Xpert MTB/RIF in Tuberculous Pleural Effusion: Systematic Review and Meta-analysis" – Brevemente, esta revisión sistemática tuvo el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF para TB pleural usando un comparador compuesto sin especificar en qué consistía dicho comparador. Este estudio no fue incluido por no cumplir con el criterio de comparador de la pregunta PICO (TABLA 4)
- Kaur R., Kachroo K., et al. (2016) "Diagnostic Accuracy of Xpert Test in Tuberculosis Detection: A Systematic Review and Meta-analysis" – Esta revisión sistemática buscó evaluar la precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB en pacientes mayores de 14 años sospechosos de tener TB pulmonar y en quienes se utilizaron muestras respiratorias como esputo, lavado bronquio alveolar y aspirado de tráquea. Este estudio no fue incluido por no cumplir con el criterio de población de las preguntas PICO (TABLA 4)
- Penz E., Boffa J., (2015) "Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis: a meta-analysis" – Este estudio no fue incluido porque existen revisiones sistemáticas y metanálisis más recientes que evalúan un cuerpo de evidencia más completo.
- Maynard-Smith L., Larke N., (2014) "Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review" - Este estudio no fue incluido porque existen

revisiones sistemáticas y metanálisis más recientes que evalúan un cuerpo de evidencia más completo.



- Chan K., Lu W., (2012) "Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis" - Este estudio no fue incluido porque existen revisiones sistemáticas y metanálisis más recientes que evalúan un cuerpo de evidencia más completo.

4. Estudios aún no publicados



- Haraka F., Nathavitharana R., et al. (2014) "Impact of diagnostic test Xpert® MTB/RIF on health outcomes for tuberculosis" – Este es un protocolo de revisión sistemática publicado en febrero del 2018 por el grupo Cochrane que busca evaluar el impacto del uso de la PMDR Xpert® MTB/RIF en desenlaces importantes para los pacientes que padecen de TB. La población de interés consiste en pacientes con sospecha de TB que se presentan con uno o más síntomas y que se encuentren en capacidad de producir una muestra de esputo. El comparador es el BK de esputo y los desenlaces de interés son: mortalidad por todas las causas, proporción de pacientes tratados, proporción de pacientes con diagnóstico confirmado, número de casos de TB reportados, proporción de pacientes tratados sin confirmación microbiológica de la enfermedad. Los estudios elegibles son ensayos clínicos aleatorizados y estudios cuasi-experimentales.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia correspondiente a cada una de las preguntas de investigación de acuerdo con la pirámide de jerarquía.

a) PACIENTES CON ALTO RIESGO DE PADECER TB-MDR (TABLA 1)

1. Guías de Práctica Clínica

American Thoracic Society (ATS), IDSA, CDC (2017) "Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children"

Esta GPC fue elaborada por un grupo de trabajo conformado por miembros de la ATS, IDSA y CDC de los Estados Unidos quienes realizaron una búsqueda y síntesis no sistemática de la evidencia relevante al diagnóstico y tratamiento de la TB (no se reportan los métodos). La evidencia fue evaluada de acuerdo con la metodología GRADE dando lugar a recomendaciones que fueron catalogadas como "fuertes" y "débiles (condicionales)". Esta GPC está dirigida a médicos en países desarrollados con bajas incidencia de TB. De acuerdo con lo especificado en esta publicación, los autores consideran que para contextos de bajos recursos y alta incidencia de TB, las GPC elaboradas por la OMS son una mejor alternativa.

Las PMDR recomendadas por esta guía son Amplified Mycobacteria Tuberculosis Direct Test (Hologic, U.S.A.) y Xpert MTB/RIF. Se recalca que el uso de las PMDR es apropiado sólo como un complemento al cultivo y al BK. Se utilizan como complemento al cultivo porque las PMDR no son tan sensibles como el cultivo para confirmar diagnóstico de TB y además no producen un aislamiento, que es necesario para la prueba fenotípica de sensibilidad a drogas basada en cultivo (DST). Se utilizan como un complemento del BK porque las características de las PMDR son altamente variables dependiendo de si el BK es positivo (exhiben mejor sensibilidad) o negativo (exhiben menor sensibilidad).

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 1), esta GPC recomienda que realizar BK de esputo en todos los pacientes sospechosos de TB. Como normativa se establece realizar el BK en tres muestras consecutivas de esputo para incrementar la sensibilidad (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia). No obstante, no se reporta la evidencia que sustenta esta recomendación. Se recomienda también realizar cultivos sólidos y líquidos (ambos y no solo uno de ellos) para cada muestra obtenida (recomendación condicional, baja calidad de evidencia). Finalmente, se recomienda realizar una PMDR en la muestra de esputo inicial (recomendación condicional, baja calidad de evidencia). Se detalla además que en pacientes BK positivos, una PMDR negativa hace que la presencia de TB sea improbable. En pacientes con BK negativo y alta sospecha clínica de TB, una PMDR positiva constituye evidencia presuntiva de TB, pero una PMDR negativa no puede ser utilizada para descartar la enfermedad. Se clarifica que para el diagnóstico o descarte de TB-MDR, al usarse Xpert MTB/RIF se obtendrá automáticamente un resultado positivo o negativo de resistencia a rifampicina, sin embargo, este resultado debe ser confirmado mediante secuenciación genética y DST (no se provee nivel de recomendación ni calidad de evidencia).

World Health Organization (WHO) (2013) "Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: Policy update"

Esta GPC fue desarrollada en mayo del 2013 por un grupo de expertos quienes fueron convocados por el programa mundial de TB de la OMS para evaluar la evidencia existente a la fecha en cuanto a la prueba Xpert MTB/RIF con el objetivo de actualizar la versión anterior de esta GPC publicada en el 2011. Para este fin, la OMS comisionó la elaboración de tres revisiones sistemáticas y metanálisis sobre el uso de Xpert MTB/RIF para diagnosticar TB pulmonar, extrapulmonar y pediátrica, así como una revisión de costo-efectividad de la prueba. La evidencia producida fue evaluada de acuerdo con la metodología GRADE dando lugar a recomendaciones que fueron catalogadas como "fuertes" y "condicionales"

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 1), Xpert MTB/RIF debe ser utilizada como prueba diagnóstica inicial en adultos con sospecha de TB-MDR o TB asociada a VIH (recomendación fuerte, alta calidad de evidencia)

Dicha recomendación se encuentra basada en una de las revisiones sistemáticas comisionadas por la OMS. Esta revisión sistemática se encuentra actualmente publicada y será descrita en detalle más adelante (Steingart et al. 2014). Brevemente, esta revisión es una actualización de otra revisión previamente publicada en enero del 2013 la cual incluyó 18 estudios (Steingart et al. 2013). Se realizó una nueva búsqueda bibliográfica en febrero del 2013 la cual identificó 9 estudios adicionales. Producto de la combinación de la revisión sistemática y la nueva búsqueda bibliográfica, se obtuvieron en total 27 estudios de precisión diagnóstica que evaluaron Xpert MTB/RIF tomando como referencia los cultivos sólidos o líquidos para detectar TB y el DST basado en cultivo para detectar resistencia a rifampicina.

De los 27 estudios incluidos, 24 publicaron datos sobre la sensibilidad y especificidad de la prueba para detectar resistencia a la rifampicina. Cuando Xpert MTB/RIF es usado para detectar resistencia a rifampicina, la sensibilidad agrupada fue de 95% (ICr⁹⁵ 95% 90-97%) y la especificidad agrupada fue de 98% (ICr 95% 97-99%)

2. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

Drobniewski, F., Cooke M., et al (2015) "Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostic tests for antibiotic resistance in tuberculosis"

Esta ETS fue desarrollada por el *National Institute for Health Research (NIHR)* del Reino Unido con los objetivos de evaluar la precisión diagnóstica de la PMDR para detectar TB-MDR y TB-XDR, evaluar la costo-efectividad de la PMDR para el diagnóstico de TB-MDR y TB-XDR en subgrupos de alto riesgo, y construir un modelo dinámico de transmisión para estimar el impacto clínico que tendría la implementación de la PMDR.

¹¹ El intervalo de credibilidad es el equivalente bayesiano del intervalo de confianza (Eberly and Casella 2003)

Para el cumplimiento del primer objetivo, se realizó una revisión sistemática y metaanálisis.

La pregunta de investigación de dicha revisión estuvo formulada de la siguiente manera:

- Población: pacientes con sospecha de TB-MDR y TB-XDR
- Intervención: PMDR para evaluar resistencia a drogas antituberculosas de primera o segunda línea.
- Comparador: pruebas fenotípicas de sensibilidad a drogas basada en cultivo (DST) avaladas por la OMS (cultivos sólidos o líquidos convencionales o rápidos)
- Outcomes (o desenlaces): precisión diagnóstica

El protocolo de esta revisión sistemática se encuentra registrado en PROSPERO con el número CRD42011001537. Se realizó una primera búsqueda bibliográfica sistemática en cinco bases de datos electrónicas en octubre del 2012. La búsqueda fue repetida en agosto del 2013 para actualizar la información. La selección de los estudios y la extracción de datos fue realizada por dos revisores de manera independiente y en duplicado siguiendo los criterios previamente delineados en el protocolo publicado. La calidad de los estudios fue evaluada usando la herramienta QUADAS-2 (Whiting et al. 2011).¹³

Se incluyeron un total de 56 estudios de los cuales 6 estudios correspondieron a la PMDR Xpert MTB/RIF, mientras que los 50 restantes correspondieron a otras PMDR utilizadas en el mundo (GenoType® MTBDRplus, GenoType® MTBDRsl, INNO-LiPA, entre otros). Los resultados fueron analizados por separado para cada PMDR.

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 1), los valores de sensibilidad de Xpert MTB/RIF para detectar resistencia a la rifampicina tuvieron un rango de 81.3 – 100% mientras que los de especificidad tuvieron un rango de 97.4 – 100%. La sensibilidad agrupada fue de 96.8% (IC 95% 94.2 – 99.4%) y la especificidad agrupada fue de 98.4% (IC 95% 97.8 – 99%). El nivel de heterogeneidad de estos 6 estudios que evaluaron Xpert MTB/RIF fue de 61.4% ($p=0.024$) de acuerdo con la prueba I^2 . Las causas de heterogeneidad no pudieron ser investigadas debido a que el pequeño número de estudios no permitió realizar un análisis por subgrupos.

La evaluación de la calidad reveló que en 5 de los 6 estudios hubo una falta de claridad para el dominio "flujo y tiempos". Este es el dominio que evalúa si es que hubo un intervalo apropiado entre la aplicación de la prueba índice (Xpert MTB/RIF) y la prueba de referencia (cultivo). Idealmente la prueba índice y la prueba de referencia deberían recolectarse al mismo tiempo. Si se produce un retraso, si el paciente recibe algún tratamiento o si es dejado a la evolución natural de la enfermedad, la mejoría o empeoramiento de su condición clínica puede generar errores de clasificación (Ciapponi 2015). Para el dominio de "prueba de referencia" hubo falta de claridad en la mitad de los estudios, alto riesgo de sesgo en 2 estudios y bajo riesgo de sesgo en tan solo uno. Este dominio evalúa si los resultados de la prueba de referencia fueron interpretados sin el conocimiento de los resultados de la prueba índice. Esto es particularmente relevante pues el diagnóstico de TB-MDR se realiza mediante DST basada en cultivo, sin embargo,

¹³ La herramienta QUADAS-2 fue diseñada para evaluar la calidad de los estudios primarios de precisión diagnóstica. Esta herramienta tiene cuatro dominios: la selección de pacientes, la prueba índice, la prueba de referencia, y el flujo y tiempos. Esta herramienta se encuentra disponible online en <http://www.bris.ac.uk/quadas>

el umbral por sobre el cual esta prueba se considera positivo varía de acuerdo con el laboratorio. Para el dominio "prueba índice" tuvo hubo falta de claridad en la mitad de los estudios, alto riesgo de sesgo en 2 estudios y bajo riesgo de sesgo en tan solo uno. De manera análoga al dominio "prueba de referencia", este dominio busca evaluar si es que los resultados de la prueba índice fueron interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba de referencia. En ambos casos, estos dominios reflejan la falta de cegamiento o la falta de claridad acerca de si hubo cegamiento en la interpretación de los resultados tanto de la prueba índice como la prueba de referencia. En cuanto al dominio "selección de pacientes", un estudio tuvo alto riesgo de sesgo debido a que no se incluyeron pacientes consecutivamente ni de manera aleatoria, además hubo un fuerte indicio de que se había utilizado muestreo por conveniencia.

3. Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

Steingart K., Schiller I., et al. (2014) "Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults"

Esta revisión sistemática fue comisionada por la OMS y desarrollada por el grupo Cochrane de enfermedades infecciosas en conjunto con la Universidad de McGill (Canada), la Universidad de Washington y FIND. El objetivo primario de esta revisión fue evaluar la precisión diagnóstica de la PMDR Xpert MTB/RIF para la detección de TB pulmonar, así como para la detección de resistencia a la rifampicina en la población adulta. Como objetivos secundarios se buscó evaluar la precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF en diferentes subgrupos (estatus de VIH, frotis positivo/negativo, prevalencia de TB-RR, entre otros), y comparar la precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF para detectar TB pulmonar con la precisión diagnóstica del BK de esputo.

La pregunta de investigación de dicha revisión estuvo formulada de la siguiente manera:

- Población: pacientes adultos con TB confirmada y sospecha de TB-MDR
- Intervención: Xpert MTB/RIF
- Comparador: pruebas fenotípicas de sensibilidad a drogas basada en cultivo (DST) avaladas por la OMS (cultivos sólidos o líquidos convencionales o rápidos)
- Outcomes (o desenlaces): precisión diagnóstica

Los autores reportaron haber realizado un protocolo antes de comenzar el estudio, sin embargo, éste no se encontró publicado. Se realizó una primera búsqueda bibliográfica sistemática en ocho bases de datos electrónicas además del portal web de la OMS y metaRegister de ensayos clínicos controlados en febrero del 2013. La selección de los estudios y la extracción de datos fue realizada por dos revisores de manera independiente y en duplicado siguiendo los criterios previamente delineados en el protocolo publicado. La calidad de los estudios fue evaluada usando la herramienta QUADAS-2 (Whiting et al. 2011).

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 1), se incluyeron un total de 27 estudios de los cuales 24 estudios reportaron datos de sensibilidad y especificidad de detección de resistencia a rifampicina. Se encontraron estimados de sensibilidad bastante variables (rango del 33 – 100%), mientras que los estimados de especificidad fueron menos variables (rango 83-100%). De los 24 estudios, 17 estudios (555 especímenes) reportaron datos de sensibilidad agregables de Xpert MTB/RIF para detectar resistencia

a la rifampicina. La sensibilidad agrupada fue de 95% (ICr 95% 90 – 97%). Por otra parte, los 24 estudios (2411 especímenes) reportaron datos de especificidad agregables a partir de los cuales se calculó una especificidad de 98% (ICr 95% 97 – 99%).

Por otro lado, este estudio publicó los resultados de la prueba Xpert MTB/RIF de acuerdo con la prevalencia de TB-RR en la población estudiada.

Resultados para 1000 pacientes con prevalencia de TB-RR de 5% (ICr 95%)		
	TB-RR	TB sensible a rifampicina
PMDR (+)	48 (45 – 49)	19 (10 – 29)
PMDR (-)	3 (2 – 5)	931 (922 – 941)

Fuente: Steingart et al. 2014

De esta tabla el equipo evaluador del IETSI pudo calcular que cuando la prevalencia de TB-RR en la población (pacientes con TB confirmada) es de 5%, los valores de sensibilidad y especificidad estimados serían de 94.12% y 98% respectivamente. El valor predictivo positivo (es decir, la probabilidad de que la enfermedad se encuentre presente cuando el resultado de la prueba es positivo) sería de 71.64%, mientras que el valor predictivo negativo (es decir, la probabilidad de que la enfermedad no se encuentre presente cuando el resultado de la prueba es negativo) sería de 99.68%.

Resultados para 1000 pacientes con prevalencia de TB-RR de 15% (ICr 95%)		
	TB-RR	TB sensible a rifampicina
PMDR (+)	143 (135 – 146)	17 (9 – 26)
PMDR (-)	8 (5 – 15)	833 (825 – 842)

Fuente: Steingart et al. 2014

De esta tabla el equipo evaluador del IETSI pudo calcular que cuando la prevalencia de TB-RR en la población (pacientes con TB confirmada) es de 15%, los valores de sensibilidad y especificidad estimados serían de 94.7% y 98% respectivamente. El valor predictivo positivo sería de 89.38%, mientras que el valor predictivo negativo sería de 99.05%.

Finalmente, de acuerdo con los cálculos realizados por el equipo evaluador del IETSI, se estima que la precisión diagnóstica de la PMDR Xpert MTB/RIF (es decir, la probabilidad de que un paciente sea correctamente clasificado por la prueba) sería de 97.80% cuando la prevalencia de TB-RR en la población con TB es de 5% y sería de 97.50% cuando la prevalencia de TB-RR en la población con TB es de 15% (Griner et al. 1981).

La evaluación de la calidad fue hecha por centro de estudio y no por estudios individuales. De los 27 estudios incluidos, se tienen en total 36 centros de estudio donde se llevaron a cabo las investigaciones. Para el dominio de "selección de pacientes" el 75% de los centros de estudio fue considerado con bajo riesgo de sesgo, mientras que 25% de los centros fue considerado con alto riesgo de sesgo debido a que se reportó muestreo por conveniencia o se pre-seleccionaron pacientes con BK positivo únicamente. Para el dominio de "prueba índice" el 100% de los centros fue considerado con bajo riesgo de sesgo. Para el dominio "prueba de referencia" el 92% de los centros fue considerado con bajo riesgo de sesgo. Para el dominio "flujo y tiempos" 86% de los centros fue considerado con bajo riesgo de sesgo.

**b) PACIENTES ADULTOS VIVIENDO CON EL VIH CON SOSPECHA CLÍNICA
DE PADECER TB PULMONAR (TABLA 2)**

1. Guías de Práctica Clínica

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health (NIH) and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2017) "Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents"

Esta GPC fue desarrollada por la CDC, NIH y la Asociación Médica de VIH perteneciente a la IDSA en los Estados Unidos. Fue publicada por primera vez en 1997 y se ha actualizado en 1999 y 2002. Desde el año 2009, esta GPC se ha convertido en un documento electrónico dinámico en donde cada capítulo se actualiza cuatro veces al año. La última actualización de esta GPC fue hecha en mayo del 2018. Se conforman grupos de trabajo de acuerdo con cada infección oportunista. Los grupos de trabajo revisan la evidencia publicada desde la última versión de la GPC y elaboran una revisión sistemática de la evidencia relevante. A partir de ello, y si es pertinente, proponen recomendaciones actualizadas las cuales son presentadas al grupo editor de la GPC. Una vez aprobadas, la GPC con las recomendaciones actualizadas es publicada en la web AIDSinfo.

La evidencia revisada para actualizar las recomendaciones es clasificada en tres niveles, I: uno o más ensayos clínicos aleatorizados con desenlaces clínicos o de laboratorio validados, II: uno o más estudios clínicos no aleatorizados o estudios observacionales bien diseñados con desenlaces clínicos a largo plazo, y III: opinión de expertos. Las recomendaciones generadas a partir de la evidencia se clasifican también en tres niveles, A: recomendación fuerte, B: recomendación moderada, y C: recomendación opcional. Lamentablemente, la sección de diagnóstico de TB activa no cuenta con gradación de las recomendaciones ni evidencia.

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 2), BK y cultivo deben ser obtenidos de tres muestras de esputo y realizarse en todo paciente adolescente y adulto viviendo con VIH sospechoso de padecer TB. De manera adicional, se recomienda usar PMDR en al menos una muestra de esputo proveniente de todos los pacientes viviendo con VIH sospechosos de TB pulmonar. Se detalla que también se puede utilizar la PMDR en muestras extrapulmonares con la consideración que la sensibilidad es menor que en muestras de esputo. Estas recomendaciones son basadas en uno de los metaanálisis incluidos en este documento cuya metodología ha sido ya descrita, y cuyos resultados pertinentes a la población viviendo con VIH serán descritos en secciones posteriores (Steingart et al. 2014)

World Health Organization (WHO) (2013) "Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: Policy update"

La metodología de esta GPC ya ha sido descrita previamente. De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 2) esta guía recomienda que Xpert MTB/RIF debe ser utilizada como prueba diagnóstica inicial en adultos con sospecha de TB-MDR o TB asociada a VIH (recomendación fuerte, alta calidad de evidencia)

Esta recomendación se encuentra basada en una de las revisiones sistemáticas comisionadas por la OMS (Steingart et al. 2014). Dicha revisión ha sido descrita anteriormente de manera breve y será descrita de manera detallada más adelante. Diez de los estudios incluidos reportaron resultados en pacientes con VIH. De éstos, 7 estudios fueron incluidos en el metaanálisis. La sensibilidad agrupada de Xpert MTB/RIF para detectar TB en pacientes viviendo con VIH fue de 79% (ICr 95% 70-86%). La especificidad agrupada fue de 98% (ICr 95% 96-99%).

2. Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

Li S., Liu B., (2017) "Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: A systematic review and meta-analysis"

Esta revisión sistemática y metaanálisis fue desarrollada en China y tuvo el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica de la PMDR para detectar TB en diferentes regiones del mundo con diferentes prevalencias de TB.

La pregunta de investigación de dicha revisión estuvo formulada de la siguiente manera:

- Población: especímenes (tejido o fluidos corporales) tomados de pacientes con sospecha de TB.
- Intervención: Xpert MTB/RIF.
- Comparador: cultivo y comparador compuesto (evaluación clínica + pruebas de laboratorio) evaluados por separado.
- Outcomes (o desenlaces): precisión diagnóstica.

Los autores reportaron haber realizado un protocolo antes de comenzar el estudio, sin embargo, éste no se encontró publicado. Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en cuatro bases de datos electrónicas en junio del 2015. La selección de los estudios y la extracción de datos fue realizada por dos revisores de manera independiente y en duplicado. La calidad de los estudios fue evaluada usando la herramienta QUADAS-2 (Whiting et al. 2011).

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 2), se incluyeron un total de 106 estudios de los cuales en 95 el cultivo fue utilizado como estándar de oro. De este último total, 23 estudios reportaron datos para pacientes viviendo con el VIH. Estos estudios incluyeron tanto muestras pulmonares como extrapulmonares provenientes de pacientes adultos y pediátricos. La sensibilidad agrupada fue de 81% (IC 95% 73 – 87%) mientras que la especificidad agrupada fue de 98% (IC 96 – 99%). La heterogeneidad para este grupo de estudios no fue calculada.

La evaluación de la calidad fue realizada para los 106 estudios incluidos y fue realizada por separado para aquellos estudios que utilizaron el cultivo como prueba de referencia y aquellos que utilizaron el comparador compuesto como prueba de referencia. De manera general se ha descrito que más de la mitad de los estudios incluidos se encontraron en alto riesgo de sesgo para los dominios de "prueba índice" y "prueba de referencia". Hubo preocupaciones acerca de la aplicabilidad en más del 75% de los estudios respecto al dominio de "selección de pacientes". De esto se puede inferir que la mayoría de los estudios primarios que evaluaron la precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF (a la fecha) son estudios que tuvieron distintas limitaciones metodológicas y que su aplicabilidad podría ser limitada.

Steingart K., Schiller I., et al. (2014) "Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults"

La metodología de esta revisión sistemática ya ha sido descrita anteriormente. De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 3), diez estudios incluidos reportaron datos de sensibilidad y especificidad en pacientes con VIH. Los estimados de sensibilidad fueron extremadamente variables (rango de 0 – 100%), mientras que los estimados de especificidad fueron menos variables (rango 92 – 100%). La sensibilidad agrupada de Xpert MTB/RIF para detectar TB en pacientes viviendo con VIH fue de 79% (ICr 95% 70-86%). La especificidad agrupada fue de 98% (ICr 95% 96-99%).

Cinco estudios reportaron datos de sensibilidad de acuerdo con el estatus del BK. La sensibilidad agrupada de Xpert MTB/RIF en pacientes con VIH positivo con BK negativo y cultivo positivo fue de 61% (ICr 95% 42 – 79%), mientras que la sensibilidad agrupada de la prueba en pacientes con VIH con BK positivo y cultivo positivo fue de 97% (ICr 95% 91 – 99%).

c) PACIENTES PEDIÁTRICOS (<15 AÑOS) CON SOSPECHA CLÍNICA DE PADECER TB PULMONAR (TABLA 3)

1. Guías de Práctica Clínica

American Thoracic Society (ATS), IDSA, CDC (2016) "Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children"

La metodología de esta GPC ya ha sido descrita previamente. De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 3) no se mencionan recomendaciones específicas en cuanto al uso de PMDR para el diagnóstico de TB en pacientes pediátricos. Esta GPC recomienda realizar cultivos y DST de las muestras de esputo provenientes de los niños con sospecha clínica de padecer TB (recomendación condicional, moderada calidad de evidencia).

Esta recomendación se basa en el hecho de que los Estados Unidos son considerados entorno de baja incidencia de TB, por lo que es poco probable que un niño sintomático identificado como contacto de un caso reciente de TB (adulto) pulmonar se encuentre infectado por una cepa diferente a la de su contacto adulto. Por lo tanto, bajo estas circunstancias, un diagnóstico de TB puede realizarse en ausencia de pruebas de laboratorio, sin embargo, siguen siendo necesarios los cultivos.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016) "Tuberculosis"

Esta GPC ha sido desarrollada y publicada por NICE. Esta versión fue publicada en el 2016 y se constituye la última actualización realizada desde la publicación anterior en el 2012. Brevemente, la metodología de elaboración de esta GPC consiste en realizar una búsqueda de la literatura a partir de lo cual se genera una revisión de la evidencia. Las recomendaciones son basadas en evidencia, pero no se provee gradación de dichas recomendaciones ni de la evidencia en la que se sustentan.

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 3), esta GPC recomienda que en niños menores de 15 años con sospecha de TB debe ofrecerse una PMDR. Se detalla que

deben recolectarse tres muestras respiratorias (esputo expectorado, inducido o lavado bronquioalveolar) pero que administrar la PMDR en una sola muestra es suficiente. Otras pruebas que deben solicitarse de rutina son el BK, cultivo e histología.

World Health Organization (WHO) (2014) "Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children"

Esta GPC fue desarrollada en mayo del 2013 por un grupo de expertos quienes fueron convocados por el programa mundial de TB de la OMS para evaluar la evidencia existente a la fecha en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la TB en niños con el objetivo de actualizar la versión anterior de esta GPC publicada en el 2006. Para este fin se realizó una búsqueda de la literatura. La evidencia proveniente de nuevos estudios publicados fue integrada a la evidencia ya existente (en la GPC 2006) para todas las recomendaciones. La evidencia producida fue evaluada de acuerdo con la metodología GRADE dando lugar a recomendaciones que fueron catalogadas como "fuertes" y "condicionales"

Se detalla que los autores de esta GPC han realizado recomendaciones fuertes basadas en muy baja calidad de evidencia pues los niños son rara vez incluidos en estudios clínicos. De esta manera los autores consideraron apropiado extrapolar evidencia de estudios clínicos realizados en adultos, pues consideran que los beneficios de diagnosticar y tratar niños con TB superan las posibles consecuencias de no hacerlo.

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 3) se tienen tres recomendaciones:

- Xpert MTB/RIF debería ser usado como prueba diagnóstica inicial en lugar del BK en los niños con sospecha de TB-MDR o co-infección con VIH (recomendación fuerte, muy baja calidad de evidencia)
- Xpert MTB/RIF podría ser usado como prueba diagnóstica inicial en lugar del BK en todos los niños con sospecha de TB (recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia)
- Xpert MTB/RIF podría ser usada como prueba diagnóstica inicial en muestras no respiratorias (nódulos linfáticos y otros tejidos) en niños con sospecha de TBEP (recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia).

La fuente de ambas recomendaciones son las recomendaciones y evidencia presentadas en la GPC de diagnóstico de TB elaborada por la OMS y publicada en el 2013 (World Health Organization 2013a). La metodología de dicha GPC ya ha sido descrita anteriormente y sus recomendaciones pertinentes a la población pediátrica serán descritas más adelante. Dicha GPC (World Health Organization 2013a) a su vez, basa sus recomendaciones en un metaanálisis (Detjen et al. 2015) incluido en este documento, el cual será descrito al detalle en secciones posteriores.

World Health Organization (WHO) (2013) "Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: Policy update"

La metodología de esta GPC ya ha sido descrita previamente. De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 3) esta guía recomienda el uso de Xpert MTB/RIF como prueba diagnóstica inicial en niños con sospecha de TB-MDR o TB asociada a VIH

(recomendación fuerte, alta calidad de evidencia). La guía también recomienda el uso de Xpert MTB/RIF como prueba diagnóstica inicial en todos los niños con sospecha de TB (recomendación condicional considerando los recursos disponibles, muy baja calidad de evidencia).

Estas recomendaciones se encuentran basadas en una de las revisiones sistemáticas comisionadas por la OMS (Detjen et al. 2015). La versión actualizada de dicha revisión ha sido incluida en este documento y será descrita al detalle más adelante. Brevemente, para la versión original de dicha revisión se realizaron dos búsquedas bibliográficas en enero y abril del 2013 y se contactaron expertos para identificar estudios no publicados. Finalmente, se incluyeron 12 estudios publicados y 4 estudios no publicados de precisión diagnóstica que evaluaron Xpert MTB/RIF tomando como referencia los cultivos sólidos o líquidos para detectar TB y el DST basado en cultivo para detectar resistencia a rifampicina.

La sensibilidad agrupada de Xpert MTB/RIF para detectar TB pulmonar usando muestras de esputo fue de 66% (ICr 95% 52-77%) (10 estudios incluidos), usando muestras de lavado gástrico fue de 66% (ICr 95% 51-81%) (7 estudios incluidos). La especificidad agrupada para todas las muestras fue de 98% (intervalo de credibilidad no reportado).

Siete de los 16 estudios incluidos reportaron datos correspondientes a la detección de resistencia a la rifampicina. Cuatro estudios utilizaron DST basado en cultivo como estándar de oro, mientras que tres utilizaron pruebas moleculares por hibridación de sondas como estándar de oro. La sensibilidad agrupada de Xpert MTB/RIF para detectar resistencia a rifampicina fue de 86% (ICr 95% 53 – 98%) y la especificidad agrupada fue de 98% (ICr 95% 94 – 100%).

Siete de los 16 estudios incluidos reportaron datos correspondientes a niños con VIH. La sensibilidad de Xpert MTB/RIF para detectar TB en este grupo tuvo un rango de 20 – 100%. La sensibilidad agrupada fue de 75% (ICr 95% 57-88%). La especificidad agrupada fue de 98% (intervalo de credibilidad no reportado).

2. Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

Li S., Liu B., (2017) "Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: A systematic review and meta-analysis"

La metodología de esta revisión sistemática ya ha sido descrita anteriormente. De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 3), la sensibilidad agrupada de Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB en niños fue de 76% (IC 95% 70 – 81%), mientras que la especificidad fue de 98% (IC 95% 96 – 99%) en aquellos estudios que consideraron el cultivo como prueba de referencia.

La calidad de los estudios no fue evaluada para este grupo de estudios sino más bien de manera general y ya ha sido descrita anteriormente.

Detjen A., DiNardo A., et al. (2015) "Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis"

Esta revisión sistemática fue comisionada por la OMS y desarrollada por *The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (N.Y, U.S.A.), Baylor College of Medicine (Texas, U.S.A.), la Universidad de Houston (U.S.A.), la Universidad de Liverpool (U.K.), y la universidad de McGill (Canada). El objetivo de esta revisión fue evaluar la precisión diagnóstica de la PMDR Xpert MTB/RIF para la detección de TB en niños.

La pregunta de investigación de dicha revisión estuvo formulada de la siguiente manera:

- Población: pacientes menores de 16 años con sospecha de TB-MDR con o sin VIH.
- Intervención: Xpert MTB/RIF
- Comparador: cultivos (sólidos o líquidos) y diagnóstico clínico
- Outcomes (o desenlaces): precisión diagnóstica

Respecto a los comparadores o pruebas de referencia estándar: los niños con cultivo positivo fueron considerados con "diagnóstico confirmado de TB". Los autores consideraron que el cultivo posee limitaciones como estándar de oro para el diagnóstico de TB en la población pediátrica, por lo cual utilizaron también el diagnóstico clínico como estándar de oro para niños con cultivo negativo. Los niños fueron considerados "positivos para TB" si es que el médico tratante decidió empezar tratamiento antituberculoso sin conocer los resultados de Xpert MTB/RIF. Los niños fueron considerados "sin TB clínica" si es que no fueron prescritos tratamiento antituberculoso y mejoraron clínicamente o no empeoraron clínicamente después de un mes.

Los autores reportaron haber realizado un protocolo antes de comenzar el estudio, sin embargo, éste no se encontró publicado. Se realizaron dos búsquedas bibliográficas sistemática en el 2013, con las cuales se obtuvo información para informar la guía de la OMS publicada en el 2013 (World Health Organization 2013a). Posteriormente, se realizó una actualización de la búsqueda en enero del 2015 obteniéndose finalmente 15 estudios elegibles. La selección de los estudios y la extracción de datos fue realizada por dos revisores de manera independiente y en duplicado. La calidad de los estudios fue evaluada usando la herramienta QUADAS-2 (Whiting et al. 2011). Esta versión actualizada de la revisión sistemática fue publicada en *The Lancet* en el 2015.

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 3), se incluyeron un total de 15 estudios. Utilizando el cultivo como estándar de oro, la sensibilidad agrupada de Xpert MTB/RIF para detectar TB pulmonar usando muestras de esputo fue de 66% (ICr 95% 51-73%) (12 estudios incluidos), mientras que la especificidad fue de 98% (ICr 95% 97-99%). Usando muestras de lavado gástrico la sensibilidad fue de 66% (ICr 95% 51-81%) (7 estudios incluidos), mientras que la especificidad fue de 98% (ICr 95% 96-99%).

Hubo suficiente información para calcular la sensibilidad y especificidad agrupadas del BK tomando como estándar de oro el cultivo. Cuando la muestra fue esputo expectorado o inducido, la sensibilidad fue de 26% (ICr 95% 14-39%) y la especificidad fue de 100% (ICr 95% 99-100%). Cuando la muestra fue lavado gástrico, la sensibilidad fue de 22% (ICr 95% 12-35%) y la especificidad fue de 99% (ICr 95% 97-100%).

En cuanto a los niños viviendo con VIH, se reportó que la sensibilidad fue de 55% cuando se usaron muestras de esputo (ICr no reportado). La sensibilidad fue de 70% cuando se tomaron muestras de esputo de niños sin el diagnóstico de VIH (ICr no reportado).

En cuanto a la precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF para detección de resistencia a la rifampicina se realizó un metaanálisis de 3 estudios (uno aún no publicado) con un total de 176 pacientes. La sensibilidad agrupada fue de 86% (ICr 95% 53 - 98%), mientras que la especificidad fue de 98% (ICr 95% 94 - 100%).

La evaluación de la calidad realizada por los autores no se encuentra disponible en el manuscrito. Tampoco se encuentra disponible material suplementario de donde obtener esta información. Se reporta brevemente que la mayoría de los estudios fueron juzgados como de bajo riesgo de sesgo de selección porque los niños fueron reclutados de manera consecutiva. Sin embargo, se puede observar que los investigadores de algunos de los estudios incluyeron recolectaron la misma muestra de todos los participantes (i.e. esputo), mientras que investigadores de otros estudios recolectaron diferentes tipos de muestra de diferentes subgrupos de niños (i.e. esputo expectorado en niños mayores y aspirado gástrico en niños menores) por lo que la edad podría comportarse como un efecto confusor. Tampoco queda claro si hubo cegamiento al momento de leer los cultivos para confirmar el diagnóstico de TB. Otro factor importante es el uso del "diagnóstico clínico" como estándar de oro para TB, en muchos casos para obtener confirmación del diagnóstico se ha tenido que esperar un mes para evaluar la condición clínica del paciente lo cual es un desenlace subjetivo y sujeto a variación de acuerdo al médico tratante.

Los autores de esta revisión excluyeron estudios que evaluaron la precisión diagnóstica en muestras extrapulmonares. Por lo anterior, no se tiene información acerca de la precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF para detectar TBEP.

d) PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON SOSPECHA CLÍNICA DE PADECER TBEP (TABLA 4)

1. Guías de Práctica Clínica

American Thoracic Society (ATS), IDSA, CDC (2016) "Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children"

La metodología de esta GPC ya ha sido descrita previamente. De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 4) se recomienda realizar la PMDR en muestras obtenidas de sitios de sospecha de TBEP (recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia) y se clarifica que una PMDR positiva puede ser utilizada como evidencia de TBEP y guiar la toma de decisiones puesto que un resultado falso positivo es bastante improbable. Un resultado negativo de PMDR, no obstante, no puede ser utilizado para excluir el diagnóstico de TBEP puesto que los resultados falsos negativos para este tipo de TB son bastante comunes. Se clarifica que, en los Estados Unidos, usar la PMDR para diagnosticar TBEP es una indicación fuera de etiqueta.

Se recomienda además realizar BK en las muestras de sitios extrapulmonares (recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia), medir los niveles de adenosin deaminasa (ADA) para el diagnóstico de TB meníngea, pleural, peritoneal o

pericárdica (recomendación condicional, baja calidad de evidencia), realizar cultivos de todas las muestras (recomendación fuerte, baja calidad de evidencia), y realizar histopatología de todas las muestras (recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016) "Tuberculosis"



La metodología de esta GPC ya ha sido descrita anteriormente. De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 4), las recomendaciones diagnósticas de esta GPC se encuentran clasificadas por sitio anatómico con sospecha de TBEP. Particularmente se recomienda el uso de BK, cultivo e histología/citología en todos los casos de sospecha de TBEP. Se recomienda el uso de PMDR como prueba adicional en tan solo algunos sitios anatómicos solo si se considera que va a influenciar el manejo del paciente.



- Sitios anatómicos donde se recomienda ofrecer PMDR como prueba de diagnóstico de rutina: ninguno.
- Sitios anatómicos donde se recomienda ofrecer PMDR como prueba de diagnóstico adicional:
 - o Meninges: ofrecer de rutina BK, cultivo, citología de una muestra de líquido cefalorraquídeo. También se puede ofrecer como prueba adicional la PMDR de líquido cefalorraquídeo si es que se considera que sus resultados influenciarían el manejo del paciente. Se recomienda administrar tratamiento antituberculoso si es que se encuentran signos clínicos y otros resultados de laboratorio consistentes con TB, aunque la PMDR sea negativa.
 - o Nódulos linfáticos: ofrecer de rutina BK, cultivo e histología de una muestra de biopsia de ganglio. Se puede igualmente ofrecer BK, cultivo y citología si se trata de un aspirado de ganglio. También se puede ofrecer como prueba adicional la PMDR de líquido pleural si es que se considera que sus resultados influenciarían el manejo del paciente.
 - o Pericardio: ofrecer de rutina BK, cultivo e histología de una muestra de biopsia de pericardio. Se puede igualmente ofrecer BK, cultivo y citología si se trata de una muestra de líquido pleural. También se puede ofrecer como prueba adicional la PMDR de líquido pleural si es que se considera que sus resultados influenciarían el manejo del paciente.
- Sitios anatómicos donde no existe recomendación de ofrecer PMDR:
 - o Sistema nervioso central: ofrecer de rutina BK, cultivo e histología de una muestra del posible tuberculoma. También se puede ofrecer como prueba adicional adenosina deaminasa de líquido cefalorraquídeo si es que se considera que sus resultados influenciarían el manejo del paciente.
 - o Gastrointestinal: ofrecer de rutina BK, cultivo e histología de una muestra de biopsia intestino/omentum/hígado. Se puede igualmente ofrecer BK, cultivo y citología si se trata de una muestra de líquido ascítico. También se puede ofrecer como prueba adicional adenosina deaminasa de líquido ascítico si es que se considera que sus resultados influenciarían el manejo del paciente.
 - o Genitourinario: ofrecer de rutina cultivo de orina.
 - o Pleural: ofrecer de rutina BK, cultivo e histología de una muestra de biopsia pleural. También se puede ofrecer como prueba adicional adenosina deaminasa de líquido

pleural si es que se considera que sus resultados influenciarían el manejo del paciente.

- o Columna vertebral y articulaciones: ofrecer de rutina cultivo de absceso paraespinal, biopsia de articulación o líquido articular.

World Health Organization (WHO) (2013) "Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: Policy update"

La metodología de esta GPC ya ha sido descrita previamente. De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 4) esta guía recomienda el uso de Xpert MTB/RIF como prueba diagnóstica inicial para muestras de líquido cefalorraquídeo en pacientes con sospecha clínica de TB meníngea (recomendación fuerte dada la urgencia de un diagnóstico rápido, muy baja calidad de evidencia). Cuando se trata de muestras provenientes de otros sitios anatómicos, Xpert MTB/RIF puede ser utilizada como prueba diagnóstica inicial en reemplazo de la práctica usual (BK, histopatología, cultivo) (recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia)

Estas recomendaciones se encuentran basadas en una revisión sistemática comisionada por la OMS (Denkinger et al. 2014). Dicha revisión ha sido incluida en este documento y será descrita al detalle más adelante. Brevemente, incluyó 15 estudios publicados y 7 estudios no publicados de precisión diagnóstica que evaluaron Xpert MTB/RIF en especímenes biológicos de diferentes sitios anatómicos tomando como referencia los cultivos. Los resultados fueron obtenidos por subgrupos de acuerdo con el tipo de muestra.

Tipo de Muestra	Número de estudios incluidos	Sensibilidad % (95% ICr)	Especificidad % (95% ICr)
Ganglios linfáticos	14	84.9 (72-92)	92.5 (80-97)
Líquido cefalorraquídeo	16	79.5 (62-90)	98.6 (96-100)
Aspirado gástrico	12	83.8 (66-93)	98.1 (92-100)
Líquido pleural	17	43.7 (25-65)	98.1 (95-99)

TABLA 6. Metaanálisis de sensibilidad y especificidad de Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TBEP en adultos y niños comparado con el cultivo como estándar de oro. Fuente: (World Health Organization 2013a)

2. Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

Li S., Liu B., (2017) "Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: A systematic review and meta-analysis"

La metodología de esta revisión sistemática ya ha sido descrita anteriormente. De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 4), la sensibilidad agrupada de Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TBEP fue de 80% (IC 95% 69 – 88%), mientras que la especificidad fue de 97% (IC 95% 94 – 98%) en aquellos estudios que consideraron el cultivo como prueba de referencia. Los estudios incluidos utilizaron muestras provenientes de distintos sitios anatómicos, sin embargo, no se realizó un análisis por tipo de muestra.

La calidad de los estudios no fue evaluada para este grupo de estudios sino para todos los estudios incluidos en la revisión sistemática de manera general y ya ha sido descrita anteriormente.

Denkinger C., Schumacher S., (2014) "Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis"

Esta revisión sistemática fue comisionada por la OMS y desarrollada por profesionales del Centro Médico Beth Israel Deaconess (Boston, U.S.A.), la universidad de McGill (Canada), *Montreal Chest Institute* (Canada) y FIND. Los objetivos de esta revisión fueron evaluar la precisión diagnóstica de la PMDR Xpert MTB/RIF para la detección de TBEP en adultos y niños.

La pregunta de investigación de dicha revisión estuvo formulada de la siguiente manera:

- Población: pacientes menores de 16 años con sospecha de TB-MDR con o sin VIH.
- Intervención: Xpert MTB/RIF
- Comparador: cultivos (sólidos o líquidos) o un comparador compuesto
- Outcomes (o desenlaces): precisión diagnóstica

Respecto a los comparadores o pruebas de referencia estándar: el comparador compuesto no tuvo una definición estándar, pues se decidió adoptar cualquier tipo de comparador compuesto utilizado por los investigadores de los estudios primarios. Los comparadores compuestos pudieron incluir uno o más de los siguientes elementos: cultivo, alguna otra PMDR diferente a Xpert MTB/RIF, histología, BK, pruebas bioquímicas, signos y síntomas y/o respuesta al tratamiento antituberculoso. Se evaluaron los resultados y la calidad de los estudios por separado para los que utilizaron el cultivo como estándar de oro y para los que utilizaron el comparador compuesto como estándar de oro.

Los autores reportaron haber realizado un protocolo antes de comenzar el estudio, sin embargo, éste no se encontró publicado. Se una búsqueda bibliográfica sistemática en cuatro bases de datos electrónicas de enero 2007 a octubre 2013 además del portal web de la OMS y metaRegister de ensayos clínicos controlados. La selección de los estudios y la extracción de datos fue realizada por dos revisores de manera independiente y en duplicado. El análisis estadístico se realizó de acuerdo con el tipo de muestra (líquido cefalorraquídeo, nódulos linfáticos y líquido pleural). La calidad de los estudios fue evaluada por separado de acuerdo al tipo de comparador (estándar de oro) usando la herramienta QUADAS-2 (Whiting et al. 2011).

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 4), se incluyeron un total de 18 estudios de los cuales 18 utilizaron el cultivo como estándar de oro y 9 usaron además comparadores compuestos. Utilizando el cultivo como estándar de oro, se describen a continuación los hallazgos de sensibilidad y especificidad de Xpert MTB/RIF para detectar TBEP acuerdo con cada tipo de muestra

Tipo de muestra	Número de estudios incluidos	Rango de sensibilidad (%)	Sensibilidad agrupada (IC 95%)	Especificidad agrupada (IC 95%)
Líquido cefalorraquídeo	13	51 - 100	80.5% (59 - 92.2)	97.8% (95.2 - 99)
Ganglio linfático	13	50 - 100	83.1% (71.4 - 90.7)	93.6% (87.9 - 96.8)
Líquido pleural	14	0 - 100	46.4% (26.3 - 67.8)	99.1% (95.2 - 99.8)

TABLA 7. Metaanálisis de sensibilidad y especificidad de Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TBEP en adultos y niños comparado con el cultivo como estándar de oro. Fuente: (Denkinger et al. 2014)

La evaluación de la calidad realizada por los autores se encuentra disponible en el material suplementario. De los 18 estudios que utilizaron cultivo como estándar de oro, 4 fueron considerados con alto riesgo de sesgo, 1 con poca claridad y 13 con bajo riesgo de sesgo para el dominio "selección de pacientes". Todos los estudios fueron considerados con bajo riesgo de sesgo para el dominio "prueba índice". Todos los estudios fueron considerados con poca claridad para el dominio "prueba de referencia". Finalmente, 17 estudios fueron considerados con bajo riesgo de sesgo para el dominio "flujo y tiempo". En cuanto a las preocupaciones para la aplicabilidad de los estudios respecto a la selección de pacientes, en 15 estudios no hubo información suficiente para poder definir aplicabilidad, mientras que, en tres estudios se consideró que había preocupaciones que pudieron limitar la aplicabilidad.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone un análisis de la mejor evidencia disponible a la fecha (enero 2019) respecto a la validez diagnóstica de la PMDR Xpert® MTB/RIF para diagnosticar TB en las poblaciones prioritarias de EsSalud (pacientes con sospecha de TB-MDR, pacientes viviendo con el VIH, pacientes pediátricos y pacientes con sospecha de TBEP) en términos de sensibilidad y especificidad usando como estándar de oro el cultivo (sólido o líquido). Para este fin se han elaborado cuatro preguntas PICO (TABLAS 1-4) correspondientes a cada una de las poblaciones prioritarias, se ha realizado una búsqueda bibliográfica, un proceso de selección sistemático de la literatura y un análisis de la evidencia seleccionada.

Se considera que una de las principales causas de la persistencia de la TB en nuestro país es la falta de capacidad de diagnóstico rápido de TB y sus formas resistentes lo cual conlleva a un riesgo incrementado de experimentar formas severas de la enfermedad, incremento de la resistencia farmacológica, incremento de la mortalidad por TB, un periodo prolongado de infectividad y por lo tanto la transmisión sostenida del bacilo en la comunidad (Lin et al. 2008).

Frente a esta problemática, la PMDR surge como una tecnología de diagnóstico rápido con la cual se pretende reforzar las estrategias diagnósticas de TB en las poblaciones que se encuentran en mayor riesgo de experimentar formas más severas de la enfermedad y en quienes los métodos de diagnóstico rápido convencionales como el BK no serían suficientes para garantizar un diagnóstico oportuno y adecuado.

En ese contexto, el presente dictamen tuvo como objetivo principal evaluar la validez de la PMDR como herramienta diagnóstica adjunta al BK para diagnosticar TB y TB-RR (como un subrogado de la TB-MDR) en las poblaciones prioritarias de EsSalud. La evaluación de la PMDR como adjunta al BK tiene en cuenta las características propias de la prueba. La capacidad de detectar de manera rápida la TB-RR es una propiedad que no tiene el BK y que es necesaria dentro de los algoritmos diagnósticos de TB. Sin embargo, la falta de capacidad de la PMDR para discriminar entre bacilos vivos y muertos hace que no sea una herramienta útil para la monitorización de la respuesta al tratamiento (Nicol 2013), por lo cual no sustituye los roles diagnósticos del BK de esputo (utilizado para la monitorización de la respuesta al tratamiento). De manera similar, al ser una prueba de diagnóstico rápido, el cultivo continua siendo requerido para la confirmación del diagnóstico de TB y para la prueba de sensibilidad a fármacos antituberculosos (Cheng, Yew, and Yuen 2005).

Esta evaluación de la validez diagnóstica de la PMDR se encuentra basada en estudios que reportan valores de sensibilidad y especificidad de la prueba. En ese sentido, esta evaluación tiene como asunción previa que altos valores de sensibilidad y especificidad conllevan a un diagnóstico acertado y oportuno, que conduce a la recepción de la terapia farmacológica más conveniente y que ésta a su vez produce una mejora en los desenlaces clínicos de importancia para el paciente y reduce la transmisión de enfermedad en la comunidad. Asimismo, la evaluación de las potenciales limitaciones clínicas de la prueba está basada en la asunción de que valores bajos de sensibilidad conllevan a tener altos porcentajes de falsos negativos, como consecuencia, pacientes con TB, TB-MDR o TBEP no serían detectados lo cual traería consecuencias importantes

como aumento de la morbilidad, mortalidad e incremento de la transmisión de la enfermedad. Además, bajos valores de especificidad conllevan a tener altos porcentajes de falsos positivos, ocasionando que pacientes sin TB, TB-MDR o TBEP reciban tratamiento farmacológico innecesario y sean expuestos a los eventos adversos relacionados con las drogas antituberculosis de primera o segunda línea. Es por ello que para que una prueba diagnóstica pueda ser de utilidad clínica en el contexto de nuestro sistema de salud, debe demostrar óptimos valores y un adecuado balance de sensibilidad y especificidad (Florkowski 2008)

Después de realizar una búsqueda bibliográfica y priorizar los estudios más recientes que presenten el cuerpo de evidencia más completo y que exhiban la mejor calidad metodológica, se han incluido cinco guías de práctica clínica (GPC), una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) y cuatro metaanálisis que dan respuesta a las cuatro preguntas PICO. En más de una ocasión, un mismo estudio tuvo evidencia disponible para responder a más de una pregunta PICO.

En cuanto a la población prioritaria con riesgo de padecer TB-MDR, una de las GPC incluidas (Lewinsohn et al. 2017) recomienda de manera condicional utilizar la PMDR como complemento al BK y esputo. La segunda GPC incluida (World Health Organization 2013a) recomienda de manera fuerte usar la PMDR como prueba diagnóstica inicial en todo paciente con sospecha de TB-MDR. La evidencia de donde proviene la primera recomendación no se encuentra detallada. La segunda recomendación proviene de uno de los metaanálisis incluidos en este documento (Steingart et al. 2014). La ETS (Drobniewski et al. 2015) y la revisión sistemática (Steingart et al. 2014) incluidos en este documento estiman un rango de sensibilidad agrupada de la PMDR para detectar TB-MDR entre 95 – 96.8% mientras que la especificidad se encuentra en un rango de 98 – 98.4%.

La calidad de los estudios primarios incluidos en estas revisiones sistemáticas y metaanálisis fue juzgada como de moderada calidad y moderado riesgo de sesgo por los autores de la ETS, mientras que fue juzgada como de buena calidad y bajo riesgo de sesgo por los autores de la revisión sistemática. Cabe mencionar que no se incluyeron los mismos estudios primarios en ambos estudios por lo que las discrepancias en cuanto a la evaluación de la calidad pueden deberse efectivamente a las limitaciones inherentes de los estudios primarios incluidos en cada uno de estos metaanálisis.

Para examinar el comportamiento de la PMDR para detectar RR (como un subrogado de TB-MDR) en diversos contextos, el metaanálisis de Steingart et al. publicó los resultados de dos poblaciones hipotéticas en donde la prevalencia de TB-RR fue de 5% y 15%. Sin bien se sabe que la prevalencia de la enfermedad influye sobre los valores predictivos de una prueba diagnóstica (Griner et al. 1981), ésta no influye en la sensibilidad y especificidad. A pesar de ello, algunos autores consideran que podría haber una ligera variación en la sensibilidad y especificidad debido a factores asociados a la prevalencia (Leeftang et al. 2013).

Así, y de acuerdo con el metaanálisis de Steingart et al., cuando la prevalencia de TB-RR fue de 5%, los valores de sensibilidad y especificidad calculados fueron de 94.12% y 98% respectivamente. Asimismo, el valor predictivo positivo de la prueba fue calculado en 71.64% mientras que el valor predictivo negativo fue calculado en 99.68%. Finalmente, la precisión de la prueba (la probabilidad de que la prueba clasifique

correctamente a un paciente con TB como TB-RR o TB sensible a rifampicina) fue calculada en 97.80%.

De manera similar, esta revisión sistemática y metaanálisis (Steingart et al. 2014) publicó los resultados para una población hipotética en donde la prevalencia de TB-RR fue de 15%. Para esta población, se calcularon los valores de sensibilidad y especificidad de 94.7% y 98% respectivamente. Asimismo, el valor predictivo positivo de la prueba fue calculado en 89.38% mientras que el valor predictivo negativo fue calculado en 99.05%. Finalmente, la precisión de la prueba (la probabilidad de que la prueba clasifique correctamente a un paciente con TB como TB-RR o TB sensible a rifampicina) fue calculada en 97.50%.

Tal como se ha observado, cuando la prevalencia varía de un 5% a 15% los valores de sensibilidad y especificidad se mantienen en valores casi idénticos, reiterando que la prevalencia de la enfermedad tiene poca influencia en los valores de sensibilidad y especificidad. En ese sentido, de los datos publicados por la OMS, podemos calcular que la prevalencia de TB-MDR en el Perú para el año 2017 (World Health Organization 2018) (tomando como denominador todos los casos de TB) fue de 9.46%. Dado este valor de prevalencia, uno esperaría encontrar valores de sensibilidad y especificidad que se mantienen muy cercanos a los rangos mencionados. De manera adicional se puede inferir que para una población con prevalencia de TB-MDR de 9.46%, el valor predictivo positivo de la PMDR se encontraría en un rango de 71.64 – 89.38%, mientras que el valor predictivo negativo de la PMDR se encontraría en un rango de 99.05 – 99.68% y la precisión diagnóstica de la prueba se encontraría en un rango de 97.5 – 97.8%.

Estas cifras proveen sustento para recomendar el uso de la PMDR en el Perú en pacientes con BK positivo (TB confirmada) y alto riesgo de TB-MDR (contactos de TB-MDR, previamente tratados, profesionales de la salud, exconvictos). Aunque no existen datos concretos acerca de la asociación entre la farmacoresistencia y el resultado del BK, la recomendación actual de restringir la PMDR para detectar TB-MDR en los pacientes con BK positivo (TB confirmada) se encuentra justificada dados los altos valores de especificidad (baja tasa de falsos positivos) en esa población, y la necesidad de una locación de recursos eficiente y racional que favorezca a los asegurados más vulnerables.

Respecto a la población prioritaria viviendo con el VIH, una de las GPC incluidas (Kaplan et al. 2009) recomienda utilizar la PMDR de manera complementaria al BK y cultivo (no se provee gradación de la recomendación), mientras que la otra GPC (World Health Organization 2013a) recomienda de manera fuerte utilizar la PMDR como prueba diagnóstica inicial en este grupo de pacientes. Se incluyeron dos metaanálisis (Li et al. 2017; Steingart et al. 2014) los cuales estimaron la sensibilidad agrupada de la PMDR en un rango de 79 – 81% y una especificidad agrupada de 98% para ambos estudios. La calidad de los estudios primarios incluidos en el primer metaanálisis (Li et al. 2017) fue estimada como moderada, con serias preocupaciones para su aplicabilidad. La calidad de los estudios primarios incluidos en el segundo metaanálisis (Steingart et al. 2014) fue estimada como de bajo riesgo y buena aplicabilidad.

En relación a la población pediátrica, una de las GPC (Lewinsohn et al. 2017) menciona entre sus recomendaciones iniciar tratamiento antituberculoso antes de obtener confirmación microbiológica y realizar cultivos para el diagnóstico de TB, mas no menciona entre sus recomendaciones realizar la PMDR. La evidencia que sustenta esta

recomendación no se encuentra detallada. Otra de las GPC recomienda el uso de la PMDR en conjunto con el BK y cultivo (National Institute for Health and Care Excellence 2016). Dos GPC (World Health Organization 2014, 2013a) recomiendan fuertemente el uso de la PMDR como prueba diagnóstica inicial en todo niño con sospecha de TB-MDR o co-infección con el VIH y recomiendan de manera condicional el uso de PMDR como prueba diagnóstica inicial en todo niño sospechoso de TB. Cabe señalar que una de las GPC elaboradas por la OMS (World Health Organization 2014) basa sus recomendaciones en otra de las GPC elaboradas por esta misma organización (World Health Organization 2013a). La evidencia que sustenta las recomendaciones de las últimas tres GPC incluidas proviene de un metaanálisis (Detjen et al. 2015) y de la extrapolación de estudios realizados en población adulta. Se incluyeron dos metaanálisis (Li et al. 2017; Detjen et al. 2015), los cuales estimaron la sensibilidad agrupada de la PMDR en un rango de 66 – 76% mientras que la especificidad agrupada fue de 98% para ambos estudios. La calidad de los estudios primarios incluidos en ambos metaanálisis fue baja pues se utilizaron distintos tipos de muestra para distintos grupos de participantes y se incluyeron estudios que consideraron el diagnóstico clínico como estándar de oro de manera adicional al cultivo. Es relevante señalar que los estudios hechos exclusivamente en niños contemplaron únicamente el diagnóstico de TB pulmonar por lo que no se tiene información acerca de la precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF para detectar TBEP.

Respecto a la población prioritaria con sospecha de padecer TBEP, una de las tres GPC incluidas recomienda de manera condicional usar la PMDR en conjunto con el BK, pruebas de bioquímica y cultivos (Lewinsohn et al. 2017). Otra de las GPC recomienda utilizar la PMDR como complemento a las pruebas de laboratorio de rutina (BK, bioquímica, cultivos) en muestras de líquido cefalorraquídeo, nódulos linfáticos y líquido pericárdico, siempre y cuando se considere que sus resultados pueden influenciar el manejo del paciente (National Institute for Health and Care Excellence 2016). La tercera GPC (World Health Organization 2013a) recomienda de manera fuerte el uso de la PMDR en líquido cefalorraquídeo como prueba diagnóstica inicial (se aclara que esta recomendación es basada en evidencia de muy baja calidad pero la recomendación es fuerte debido a la urgencia del diagnóstico). Esta última GPC recomienda también, aunque de manera condicional, usar la PMDR como prueba diagnóstica inicial en otros lugares de sospecha de TBEP. Uno de los metaanálisis incluidos (Li et al. 2017) estima una sensibilidad agrupada de la PMDR para detectar TBEP de 80% y una especificidad del 97%, sin embargo estos resultados provienen de estudios primarios que incluyeron todo tipo de muestras. Otro metaanálisis (Denkinger et al. 2014), reporta sensibilidades y especificidades agrupadas por tipo de muestra utilizada. Así, se tiene que para muestras de líquido cefalorraquídeo la sensibilidad y especificidad son de 80.5% y 97.8% respectivamente, para ganglios linfáticos la sensibilidad y especificidad son de 83.1% y 93.6% respectivamente; y finalmente para líquido pleural la sensibilidad y especificidad son de 46.4% y 99.1% respectivamente. Cabe señalar que este último metaanálisis fue comisionado por la OMS para informar su GPC (World Health Organization 2013a) sin embargo se ha notado variación en los resultados presentados en la GPC de la OMS y aquellos presentados en el manuscrito del metaanálisis publicado en la revista *European Respiratory Journal*.

Las revisiones sistemáticas en las que se basan las recomendaciones de las GPC descritas en este documento poseen importantes limitaciones metodológicas. Primero, se han incluido estudios primarios que utilizan más de un comparador como estándar de oro. En algunos casos, este comparador denominado "comparador compuesto" se encontraba predeterminado antes de comenzar la búsqueda bibliográfica, sin embargo, en otros casos, se consideró incluir estudios que utilizaran comparadores compuestos con diversos componentes (i.e. cultivo, diagnóstico clínico, mejoría clínica). Segundo, los resultados de los metaanálisis muestran en general sensibilidades moderadas e intervalos de confianza bastante amplios (sobre todo para la población pediátrica y población con TBEP). Estos resultados pueden deberse a las diferentes prevalencias de TB, TB-RR y/o TBEP entre las poblaciones estudiadas, así como el bajo número de eventos diagnosticados en las muestras de estudio. Tercero, ningún metaanálisis evaluó la presencia de sesgo de publicación debido a que aún no se cuentan con herramientas para desarrollar esta evaluación en estudios de precisión diagnóstica.

Es importante detallar el caso particular de los metaanálisis de Li et al. 2017 y Steingart et al. 2014. Se ha notado que 24 de los 27 estudios incluidos en el metaanálisis de Steingart et al. 2014 fueron también incluidos en el metaanálisis de Li et al. 2017. Sin embargo, se observan importantes discrepancias en cuanto a la evaluación de la calidad de estos estudios en común. Mientras que Steingart et al. ha considerado que el 100% de los estudios con bajo riesgo de sesgo para el dominio "prueba índice" y 92% de los estudios con bajo riesgo de sesgo para el dominio "prueba de referencia", Li et al. ha considerado que casi la mitad de estos mismos estudios se encuentran en alto riesgo de sesgo para los mismos dominios. En cuanto al dominio "flujo y tiempo" Steingart et al. estimaron que el 86% de sus estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo, mientras que Li et al. estimaron que 37% de los estudios tuvieron alto riesgo de sesgo o había insuficiente información para poder determinarlo. Estas discrepancias pueden ser atribuidas a la subjetividad del proceso de evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta QUADAS-2.

En resumen, se puede evidenciar que las GPC brindan en su mayoría recomendaciones consistentes con el uso de PMDR en conjunto con las pruebas convencionales de BK y cultivos. Las recomendaciones de estas GPC son basadas en metaanálisis comisionados por la OMS, quien es el organismo desarrollador de la mayoría de las GPC. Tres de los metaanálisis incluidos en este documento (Steingart et al. 2014; Detjen et al. 2015; Denking et al. 2014) son aquellos comisionados por la OMS para informar sus guías, y uno de ellos (Li et al. 2017) es un metaanálisis realizado de manera reciente por investigadores independientes. Aunque los resultados reportados por los metaanálisis muestran buenos valores de sensibilidad y altos valores de especificidad, estos resultados reflejan un estimado poco robusto de precisión diagnóstica con un amplio rango de variabilidad. Esto, sumado a la moderada a baja calidad de los estudios primarios incluidos, condiciona tan solo una moderada confianza en los resultados y refuerza la idea de que dichos resultados deben interpretarse con precaución.

Aunque el cuerpo de evidencia aquí presentado no nos permite conocer con exactitud la magnitud del impacto clínico que tendría la PMDR en las poblaciones estudiadas, se cuenta con información de moderada calidad para poder realizar un análisis crítico. La evidencia proveniente de las revisiones sistemáticas y metaanálisis muestra valores de

sensibilidad bastante variables, sobre todo en el caso de TB pediátrica y TBEP. Las especificidades, sin embargo, se encuentran de manera consistente por sobre el 93.6% para cualquier tipo de TB y cualquier tipo de muestra y población. Estos valores hacen que la posibilidad de tener falsos positivos sea grosso modo un 6.4%. Este pequeño porcentaje puede ser mitigado por el uso concomitante de los cultivos, pues son éstos los que confirmarán el diagnóstico y se encargaran de señalar, si acaso, existen pacientes sin la enfermedad recibiendo tratamiento farmacológico inadecuado. Por otro lado, la cantidad de falsos negativos (casos potencialmente perdidos por la PMDR) dependerá de los valores de sensibilidad los cuales a su vez dependen del tipo de paciente, muestra tomada y, según algunos autores (Steingart et al. 2014; Leeflang et al. 2013) prevalencia de TB en la población. En todo caso, las cantidades de falsos negativos también pueden ser mitigadas utilizando conjuntamente el BK y el cultivo, pues un falso negativo en presencia de un BK positivo es altamente improbable y un falso negativo en presencia de un BK negativo siempre tendrá como respaldo el cultivo confirmatorio.

En cuanto al uso clínico de la PMDR y de acuerdo con la evidencia aquí presentada, se han identificado dos grandes grupos de poblaciones prioritarias de acuerdo con el riesgo de diagnóstico inadecuado o insuficiente si se empleara el BK únicamente:

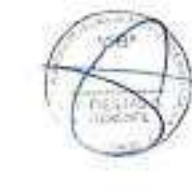
- Pacientes con sospecha clínica de TB pulmonar con alto riesgo de presentar BK negativo (enfermedad paucibacilar): en este grupo encontramos a las personas viviendo con VIH, la población pediátrica y las personas con sospecha de TBEP. Para este grupo de pacientes, el diagnóstico inicial de TB realizado con BK presentaría alta incertidumbre pues la probabilidad de ser BK negativo aún teniendo TB pulmonar es muy alta. Dependiendo únicamente del BK, una gran proporción de estos pacientes con quedarían sin ser diagnosticados oportunamente (Lawn and Nicol 2011; Kwan and Ernst 2011; Huo and Peng 2018). En ese sentido, la evidencia aquí presentada muestra valores de sensibilidad que varían en un rango de 66 – 83.1% (dependiendo de la población y muestra utilizada), mientras que los valores de especificidad son de manera general superiores al 97.8%. Estos valores de sensibilidad y especificidad sustentan el uso de la PMDR como prueba diagnóstica inicial juntamente con el BK para el diagnóstico de TB en esta población, pues la probabilidad de obtener falsos negativos se encuentra en un rango de 16.9% a 34% y puede ser minimizada con el uso concomitante de BK y posteriormente el uso de cultivo, mientras que la probabilidad de obtener falsos positivos es bastante baja (2.2%), la cual puede ser minimizada aún mas con el uso del cultivo.
- Pacientes con alto riesgo de padecer TB-MDR: en estos pacientes, la principal limitación es la falta de un diagnóstico oportuno de resistencia a fármacos antituberculosis. Cuando el diagnóstico es tradicionalmente realizado por BK y cultivo, se inicia tratamiento de primera línea hasta esperar los resultados del cultivo semanas después. Esta estrategia no ha demostrado ser efectiva en reducir la transmisibilidad de las cepas resistentes a TB que pudieran estar ocultas tras un diagnóstico tardío (Horsburgh 2000). En ese sentido, y a la luz de dos metaanálisis recientes, se ha observado que la sensibilidad y especificidad de la PMDR para detectar TB-RR (como subrogado de TB-MDR) en pacientes con sospecha de TB-MDR es de 96.8% y 98.4% respectivamente (Drobniewski et al. 2015). Por otro lado, la sensibilidad y especificidad de la PMDR para detectar TB-RR (como subrogado de

TB-MDR) en pacientes con TB confirmada (BK positivo) se encuentra estimada en 95 % y 98% respectivamente (Steingart et al. 2014). Más aún, los cálculos basados en los resultados de Steingart et al. señalan que cuando la prevalencia de TB-RR en la población con TB es de 5% los valores de sensibilidad y especificidad son de 94.12% y 98% respectivamente, mientras que cuando la prevalencia de TB-RR en la población con TB es de 15%, estos valores se mantienen en 94.7% y 98% respectivamente. Siendo en el Perú la prevalencia de TB-MDR (en pacientes con TB) de 9.45%, uno esperaría encontrar valores de sensibilidad y especificidad muy cercanos a los rangos mencionados en líneas anteriores. Estas cifras proveen sustento para recomendar el uso de la PMDR en pacientes con BK positivo (TB confirmada) y alto riesgo de TB-MDR (contactos de TB-MDR, previamente tratados, profesionales de la salud, exconvictos). Aunque no existen datos concretos acerca de la asociación entre la farmacoresistencia y el resultado del BK, la recomendación actual de restringir la PMDR para detectar TB-MDR en los pacientes con BK positivo (TB confirmada) se encuentra justificada dados los altos valores de sensibilidad (baja tasa de falsos negativos) y especificidad (baja tasa de falsos positivos) en esa población, y la necesidad de una locación de recursos eficiente y racional junto con la simplificación de las necesidades logísticas (Dean et al. 2016).

En concordancia con lo anteriormente expuesto, el equipo evaluador del IETSI ha decidido valorar los siguientes aspectos en el proceso de la toma de decisiones, que toma como base la literatura científica revisada en el presente dictamen preliminar y la opinión de la GCPS. (1) La TB continúa siendo una enfermedad endémica en el Perú con alta carga de morbilidad y mortalidad y una de las principales causas de la falta de erradicación de esta enfermedad es la falta de diagnóstico oportuno, especialmente en poblaciones específicas donde el BK tiene muy baja sensibilidad o en aquellas con alto riesgo de MDR. (2) EsSalud actualmente cuenta con pruebas convencionales de diagnóstico rápido (i.e. BK), las que por sí solas dejan brechas importantes en el diagnóstico de TB y las pruebas de confirmación (cultivo) con las cuales también cuenta EsSalud, pueden tomar semanas en producir un resultado incrementándose la transmisión sostenida del bacilo en la comunidad. (3) La necesidad de fortalecer las capacidades diagnósticas de nuestro sistema de salud para garantizar un tratamiento oportuno es una prioridad nacional. (4) En ese sentido, la literatura revisada señala que el uso de la PMDR tiene buenos niveles de sensibilidad y altos niveles de especificidad, pudiendo proporcionar un diagnóstico rápido de TB y resistencia a la rifampicina el cual puede ser utilizado para tomar decisiones terapéuticas oportunas y llenar las brechas de diagnóstico que actualmente se experimentan con el uso de BK como única prueba de diagnóstico rápido. (5) El impacto clínico estimado de la PMDR es favorable sobre todo si se usan conjuntamente el BK y el cultivo para mitigar la cantidad de falsos positivos y falsos negativos que podría tener la prueba. (6) En el contexto de las poblaciones prioritarias de EsSalud, la PMDR puede ser recomendada como prueba diagnóstica rápida de primera línea junto con el BK en pacientes con alto riesgo de tener BK negativo (pacientes viviendo con el VIH, niños y pacientes con sospecha de TBEP), y como prueba diagnóstica de TB-MDR en pacientes con BK positivo; siempre y cuando los resultados influyeran decisiones terapéuticas rápidas y oportunas y sus resultados sean confirmados por cultivo.

Por lo tanto, priorizando las necesidades diagnósticas de las poblaciones prioritarias de EsSalud, se decide tomar la evidencia disponible a la fecha y las recomendaciones de la GPCPS para incorporar la PMDR como prueba diagnóstica para ser utilizada de manera conjunta con el BK en los algoritmos diagnósticos de TB de EsSalud según las especificaciones de uso detalladas en el ANEXO 1.

VI. CONCLUSIONES

- 
- Esta ETS expone un análisis de la mejor evidencia disponible a la fecha (enero 2019) respecto a la validez diagnóstica del uso de la Prueba Molecular de Diagnóstico Rápido (PMDR) Xpert® MTB/RIF, recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el diagnóstico de tuberculosis (TB) pulmonar y TB extrapulmonar (TBEP) en las poblaciones prioritarias de EsSalud (pacientes con sospecha de TB-MDR, pacientes viviendo con el VIH, pacientes pediátricos y pacientes con sospecha de TBEP) tomando como estándar de oro el cultivo líquido o sólido.
 - Esta evaluación de tecnología sanitaria se basa en estudios que reportan la sensibilidad y especificidad de la PMDR para confirmar o excluir TB, y tiene como asunción previa que altos valores de sensibilidad y especificidad conllevan a un diagnóstico acertado y oportuno, que conduce a la recepción de la terapia farmacológica más conveniente y que ésta a su vez produce una mejora en los desenlaces clínicos de importancia para el paciente y reduce la transmisión de enfermedad en la comunidad.
 - La evaluación de las potenciales limitaciones clínicas de la prueba está basada en la asunción de que valores bajos de sensibilidad conllevan a tener altos porcentajes de falsos negativos, como consecuencia, pacientes con TB, TB-MDR o TBEP no serían detectados lo cual traería consecuencias importantes como aumento de la morbilidad, mortalidad e incremento de la transmisión de la enfermedad. Del mismo modo, bajos valores de especificidad conllevan a tener altos porcentajes de falsos positivos, ocasionando que pacientes sin TB, TB-MDR o TBEP reciban tratamiento farmacológico innecesario y sean expuestos a los eventos adversos relacionados con las drogas antituberculosis de primera o segunda línea.
 - Así, se han elaborado cuatro preguntas PICO (TABLAS 1-4) correspondientes a cada una de las poblaciones prioritarias, se ha realizado una búsqueda bibliográfica, y un proceso de selección sistemático de la literatura. Así, y después de priorizar los estudios más recientes que presenten el cuerpo de evidencia más completo y que exhiban la mejor calidad metodológica, se han incluido cinco GPC, una ETS y cuatro revisiones sistemáticas y metaanálisis que evalúan la precisión diagnóstica de la PMDR en términos de sensibilidad y especificidad.
 - Se puede apreciar que el cuerpo de la evidencia se constituye por GPCs que en su mayoría recomiendan el uso de la PMDR en conjunto con el BK y el cultivo para el diagnóstico de TB. Los metaanálisis incluidos, reportan buenos valores de sensibilidad diagnóstica para la PMDR y altos valores de especificidad, sin embargo, los intervalos de confianza son bastante amplios indicando una gran heterogeneidad

de los estudios. Los valores estimados de especificidad para todas las poblaciones estudiadas son uniformemente altos, sin embargo, los valores estimados de sensibilidad presentan un alto grado de variabilidad. Cabe señalar que los metaanálisis en los que se basan las GPC han incluido estudios primarios de moderada a baja calidad, y en algunos casos la evaluación de la calidad difirió de un metaanálisis a otro para los mismos estudios primarios. Esto puede deberse a la subjetividad de las herramientas utilizadas y a la falta de información que proveen los estudios primarios acerca de su metodología. Todo esto condiciona tan solo una moderada confianza en los resultados y refuerza la idea de que dichos resultados deben interpretarse con precaución.

- El impacto clínico estimado del uso de la PMDR como prueba diagnóstica de TB en las poblaciones prioritarias de EsSalud es favorable, pues el porcentaje de pacientes falsos positivos (aquellos quienes en realidad no tienen el diagnóstico de TB y son diagnosticados como tal) puede minimizarse con la confirmación diagnóstica hecha por cultivo. De manera similar, el porcentaje de falsos negativos (pacientes con diagnóstico de TB no detectados por la PMDR) puede ser mitigado por el uso concomitante de BK, pues un falso negativo en presencia de un BK positivo es altamente improbable y un falso negativo en presencia de un BK negativo siempre tendrá como respaldo el cultivo confirmatorio
- Por lo tanto, considerando que la TB es una enfermedad endémica en el país con alta carga de morbilidad y mortalidad y teniendo en cuenta que los métodos de diagnóstico rápido convencionales con los cuales cuenta EsSalud (i.e. BK) podrían estar dejando una brecha importante de diagnóstico, y que los métodos con más alta certeza diagnóstica (cultivo) pueden demorar semanas en proveer un resultado confirmatorio, surge la necesidad de fortalecer los procesos diagnósticos de TB en EsSalud.
- A la luz de la evidencia científica y tomando en cuenta las recomendaciones de la GCPS se tiene que el uso de la PMDR tiene buenos niveles de sensibilidad y altos niveles de especificidad los cuales pueden ser utilizados para tomar decisiones terapéuticas oportunas y para llenar las brechas de diagnóstico que actualmente se experimentan con el uso de BK como única prueba de diagnóstico rápido, y que el impacto clínico de esta prueba es favorable, sobre todo si (1) se usa la PMDR conjuntamente con el BK en pacientes con alto riesgo de tener BK negativo (pacientes viviendo con el VIH, niños y pacientes con sospecha de TBEP), (2) si se usa la PMDR como prueba diagnóstica de TB-MDR en pacientes con BK positivo, y (3) si se usa además el cultivo para mitigar la cantidad de falsos positivos y falsos negativos que podría tener la PMDR.
- Por todo lo anterior, en el contexto de las poblaciones prioritarias de EsSalud, la PMDR puede ser recomendada como prueba diagnóstica rápida de primera línea junto con el BK siempre y cuando los resultados influyeran decisiones terapéuticas rápidas y oportunas y sus resultados sean confirmados por cultivo. Es así que el IETSI aprueba el uso de la PMDR Xpert® MTB/RIF para ser utilizada de manera conjunta con el BK y el cultivo dentro de los algoritmos diagnósticos para el diagnóstico de TB en las poblaciones prioritarias de EsSalud según las especificaciones de uso detalladas en el ANEXO 1.

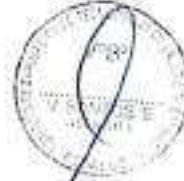
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cheng, V. C. C., W. W. Yew, and K. Y. Yuen. 2005. "Molecular Diagnostics in Tuberculosis." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 24 (11): 711–20. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-0039-1>.
- Ciapponi, Agustín. 2015. "QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica," 5.
- Dean, A. S., M. Zignol, R. Lumb, M. Lalor, A. Skrahina, and K. Floyd. 2016. "Sputum Smear Microscopy Result: A Predictor for Drug-Resistant Tuberculosis?" *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 20 (7): 864–65. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0977>.
- Denkinger, Claudia M., Samuel G. Schumacher, Catharina C. Boehme, Nandini Dendukuri, Madhukar Pai, and Karen R. Steingart. 2014. "Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The European Respiratory Journal* 44 (2): 435–46. <https://doi.org/10.1183/09031936.00007814>.
- Department of Health Republic of South Africa. 2014. "National Tuberculosis Management Guidelines 2014." http://www.tbonline.info/media/uploads/documents/ntcp_adult_tb-guidelines-27.5.2014.pdf.
- Detjen, Anne K., Andrew R. DiNardo, Jacinta Leyden, Karen R. Steingart, Dick Menzies, Ian Schiller, Nandini Dendukuri, and Anna M. Mandalakas. 2015. "Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Lancet Respiratory Medicine* 3 (6): 451–61. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00095-8).
- Dicenso, Alba, Liz Bayley, and R. Brian Haynes. 2009. "Accessing Pre-Appraised Evidence: Fine-Tuning the 5S Model into a 6S Model." *Evidence-Based Nursing* 12 (4): 99–101. <https://doi.org/10.1136/ebn.12.4.99-b>.
- Drobniewski, Francis, Mary Cooke, Jake Jordan, Nicola Casali, Tendai Mugwagwa, Agnieszka Broda, Catherine Townsend, et al. 2015. "Systematic Review, Meta-Analysis and Economic Modelling of Molecular Diagnostic Tests for Antibiotic Resistance in Tuberculosis." *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 19 (34): 1–188, vii–viii. <https://doi.org/10.3310/hta19340>.
- Eberly, Lynn E., and George Casella. 2003. "Estimating Bayesian Credible Intervals." *Journal of Statistical Planning and Inference, Special issue II: Model Selection, Model Diagnostics, Empirical Bayes and Hierarchical Bayes*, 112 (1): 115–32. [https://doi.org/10.1016/S0378-3758\(02\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0378-3758(02)00327-0).
- Florkowski, Christopher M. 2008. "Sensitivity, Specificity, Receiver-Operating Characteristic (ROC) Curves and Likelihood Ratios: Communicating the Performance of Diagnostic Tests." *The Clinical Biochemist Reviews* 29 (Suppl 1): S83–87.

- Food and Drug Administration. 2013. "Device Classification under Section 513(f)(2)(de Novo)." 2013. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?ID=DEN130032>.
- Food and Drug Administration. 2015. "510(k) Premarket Notification." 2015. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K143302>.
- Food and Drug Administration. 2018. "CDRH Transparency > Evaluation of Automatic Class III Designation (De Novo) Summaries." 2018. <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cdrh/cdrhtransparency/ucm232269.htm>.
- Greco, S., E. Girardi, A. Navarra, and C. Saltini. 2006. "Current Evidence on Diagnostic Accuracy of Commercially Based Nucleic Acid Amplification Tests for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis." *Thorax* 61 (9): 783–90. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.054908>.
- Griner, P. F., R. J. Mayewski, A. I. Mushlin, and P. Greenland. 1981. "Selection and Interpretation of Diagnostic Tests and Procedures. Principles and Applications." *Annals of Internal Medicine* 94 (4 Pt 2): 557–92.
- Horsburgh, C. R. 2000. "The Global Problem of Multidrug-Resistant Tuberculosis: The Genie Is out of the Bottle." *JAMA* 283 (19): 2575–76.
- Huo, Zhen-Yu, and Li Peng. 2018. "Is Xpert MTB/RIF Appropriate for Diagnosing Tuberculous Pleurisy with Pleural Fluid Samples? A Systematic Review." *BMC Infectious Diseases* 18 (1): 284. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3196-4>.
- Kaplan, Jonathan E., Constance Benson, King K. Holmes, John T. Brooks, Alice Pau, Henry Masur, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2009. "Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America." *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports* 58 (RR-4): 1–207; quiz CE1-4.
- Kwan, Candice K., and Joel D. Ernst. 2011. "HIV and Tuberculosis: A Deadly Human Syndemic." *Clinical Microbiology Reviews* 24 (2): 351–76. <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-10>.
- Lawn, Stephen D., and Mark P. Nicol. 2011. "Xpert® MTB/RIF Assay: Development, Evaluation and Implementation of a New Rapid Molecular Diagnostic for Tuberculosis and Rifampicin Resistance." *Future Microbiology* 6 (9): 1067–82. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.84>.
- Lewinsohn, D. M., M. K. Leonard, P. LeBue, D. L. Cohn, C. L. Daley, and E. Desmond. 2017. "Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice



Guidelines: ... - PubMed - NCBI." 2017.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052967>.

- Li, Shiyong, Bin Liu, Mingli Peng, Min Chen, Wenwei Yin, Hui Tang, Yuxuan Luo, Peng Hu, and Hong Ren. 2017. "Diagnostic Accuracy of Xpert MTB/RIF for Tuberculosis Detection in Different Regions with Different Endemic Burden: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PloS One* 12 (7): e0180725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180725>.
- 
 Lin, Xu, Virasakdi Chongsuvivatwong, Lu Lin, Alan Geater, and Ren Lijuan. 2008. "Dose-Response Relationship between Treatment Delay of Smear-Positive Tuberculosis Patients and Intra-Household Transmission: A Cross-Sectional Study." *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 102 (8): 797–804. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.04.027>.
- 
 Ministerio de Salud - Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis. 2018. "Situación de Tuberculosis En El Perú y La Respuesta Del Estado (Plan de Intervención, Plan de Acción)." <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180605122521.pdf>.
- Ministerio de Salud - Oficina General de Tecnologías de la Información. 2014. "Base de Datos Nacional de Defunciones." 2014. <http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/mortalidad/macros.asp?00>.
- 
 Ministerio de Salud, and Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis. 2018. "MINSA - DPCTB :: Portal de Información." 2018. <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx>.
- Ministerio de Salud, and Dirección General de Epidemiología. 2016. "Análisis de La Situación Epidemiológica de La Tuberculosis En El Perú 2015." 2016.
- Ministerio de Salud, Dirección General de Salud de las Personas, and Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis. 2013. "Norma Técnica de Salud Para La Atención Integral de Las Personas Afectadas Por Tuberculosis." <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>.
- 
 National Institute for Health and Care Excellence. 2016. "Tuberculosis | Guidance and Guidelines | NICE." 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>.
- Nicol, Mark P. 2013. "Xpert MTB/RIF: Monitoring Response to Tuberculosis Treatment." *The Lancet Respiratory Medicine* 1 (6): 427–28. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70133-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70133-4).
- Organización Panamericana de la Salud. 2008. "Manual Para El Diagnóstico Bacteriológico de La Tuberculosis - Parte I Baciloscopia." <http://www1.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/tb-labs-baciloscopia.pdf>.
- Organización Panamericana de la Salud. 2008. 2018. "Tuberculosis En Las Américas 2018." Organización Panamericana de la Salud. <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/OPSCDE18036spa?sequence=2&isAllowed=y>.

- Public Health Agency of Canada, and Public Health Agency of Canada. 2014. "Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition: 2014," Navigation page;research. Aem. February 17, 2014. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition.html>.
- Salech, Felipe, Victoria Mery, Francisco Larrondo, and Gabriel Rada. 2008. "Estudios Que Evalúan Un Test Diagnóstico: Interpretando Sus Resultados." *Revista Médica de Chile* 136 (9): 1208–1208. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872008000900018>.
- Shea, Beverley J., Barnaby C. Reeves, George Wells, Micere Thuku, Candyce Hamel, Julian Moran, David Moher, et al. 2017. "AMSTAR 2: A Critical Appraisal Tool for Systematic Reviews That Include Randomised or Non-Randomised Studies of Healthcare Interventions, or Both." *BMJ* 358 (September): j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
- Shinnick, Thomas M, Angela M Starks, Heather L Alexander, and Kenneth G Castro. 2015. "Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF Assay." *Expert Review of Molecular Diagnostics* 15 (1): 9–22. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.976556>.
- Steingart, Karen R., Ian Schiller, David J. Horne, Madhukar Pai, Catharina C. Boehme, and Nandini Dendukuri. 2014. "Xpert® MTB/RIF Assay for Pulmonary Tuberculosis and Rifampicin Resistance in Adults." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1 (January): CD009593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub3>.
- Steingart, Karen R., Hojoon Sohn, Ian Schiller, Lorie A. Kloda, Catharina C. Boehme, Madhukar Pai, and Nandini Dendukuri. 2013. "Xpert® MTB/RIF Assay for Pulmonary Tuberculosis and Rifampicin Resistance in Adults." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1 (January): CD009593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub2>.
- Whiting, Penny F., Anne W. S. Rutjes, Marie E. Westwood, Susan Mallett, Jonathan J. Deeks, Johannes B. Reitsma, Mariska M. G. Loefflang, Jonathan A. C. Sterne, Patrick M. M. Bossuyt, and QUADAS-2 Group. 2011. "QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies." *Annals of Internal Medicine* 155 (8): 529–36. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
- World Health Organization. 2008. "WHO | WHO Policy Statement: Molecular Line Probe Assays for Rapid Screening of Patients at Risk of Multidrug-Resistant Tuberculosis." WHO. 2008. http://www.who.int/tb/laboratory/line_probe_assays/en/.
- World Health Organization. 2011. "WHO | Xpert MTB/RIF - Rapid TB Test - WHO Publishes Policy and Guidance for Implementers." WHO. 2011. http://www.who.int/tb/features_archive/xpert_rapid_tb_test/en/.
- World Health Organization. 2013a. *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: Policy Update. World Health Organization. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/112472>.

- World Health Organization. 2013b. *Definitions and Reporting Framework for Tuberculosis – 2013 Revision.* World Health Organization. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>.
- World Health Organization 2013c. "WHO | Systematic Screening for Active Tuberculosis: Principles and Recommendations." WHO. 2013. <http://www.who.int/tb/tbscreening/en/>.
- World Health Organization. 2014. "WHO | Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children." WHO. 2014. http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/.
- World Health Organization. 2016. "The Use of Molecular Line Probe Assays for the Detection of Resistance to Isoniazid and Rifampin." 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250586/1/9789241511261-eng.pdf>.
- World Health Organization. 2018. "WHO | Global Tuberculosis Report 2018." WHO. 2018. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.



VIII. ANEXO I

Condiciones de uso de la PMDR Xpert® MTB/RIF para el diagnóstico de TB pulmonar y TB extrapulmonar en las poblaciones prioritarias de EsSalud.



Diagnóstico/condición de salud	Paciente con sospecha clínica de padecer TB, TB-MDR o TBEP.
Grupo Etario	Sin restricciones
Condición clínica del paciente elegible de ser diagnosticado con la PMDR	Son tributarios para PMDR personas dentro de cualquiera de las siguientes dos categorías (1 ó 2): - Paciente en alguno de los siguientes contextos: - Niños (<15 años) con contacto directo de TBC. - Diagnóstico de VIH. - Paciente con sospecha clínica de TB meníngea. - Paciente con sospecha de TB extrapulmonar localizada en ganglios linfáticos - Paciente con BK positivo (TB confirmada por BK) y con alto riesgo de padecer TB-MDR - Historia de haber recibido tratamiento antituberculoso (cualquier esquema) - Historia de haber recibido quimioprofilaxis con INH. - Paciente con contacto MDR o XDR. - Profesional de la salud - Exconvictos

Consideraciones mandatorias	Los especialistas deben tener en cuenta las siguientes consideraciones de alta importancia: 1. La PMDR no debe ser utilizada para monitorización de tratamiento antituberculoso. 2. Todos los pacientes elegibles para ser diagnosticados con la PMDR deben contar también con las pruebas de baciloscopia y cultivo estándar. 3. A todo paciente diagnosticado con resistencia a Rifampicina por PMDR, debe realizársele la confirmación o descarte de resistencia a Isoniazida con otras pruebas moleculares rápidas o cultivos líquidos. 4. En el caso de pacientes pediátricos o pacientes con sospecha de TBEP, una PMDR con resultado negativo no debe usarse para descartar el diagnóstico, en ese caso, el diagnóstico debe apoyarse en otras pruebas de laboratorio y la sospecha clínica. 5. La implementación de la PMDR en las IPRESS a nivel nacional se encuentra a cargo de la GCPS en el marco de sus funciones, priorizando comenzar por los lugares de mayor prevalencia de TB-MDR hasta culminar con los lugares de menor prevalencia. La GCPS realizará un informe anual con datos epidemiológicos a nivel nacional el cual debe ser remitido al IETSI.
Presentar la siguiente información	Cada IPRESS debe remitir un informe mensual al IETS y a la Gerencia Central de Prestaciones de Salud (GCPS), según "Tabla de Recolección de Datos sobre el Diagnóstico de Tuberculosis con BK, Prueba Rápida XPERT MTB/RIF y Cultivo" (ver material suplementario) el mismo que debe ser debidamente llenado y firmado por el Jefe de la Oficina de Epidemiología o quien haga sus veces y el Gerente de Red Asistencial.

