

## Preguntas frecuentes sobre el método Xpert MTB/RIF

### Índice

¿En qué consiste el método? .....	2
¿Cómo se creó el método Xpert MTB/RIF? .....	2
¿Qué significación tiene para la salud pública? .....	2
¿Qué costo tiene este método? .....	3
¿Por qué elegir este método si es más costoso que los métodos de diagnóstico existentes? .....	3
¿Cuándo se incorporará esta tecnología en los países donde es endémica la tuberculosis? .....	3
¿Cuáles son los escollos para esta nueva tecnología? Los hay? .....	4
¿Qué participación tiene la OMS en la creación de nuevos métodos de diagnóstico de la tuberculosis? .....	4
¿Cuándo podrán obtener los países este nuevo método de diagnóstico? .....	4
¿Qué relación hay entre la OMS, Cepheid y FIND? .....	4
La OMS ha aprobado varios métodos de diagnóstico nuevos en los últimos tres años. ¿Cómo encaja la nueva tecnología en este contexto?.....	4
¿Qué tipo de capacitación e infraestructura se necesita para incorporar esta nueva tecnología?.....	5
¿Por qué ha tomado tanto tiempo crear nuevos métodos de diagnóstico de la tuberculosis?.....	5
¿Qué aporta este nuevo método en relación con el diagnóstico de la tuberculosis, la coinfección TB/VIH, la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis extremadamente resistente? .....	5
¿Recomendará la OMS a los países que dejen de utilizar muestras de esputo y microscopía? .....	5
¿Supone algún peligro para el personal este método o hay alguna precaución que tener en cuenta? .....	5

### ¿En qué consiste el método?

El método Xpert MTB/RIF es una prueba de amplificación del ácido nucleico totalmente automatizada que emplea un cartucho para diagnosticar la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina, apropiada para los países donde ésta enfermedad es endémica. Este método purifica, concentra, amplifica (mediante una prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa – RCP - rápida en tiempo real) e identifica secuencias de ácido nucleico específicas del genoma de tuberculosis; los resultados se obtienen a partir de muestras de esputo sin procesar en menos de 2 horas, con empleo de tiempo mínimo por parte de personal técnico.

A pesar de que ya se ha comprobado la utilidad de la amplificación molecular para diagnosticar la tuberculosis, los demás métodos existentes son demasiado complejos para que puedan incorporarse de manera sistemática y generalizada en los países en desarrollo. Además, la necesidad de procesar las muestras y extraer el ADN torna aún más compleja la aplicabilidad en los entornos donde los recursos son limitados.

En el año 2004, Cepheid comenzó a comercializar la plataforma de método GeneXpert, sistema que simplifica la ejecución del método molecular porque integra y automatiza la totalidad de los tres procesos —preparación de las muestras, amplificación del ADN y detección de la tuberculosis— que son necesarios para el método molecular en tiempo real mediante RCP. En la actualidad, este método es el único de su tipo que emplea un cartucho en el que están contenidos todos los elementos necesarios para la reacción, incluidos los reactivos liofilizados, amortiguadores líquidos y soluciones de lavado. El proceso de detección y caracterización se realiza en tiempo real con un dispositivo láser de seis colores.

### ¿Cómo se creó el método Xpert MTB/RIF?

Durante los últimos cinco años, la Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (FIND) estuvo asociada con Cepheid, Inc. (Sunnyvale, California, EE.UU.) para crear el método Xpert MTB/RIF, prueba automatizada de amplificación del ácido nucleico que emplea un cartucho para diagnosticar la tuberculosis a través de la plataforma multi-enfermedades GeneXpert. El proyecto contó con financiamiento de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los EE.UU. y con apoyo técnico de la Universidad de Medicina y Odontología de Nueva Jersey (Newark, Nueva Jersey, EE.UU.).

### ¿Qué significación tiene para la salud pública?

Si bien la tuberculosis es una de las amenazas más mortíferas en salud pública en la actualidad, aún se carece de métodos eficaces de diagnóstico, lo que agrava el problema mundial, dado que los pacientes con tuberculosis que no reciben tratamiento siguen siendo una fuente de infección para otros miembros de la comunidad. La tuberculosis sin tratar también ocasiona una morbilidad considerable, sobre todo entre las personas infectadas por el VIH.

El método que más se utiliza para detectar la tuberculosis en la mayoría de los países donde la enfermedad es endémica es la baciloscopia de esputo, que ya tiene 125 años de antigüedad, además de algunos inconvenientes, como la baja sensibilidad (en particular cuando se evalúa a personas viviendo con VIH y a los niños), la incapacidad para determinar la farmacosenibilidad y la variabilidad de los resultados, que dependen de la capacitación y la voluntad de quienes la realizan.

El diagnóstico convencional de la tuberculosis farmacorresistente depende del cultivo y las pruebas de sensibilidad a medicamentos, proceso lento y engorroso que exige una secuencia de procedimientos para aislar la micobacteria de las muestras clínicas, identificar el complejo de *Mycobacterium tuberculosis* y analizar in vitro la sensibilidad de la cepa en cuestión a los fármacos antituberculosos. Durante el lapso que lleva este proceso, es probable que los pacientes reciban un tratamiento inadecuado, que las cepas resistentes sigan propagándose y que se intensifique la resistencia.

Por el contrario, el método Xpert MTB/RIF es una prueba rápida que detecta tanto la bacteria *M. tuberculosis* como la resistencia a la rifampicina en el mismo estudio, lo que permite iniciar el tratamiento adecuado de inmediato, acelera la aplicación de medidas para controlar la tuberculosis multirresistente y en definitiva, reduce la incidencia de la enfermedad. Los resultados de los estudios a gran escala demuestran que, al analizar una única muestra de esputo, el método Xpert MTB/RIF es superior en eficacia diagnóstica al cultivo convencional en medio sólido.

### **¿Qué costo tiene este método?**

Como parte de su papel en el desarrollo y evaluación de herramientas diagnósticas, FIND negocia descuentos significativos con sus socios fabricantes para facilitar el acceso a estas nuevas tecnologías. Los precios acordados están al alcance del sector de salud pública y las entidades sin fines de lucro de los países en desarrollo y de aquellos que tienen una alta carga de tuberculosis que quieren adquirir métodos de diagnóstico con financiamiento del Estado, UNITAID, el Fondo Mundial u otros organismos donantes. Estos descuentos promedian 50 % en los instrumentos de diagnóstico y 75% en los reactivos. Además, los convenios acordados por la Fundación a menudo contienen cláusulas que prevén descuentos adicionales a medida que aumenta el volumen de compra de los reactivos. FIND ha acordado precios preferentes con Cepheid tanto para el instrumento GeneXpert así como para los cartuchos del Xpert MTB/RIF. El equipo GeneXpert viene en distintos tamaños, ya que se pueden adquirir varios módulos para efectuar pruebas simultáneas. El dispositivo más usado es el GX4, que cuenta con 4 módulos (permite realizar 16-20 pruebas por turno de 8 horas), cuyo costo con descuento asciende a aproximadamente US\$ 17 000 FOB; los precios de los cartuchos se publicarán oportunamente en el sitio de internet de la Fundación y serán válidos para compras del sector público y entidades sin fines de lucro en todos los países, a excepción de aquellos que tienen ingresos altos. Los costos adicionales de entrega e instalación de los sistemas dependen del lugar donde esté ubicado el comprador. Según los cálculos actuales, los gastos generales de explotación serán similares a los del cultivo, pero los costos de infraestructura y capacitación son mucho más bajos.

### **¿Por qué elegir este método si es más costoso que los métodos de diagnóstico existentes?**

Los métodos de diagnóstico utilizados hasta ahora, que dependen del cultivo en medio líquido o sólido, tardan varias semanas para generar una multiplicación bacteriana detectable e información sobre farmacosenibilidad, además de que deben efectuarse en laboratorios especializados (que cuenten con complejos sistemas de bioseguridad) y estar a cargo de personal capacitado en estas técnicas de diagnóstico. Por lo tanto, lo habitual es que estos métodos queden relegados al ámbito nacional (o al laboratorio de referencia), no son apropiadas para el nivel distrital del sistema de salud y exigen una infraestructura demasiado costosa de instalar y mantener. Además, los pacientes se pierden debido al retraso del diagnóstico, lo que propicia la transmisión continua y una mayor morbilidad.

Por el contrario, el método Xpert MTB/RIF brinda un diagnóstico rápido y certero que permite iniciar el tratamiento apropiado de inmediato. Este método fue concebido específicamente para los niveles distritales o subdistritales del sistema de salud.

### **¿Cuándo se incorporará esta tecnología en los países donde es endémica la tuberculosis?**

La OMS, la Iniciativa Mundial de Laboratorio (GLI), FIND y otros socios están adelantando actividades en varios países para fortalecer los sistemas de laboratorio y recoger evidencia con el fin de determinar la mejor manera de incorporar el método Xpert MTB/RIF. La OMS brindará orientación a los programas nacionales de control de la tuberculosis para que incorporen este nuevo método en los algoritmos existentes de diagnóstico y proporcionará un sólido protocolo de referencia para guiar la implementación sistemática durante el año 2011.

### **¿Cuáles son los escollos para esta nueva tecnología? Los hay?**

El equipo necesita una fuente de energía eléctrica estable e ininterrumpida y está conectado a una computadora que analiza los datos, que desde luego debe estar protegida contra robos. En la actualidad, el instrumento debe ser calibrado al menos una vez por año por un técnico capacitado que emplee un equipo especializado de calibración. El dispositivo GeneXpert más vendido (GX4) tiene un rendimiento limitado, pero los sistemas más grandes (o la vinculación de varios dispositivos), que permiten realizar hasta 1000 pruebas por día, implican una mayor inversión.

### **¿Qué participación tiene la OMS en la creación de nuevos métodos de diagnóstico de la tuberculosis?**

La OMS fomenta firmemente la invención de nuevos métodos de diagnóstico y se involucra una vez que se dispone de suficientes datos provenientes de estudios de demostración a gran escala realizados en diferentes entornos geográficos y epidemiológicos.

### **¿Cuándo podrán obtener los países este nuevo método de diagnóstico?**

Se prevé contar con la orientación normativa de la OMS antes de que finalice el año 2010, documento que será difundido rápidamente entre los Estados Miembros, las agencias técnicas y los donantes.

### **¿Qué relación hay entre la OMS, Cepheid y FIND?**

La OMS tiene el mandato de elaborar y difundir orientación normativa acerca de nuevos métodos de diagnóstico de la tuberculosis entre los Estados Miembros. FIND es una entidad sin fines de lucro que forma parte de la alianza Alto a la Tuberculosis. La OMS y la Fundación tienen una relación laboral independiente, de modo que la OMS también evalúa los nuevos métodos creados por otras entidades y empresas. Cepheid es la empresa que creó la tecnología original junto con la Fundación y no tiene ninguna relación directa con la OMS.

### **La OMS ha aprobado varios métodos de diagnóstico nuevos en los últimos tres años. ¿Cómo encaja la nueva tecnología en este contexto?**

Esta nueva tecnología no anula la necesidad de efectuar la microscopia, el cultivo convencional ni las pruebas de sensibilidad a medicamentos, ni otros métodos moleculares como el "line probe assay". Tampoco anula la necesidad de disponer de laboratorios centrales de referencia donde se deben efectuar las pruebas de sensibilidad a otros medicamentos antituberculosos o procesar grandes volúmenes de muestras. Sigue siendo necesario utilizar la microscopia convencional y el cultivo para monitorear la respuesta al tratamiento una vez que los pacientes están tomando los medicamentos antituberculosos. Dado que este nuevo método de diagnóstico tiene un rendimiento bastante bajo y es fácil de usar, probablemente sea más apropiado para los niveles inferiores del sistema de salud (por ejemplo, los niveles distritales o subdistritales). También es esencial que los casos diagnosticados con este nuevo método tengan acceso al tratamiento apropiado, de modo que la incorporación de esta nueva tecnología debe estar vinculada a los servicios de tratamiento.

### **¿Qué tipo de capacitación e infraestructura se necesita para incorporar esta nueva tecnología?**

Solo se necesita una capacitación mínima de los profesionales de salud. Lo que sí se necesitará es una persona que se ocupe únicamente de realizar las pruebas, un ambiente seguro para garantizar que el equipo no se dañe ni sea robado y una fuente de energía eléctrica estable. También será necesario contar con un sistema adecuado de derivación de pacientes y muestras, así como métodos para difundir los resultados con rapidez. Asimismo, será crucial vincular esta nueva tecnología con los programas de control de tuberculosis a fin de hacer el seguimiento de todos los casos de tuberculosis, incluidos aquellos asociados a resistencia a medicamentos.

### **¿Por qué ha tomado tanto tiempo crear nuevos métodos de diagnóstico de la tuberculosis?**

Crear nuevos métodos para diagnosticar la tuberculosis es complejo y excesivamente costoso. Siempre ha constituido un grave problema la falta de inversión en programas de investigación y desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico de la tuberculosis, problema agravado aún más porque no se reconoce la importancia que tiene disponer de servicios de laboratorio en lo que respecta al control de la tuberculosis.

### **¿Qué aporta este nuevo método en relación con el diagnóstico de la tuberculosis, TB/VIH, la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis extremadamente resistente?**

Este nuevo método de diagnóstico permite detectar con rapidez la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina mediante una única prueba. Puesto que tiene mayor sensibilidad que la microscopia convencional y el cultivo en medio sólido, permite diagnosticar la tuberculosis a personas infectadas por el VIH, en quienes la sensibilidad de la microscopia es baja cuando se efectúa como único método diagnóstico. Este sistema también detecta al mismo tiempo la resistencia a la rifampicina, que constituye un indicador fiable del diagnóstico de tuberculosis multirresistente. El cultivo y las pruebas de sensibilidad convencional a los medicamentos antituberculosos de segunda línea siguen siendo necesarios para confirmar o descartar la tuberculosis extremadamente resistente y para verificar la reacción al tratamiento de la tuberculosis multirresistente.

### **¿Recomendará la OMS a los países que dejen de utilizar muestras de esputo y microscopia?**

Según se prevé, la microscopia seguirá desempeñando un papel importante en lo que respecta al diagnóstico de la tuberculosis en muchos entornos y seguirá siendo un método importante para hacer seguimiento al tratamiento, ya que ese no es el propósito de este nuevo método.

### **¿Supone algún peligro para el personal este método o hay alguna precaución que tener en cuenta?**

Las precauciones relativas a la bioseguridad que se exigen durante la realización del método Xpert MTB/RIF son similares a las que hay que tener en cuenta para realizar la baciloscopia directa de esputo, es decir, mínimas.