

Pruebas moleculares rápidas para diagnóstico de tuberculosis, un ascenso en calidad para los programas de tuberculosis: modelo chileno*

CARLOS PEÑA M.¹, FABIOLA ARIAS M.^{2a}, MARY HATTON H.³

Rapid molecular tests for tuberculosis diagnosis, an improvement in quality for tuberculosis programs. Chilean model

Active screening for forms of tuberculosis (TB) that transmit disease in the community is a strategy that reduces the gaps in undiagnosed cases and contributes to the goal of eliminating this disease. To optimize the performance of case location, a search should be carried out aimed at people with respiratory symptoms, who belong to vulnerable groups (home contacts, in people deprived of liberty or living with HIV, older adults, diabetics, immigrants from countries with a prevalence of TB, indigenous peoples, homeless people and alcohol and drug users). In these symptomatic groups called "Presumptive TB Cases" (PTC) the use of rapid molecular tests (RMT) in sputum and chest x-ray are more efficient than the use of traditional sputum smear because they are more sensitive methods. Chile maintains a stable rate of TB ranging from 10 to 15 per 100.000 inhabitants and has incorporated the use of RMT into an automated enzyme-linked immunoassay (ELISA) amplification of a specific of Mycobacterium tuberculosis nucleic acid sequence. Since 2019 the use of RMT has been increasing until 95% of diagnosed of confirmed pulmonary TB are established by this technology by 2023. Additionally, it was possible to know the susceptibility of the strains to Rifampicin, the main drug for the treatment of TB.

Key words: Tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis; Prevalence; enzyme-linked immunosorbent assay; Nucleic Acid; Technology.

Resumen

La pesquisa activa de las formas de tuberculosis (TBC) que transmiten la enfermedad en la comunidad es una estrategia que permite reducir las brechas de casos no diagnosticados y contribuyen al objetivo de la eliminación de esta enfermedad. Para optimizar el rendimiento de la localización de casos se debe realizar una búsqueda dirigida a las personas sintomáticas respiratorias que pertenecen a grupos vulnerables (contactos domiciliarios, personas privadas de libertad o viviendo con el VIH, adultos mayores, diabéticos, inmigrantes desde países de alta prevalencia de TBC, pueblos originarios, personas en situación de calle y consumidores de alcohol y drogas). En estos grupos sintomáticos denominados "Casos Presuntivos de TBC" (CPT) el uso de pruebas moleculares rápidas (PMR) en expectoración y radiografía de tórax son más rendidores que el uso de la tradicional baciloscopia de expectoración por ser métodos más sensibles. Chile mantiene una tasa estable de TBC que oscila entre 10 a 15 x 100.000 habitantes y ha incorporado el uso de pruebas moleculares rápidas (PMR) en una plataforma automatizada de amplificación mediante Enzimoimmuno ensayo

* Artículo basado en presentación efectuada en el 17° Congreso de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), 10-13 de julio de 2024, Santiago de Chile.

¹ Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Servicio Salud Metropolitano Central de Chile.

² Laboratorio de Micobacterias, Instituto de Salud Pública de Chile.

³ Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Ministerio de Salud de Chile.

^a Tecnólogo-Médico.

(ELISA) de una secuencia específica de ácidos nucleicos de *Mycobacterium tuberculosis*. Desde el año 2019 el uso de PMR se ha ido incrementando hasta llegar en el año 2023 a lograr que el 95% de los casos diagnosticados de TBC pulmonar confirmada se establezca mediante esta tecnología. Adicionalmente se pudo conocer la susceptibilidad de las cepas a la Rifampicina, principal fármaco del tratamiento de la TBC.

Palabras clave: Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas; Ácido Nucleico; Tecnología.

Diagnóstico de Tuberculosis mediante Tamizaje tradicional

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su plan de lucha contra la tuberculosis (TBC) ha propuesto metas en relación a la reducción de la prevalencia anual de la enfermedad, el número de muertes anuales y la reducción de los costos catastróficos de la familia generados por la enfermedad. Así a partir del año 2015 y cada 5 años hay una meta específica para la incidencia de la TBC que finalmente para el año 2035 permita alcanzar una tasa de incidencia de TBC del 50% de la reportada el año 2015¹. Desafortunadamente con la pandemia de Covid-19, que comprometió la búsqueda de casos de TBC, estas metas no se alcanzarán (al año 2023 el cumplimiento era de una reducción de la tasa respecto al año 2015 de solo 8,3% y la meta al año 2020 era una reducción del 20% y para el año 2025 de 50%) por lo que se deberá buscar las formas de acelerar el progreso hacia la erradicación de la TBC. En el año 2022 se estimaba encontrar 10,6 millones de casos de TBC a nivel mundial y sin embargo se reportaron 7,5 millones, lo que indica una brecha de diagnóstico del 29%². Nuevos informes del año 2023 muestran que esta brecha es de 25%³, es decir existen muchos casos no diagnosticados. Muchos factores existen para la búsqueda de casos sea limitada: existen problemas de acceso a los servicios de salud, problemas de oportunidad debido a consultas tardías y tamizajes diagnósticos tardíos, muestras de expectoración de mala calidad, métodos diagnósticos poco sensibles, desinformación y muchos otros factores. La búsqueda de casos de TBC tradicional se basa sobre personas denominadas “sintomáticos respiratorios”, es decir con tos y/o expectoración por 15 días o más que consultan en los establecimientos de salud. El instrumento diagnóstico es la baciloscopía (BK) que extendida en toda la red de salud es muy accesible; sin embargo, es de baja sensibilidad (40-70%)⁴. En Chile durante el año 2018, teniendo el país una tasa de TBC de 15,7 x 100.000 habitantes, se realizaron 364.274 BK de las cuales 0,9% resultaron positivas, es decir, se

realizaron 206 exámenes para encontrar un caso de TBC. En ese momento la BK era responsable del 67% de los casos pulmonares con confirmación bacteriológica⁵.

Nueva estrategia de pesquisa de TBC

Las nuevas recomendaciones de la OMS se dirigen hacia la búsqueda de TBC en poblaciones no consultantes en las cuales la enfermedad es más prevalente. En esta condición se encuentran las personas con *bajo acceso a los sistemas de salud* (comunidades pobres, migrantes y refugiados procedentes de países con tasas de TBC >100 x 100.000 habitantes) y los *grupos vulnerables* que son grupos poblacionales que por razones de carácter biológico, socioeconómico o una combinación de éstos, tienen más riesgo de desarrollar TBC que la población general: personas viviendo con VIH, personas privadas de libertad, personas en situación de calle, personas con dependencia de alcohol y/o drogas, diabéticos con mal control, personas expuestas a sílice, personas con lesiones residuales sugerentes de TBC inactiva que no han sido tratadas, pueblos indígenas, inmunosupresión por fármacos y personal de salud.

Sobre estas poblaciones se puede establecer un tamizaje en adultos mayores de 15 años basado en: presencia de síntomas generales (sudoración nocturna o fiebre, anorexia y baja de peso, tos persistente, hemoptisis), Radiografía de tórax idealmente asistida por computador, Pruebas moleculares rápidas (PMR) y en personas con VIH mediante la proteína C reactiva (valores sobre 5 mg/L) y Lipoarabinomano en orina (LF-LAM)⁶.

Las PMR están siendo recomendadas actualmente como método de diagnóstico inicial de TBC ya que permiten acortar el tiempo de inicio de terapia, son costo-eficaces, en muestras de expectoración tienen buena sensibilidad para diagnosticar TBC (98,2%) y determinar susceptibilidad a fármacos como Rifampicina (98%) y son un excelente complemento aportando especificidad a la radiografía de tórax que es muy sensible, pero

poco específica. Su aplicación en menores de 5 años, personas con VIH y otros grupos vulnerables reportan gran beneficio. La OMS⁷ espera que con el uso de las PMR se pueda lograr los siguientes avances en el control de la TBC:

1. Mejorar el acceso a PMR como prueba inicial para todos los casos presuntivos de TBC (CPT) como se denominan los adultos sintomáticos respiratorios pertenecientes a grupos vulnerables o que además tienen manifestaciones clínicas de mayor valor predictivo de TBC como fiebre, baja de peso, sudoración nocturna o hemoptisis.
2. Aumentar la detección de casos de TBC confirmados bacteriológicamente
3. Mantener un sistema de fármaco-vigilancia de la resistencia a fármacos de primera línea
4. Acortar el tiempo de diagnóstico lo que reducirá la letalidad (diagnóstico oportuno y casos menos avanzados de la enfermedad) y reduce el tiempo de exposición al resto de la comunidad.

Búsqueda de TBC mediante pruebas moleculares rápidas en Chile

En el año 2019 se realizaron en el país 20.176 PMR para diagnóstico de TBC⁸. Producto de la pandemia de Covid-19, el año 2020 se registra la tasa más baja de TBC del quinquenio 2015-2020, llegando a 12,4 x 100.000 habitantes⁹, debido a una reducción de la pesquisa, logrando

realizar 25.429 PMR, luego el año 2021 se efectuaron 60.067 PMR¹⁰ y el año 2022 se hicieron 93.092¹¹. Posteriormente la incidencia de TBC ha incrementado progresivamente llegando a 15,8 x 100.000 habitantes el año 2023, generando la realización de 103.348 PMR de diagnóstico¹² (Figura 1).

El Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET) de Chile en su norma actualizada del año 2022 ha incorporado la búsqueda de casos de TBC en CPT y en casos de sospecha de TBC (personas con tos de cualquier duración que tienen fiebre, sudoración nocturna, baja de peso y/o dificultad respiratoria, o que presenten una radiografía de tórax con alteraciones o que cursen con procesos clínicos como neumonía con deficiente respuesta a terapia antimicrobiana convencional). La pesquisa tiene ahora como instrumento de diagnóstico inicial una PMR en todas las situaciones descritas (CPT y sospecha de TBC). Sin embargo, es posible solicitar además un cultivo líquido en contactos, muestras extrapulmonares, menores de 15 años, personas viviendo con VIH, sospecha de proceso clínico originado por micobacterias no tuberculosa (Figura 2).

Mediante las PMR se pretende mejorar la calidad del diagnóstico por lo que el monitoreo de proceso de pesquisa de TBC con PMR incluye indicadores de rendimiento con una meta de alcanzar al menos el 90% de los diagnósticos de TBC pulmonar con confirmación bacteriológica a través de estas tecnologías diagnósticas. Es ne-

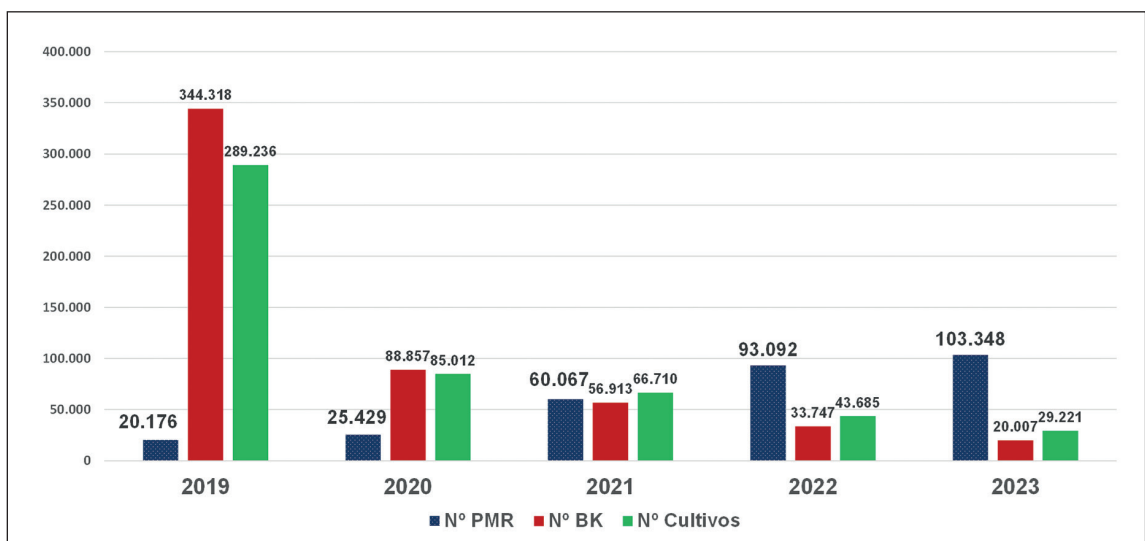


Figura 1. Diagnóstico bacteriológico de la Tuberculosis. Chile 2019-2023. En el eje vertical se indica el número de exámenes realizados. N°: número; PMR: pruebas moleculares rápidas; BK: baciloscopías; Cultivos: cultivos para *M. tuberculosis*.

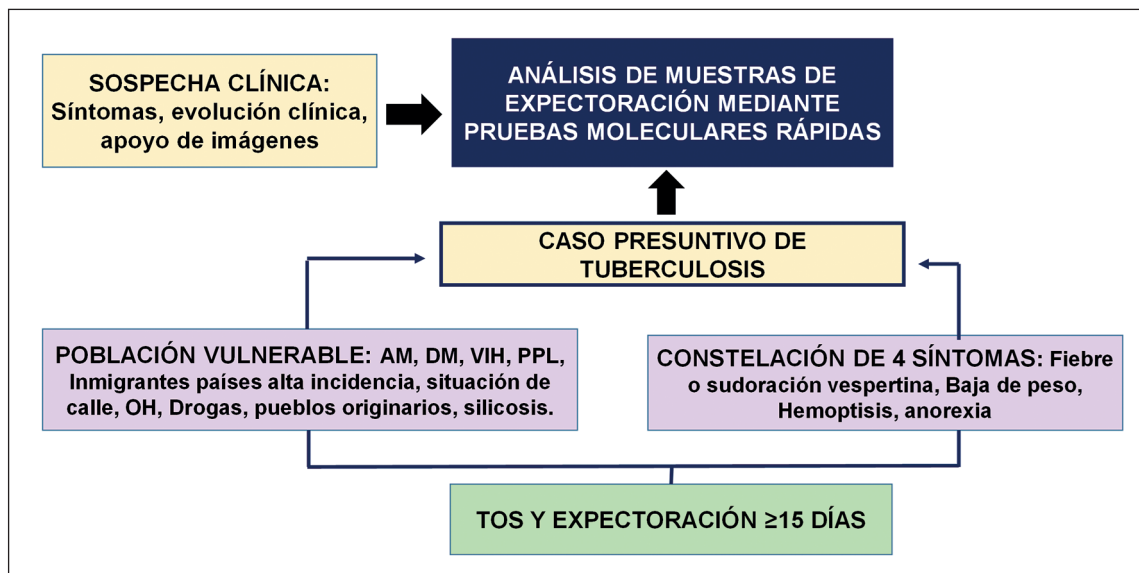


Figura 2. Algoritmo para detección de tuberculosis pulmonar basado en pruebas moleculares rápidas. AM: adultos mayores; DM: Diabetes mellitus; VIH: virus inmunodeficiencia humana; PPL: personas privadas de libertad; OH: alcoholismo.

cesario determinar periódicamente el crecimiento del uso de PMR utilizando un indicador que permite conocer la mejora progresiva de pesquisa teniendo como meta un incremento de al menos 5% anual en la pesquisa bacteriológica de CPT mediante PMR¹³. La prueba molecular disponible y más utilizada en el país es una plataforma automatizada de amplificación de ácidos nucleicos conocida como *GeneXpert MTB/RIF* que tiene una sensibilidad diagnóstica de TBC en expectoración de 98,2 % (límite de detección de 16 UFC/ml) y especificidad de 99,2% y además tiene una sensibilidad diagnóstica para detección de mutación del gen *RpoB* (resistencia a Rifampicina) de 98% y especificidad de 99%¹⁴. Todos los servicios de salud del país disponen del equipamiento para realizar las PMR y desde el año 2018 la cobertura de PMR para diagnóstico de TBC de todas las formas clínicas se ha incrementado desde 8 a 80% en el año 2023¹⁵. Además, se está comenzando a utilizar las PMR en muestras que no son respiratorias. (Figura 3).

La positividad promedio de las PMR realizadas ese año alcanza al 2,7%, con un rango según servicio de salud que oscila entre 0,1 y 6,7%. Las regiones del Norte del país tienen una mayor incidencia de TBC y una positividad de 4,4% mientras que en la región Central Metropolitana también con áreas de alta incidencia, la positividad es similar (4%). Respecto al uso de PMR en TBC pulmonar observamos que la cobertura de PMR es de 92% y como resultados

de esto se ha obtenido que el 95,2% de las TBC pulmonares con confirmación bacteriológica se pudieron diagnosticar a través de estas pruebas y sólo 3,2% a través de la BK y 1,6% mediante cultivos (Figura 4).

Junto con el uso de las PMR, cuyo proceso de ejecución es bastante corto (menos de 2 horas), la OMS recomienda que al menos el 80% de los resultados sean conocidos en no más allá de 48 horas. Nuestros resultados indican que el 99% de los laboratorios nacionales informa los resultados antes de 48 horas¹⁵.

En relación al aporte de las PMR al diagnóstico de cepas resistentes el año 2023 en los 103.348 exámenes realizados con cartuchos de *GeneXpert MTB/RIF* ultra y 1.344 cartuchos de *GeneXpert XDR* (cartucho utilizado solo para casos de TBC pulmonar detectados previamente por *GeneXpert MTB/RIF* ultra con el fin de ampliar la susceptibilidad a isoniazida, fluorquinolonas inyectables y etionamida) observamos que el 89% de los exámenes detectaron cepas sensibles, 2% multidrogoresistencia, 6% resistencia a isoniazida, 1% a fluorquinolonas y 5% la sensibilidad de la cepa fue indeterminada.

La aparición de trazas se registró en el 0,4% de las PMR y se consideró con valor diagnóstico en TBC extrapulmonar (muestras no respiratorias), en personas con VIH y en población infantil. Estas trazas por corresponder a fragmentos de la secuencia de ácidos nucleicos no pueden informar la susceptibilidad a fármacos.

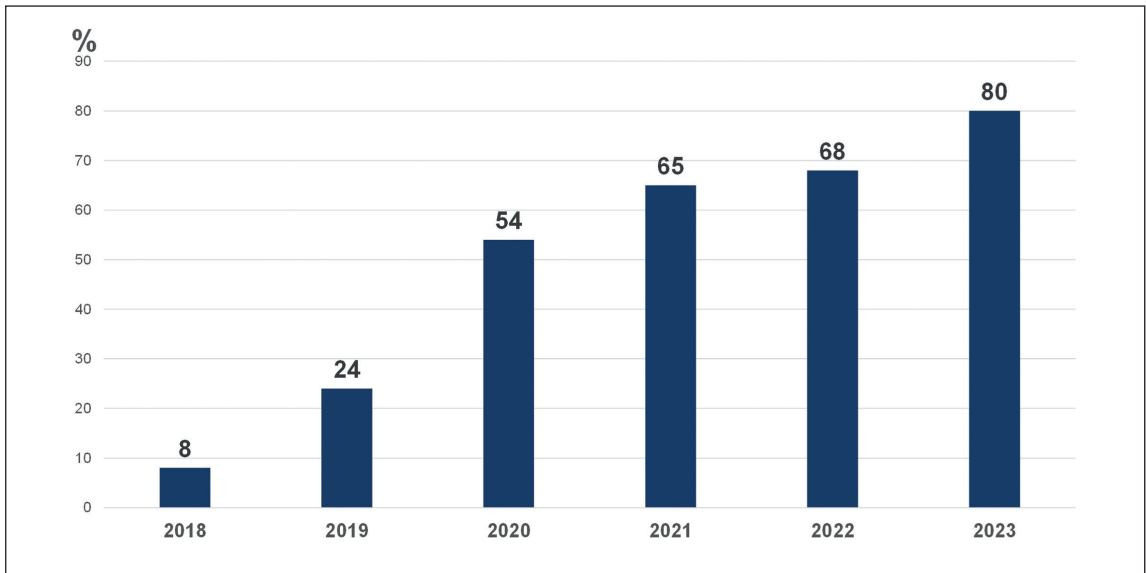


Figura 3. Porcentaje de (%) de casos de tuberculosis de todas las localizaciones con pruebas moleculares rápidas de diagnóstico en Chile desde 2018 hasta 2023.

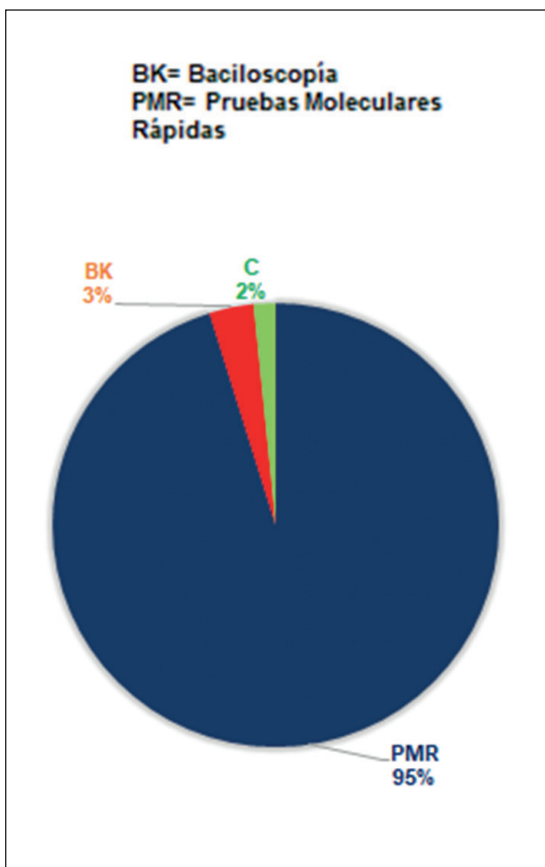


Figura 4. Métodos de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente en Chile en el año 2023. BK: baciloscopia; C: cultivos de *M. tuberculosis*; PMR: pruebas moleculares rápidas.

Conclusiones

Con la experiencia acumulada en 5 años de aplicación continua, progresiva y extendida a nivel nacional de las PMR para el diagnóstico inicial de TBC podemos distinguir muchas ventajas para el PROCET entre las cuales destacamos:

1. El diagnóstico inicial de la TBC pulmonar en tamizaje de salud pública se está mayoritariamente efectuando mediante PMR las que han prácticamente sustituido a la BK como instrumento de pesquisa, quedando esta última para los controles mensuales del tratamiento de los casos pulmonares bacteriológicamente demostrados y para el estudio de sospecha de cuadros clínicos originados por micobacterias no tuberculosas.
2. La búsqueda actual de TBC pulmonar focalizando la pesquisa en casos presuntivos de TBC (CPT) es una excelente combinación para mejorar el rendimiento de las PMR.
3. Mediante las PMR se están diagnosticando casos muy precoces de TBC pulmonar (casos con trazas y niveles bajos de detección).
4. Las PMR han mostrado ser útiles en formas paucibacilares como los casos extra-pulmonares, las formas clínicas de niños y de inmunodeprimidos.
5. La calidad diagnóstica de la TBC ha mejorado respecto al uso de BK ya que podemos excluir micobacterias no tuberculosas que se tiñen en la BK pero no amplifican en las PMR y la

proporción de casos sin confirmación se ha ido reduciendo, por ejemplo en TBC pleural, ósea, ganglionar y meníngea en los que la BK resultaba frecuentemente negativa. Cada vez más se difunde su uso en procedimientos invasivos con muestras de tejidos y en líquidos y secreciones corporales diversas.

6. El uso de PMR resulta ser más costo-efectivo ya que se requieren menos exámenes y se encuentran más casos de TBC, En el año 2018 se requería realizar más de 200 BK para encontrar un caso de TBC pulmonar, mientras que actualmente solo se requieren entre 37 a 45 PMR para encontrar un caso de TBC pulmonar.
7. Las PMR permiten conocer la susceptibilidad inicial a fármacos del esquema primario al momento mismo del diagnóstico y así seleccionar la terapia apropiada.

Agradecimientos

Los autores quieren reconocer a los esforzados equipos técnicos de TBC de Chile su constante compromiso con la salud pública demostrado en los adelantos que este artículo comunica al medio biomédico.

Referencias bibliográficas

1. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Aplicación de la estrategia fin de la TB: aspectos esenciales [Implementing the end TB strategy: the essentials]. Ginebra; 2016. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
4. DORRONSORO I, TORROBA L. Microbiología de la tuberculosis. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2007 [citado 2024 Nov 10]; 30(Suppl 2): 67-85. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400006&lng=es.
5. MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Informe de Situación Epidemiológica y Operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2018 División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Enfermedades Transmisibles Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis.
6. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
7. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Norma de la OMS. Acceso universal a las pruebas de diagnóstico rápido de la tuberculosis. Washington, D.C.: OPS; 2023. <https://doi.org/10.37774/9789275327784>.
8. MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Informe de Situación Epidemiológica y Operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2019 División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Enfermedades Transmisibles Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis.
9. MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Informe de Situación Epidemiológica y Operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2020 División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Enfermedades Transmisibles Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis.
10. MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Informe de Situación Epidemiológica y Operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2021 División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Enfermedades Transmisibles Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis.
11. MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Informe de Situación Epidemiológica y Operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2022 División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Enfermedades Transmisibles Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis.
12. MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Informe de Situación Epidemiológica y Operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2023 División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Enfermedades Transmisibles Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis.
13. MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Norma técnica para el control y la eliminación de la tuberculosis. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Actualización 2022 Resolución Exenta N°60 del Ministerio de Salud de Chile, 14 de enero de 2022. Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades.
14. LAWN SD, NICOL MP. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiology*. 2011; 6 (9):1067-82. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.84>
15. ARIAS F. Acciones bacteriológicas RNL de Tuberculosis Chile. Seminario Nacional Evaluación PROCET. Santiago, 18 abril 2024.

Correspondencia a:

Dr. Carlos Peña Mantinetti
Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis, PROCET,
Servicio Salud Metropolitano Central de Chile
Email: carpemanti@hotmail.com