



**Hoja de ruta para incorporar el Xpert MTB/RIF
como método de diagnóstico rápido de la
tuberculosis y la tuberculosis multirresistente**

6 de diciembre del 2010



HOJA DE RUTA PARA INCORPORAR EL Xpert MTB/RIF COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE LA TUBERCULOSIS Y LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

Acerca de la necesidad de nuevos métodos de diagnóstico y el nuevo método

- En ámbito del control de la tuberculosis, constituyen prioridades mundiales una mejor detección y más temprana de los casos de tuberculosis —incluidos aquellos que son baciloscopia negativa, que a menudo están asociados a la coinfección por el VIH— y la mejora de la capacidad para diagnosticar la tuberculosis multirresistente. Los métodos convencionales de laboratorio son lentos y engorrosos, por lo que las iniciativas actuales de investigación y desarrollo en esta materia se centran en métodos nuevos que propicien la detección rápida.
- Con financiamiento de los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. y la Fundación Bill y Melinda Gates, la Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores (FIND) se ha asociado con la empresa Cepheid, Inc. (Sunnyvale, California, EE.UU.) y la Universidad de Medicina y Odontología de Nueva Jersey (UMDNJ, Newark, NJ, EE.UU.) con el fin de crear un método automatizado de diagnóstico específico de tuberculosis mediante la amplificación del ácido nucleico en un cartucho (Xpert MTB/RIF) basado en la plataforma multi-enfermedades de GeneXpert, actualmente único en su simplificación de prueba molecular dado que ha logrado integrar y automatizar en su totalidad los pasos de preparación, amplificación y detección requeridos para reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para un amplio espectro de enfermedades.
- El Xpert MTB/RIF detecta el *M. tuberculosis* así como mutaciones que confieren resistencia a la rifampicina directamente a partir del esputo mediante un proceso que brinda resultados en 100 minutos.

Acerca de la base de evidencia

- Mediante el proceso GRADE, la OMS examinó los datos provenientes de los trabajos científicos publicados, los estudios multicéntricos de validación y demostración en laboratorios coordinados por FIND y los datos inéditos de estudios monocéntricos generados por investigadores (véanse las referencias bibliográficas y la bibliografía científica citada al final de este documento).
- Los resultados de los **estudios analíticos** demostraron que el Xpert MTB/RIF tiene sensibilidad analítica de cinco copias de genoma de ADN purificado y 131 UFC/ml de *M. tuberculosis* agregadas al esputo. Las balizas moleculares que detectan el gen *rpoB* abarcan todas las mutaciones encontradas en >99,5 % de todas las cepas resistentes a la rifampicina. No se observa ninguna reactividad cruzada con las micobacterias no tuberculosas y se detectaron correctamente tanto la tuberculosis como la resistencia a la rifampicina en presencia de ADN no tuberculoso o de cepas sensibles y resistentes mezcladas. Se demostró que el reactivo agregado al esputo en una proporción de 2:1 logró eliminar > 6 log₁₀ de UFC/ml de *M. tuberculosis* tras 15 minutos de exposición y tornó negativas > 97 % de las muestras que habían arrojado una baciloscopia positiva con el medio de cultivo Lowenstein-Jensen. El procedimiento de inoculación y el de las muestras con el método Xpert no generaron aerosoles infecciosos detectables.
- Los resultados obtenidos mediante **estudios clínicos comparativos de validación**, en los que participaron 1 730 personas con diagnóstico presuntivo de tuberculosis o tuberculosis multirresistente que fueron incorporadas en cuatro cohortes en entornos bien diversos, demostraron que una única prueba directa con Xpert MTB/RIF logró detectar 92,2 % de los casos de cultivo positivo. La sensibilidad de la única prueba con Xpert MTB/RIF efectuado a los pacientes que tenían una baciloscopia negativa o un cultivo positivo fue de 72,5 % y aumentó a 90,2 % cuando se analizaron tres muestras. La especificidad del Xpert MTB/RIF fue de 99 %. Además, este permitió detectar la resistencia a la rifampicina con una sensibilidad de 99,1 % y descartarla con un especificidad de 100%.
- Los resultados de los **estudios de demostración**, en los que participaron 6 673 personas que fueron incorporadas en seis cohortes en entornos bien diferentes, confirmaron lo siguiente:

- Se conservó la *exactitud de la prueba*, dado que una única prueba con Xpert MTB/RIF efectuada directamente con esputo logró detectar 99 % de los casos que habían tenido una baciloscopia positiva y 80 % de aquellos con baciloscopia negativa. La sensibilidad general de una única prueba con Xpert MTB/RIF directo en los casos de cultivo positivo fue de 91 %; en comparación, la sensibilidad de una baciloscopia directa fue de 59,5 %. La coinfección por el VIH disminuyó sustancialmente la sensibilidad de la microscopia (a 47 %), pero no tuvo una influencia significativa en la eficacia del Xpert MTB/RIF. La detección de la resistencia a la rifampicina registró una sensibilidad de 95,1 % y una especificidad de 98,4 %.
- *El tiempo promedio transcurrido hasta la detección* fue de < 1 día con el Xpert MTB/RIF, 1 día con la microscopia, 17 días con el cultivo en medio líquido y > 30 días con el cultivo en medio sólido. La detección de resistencia a la rifampicina tomó < 1 día con el Xpert MTB/RIF y un promedio de 75 días con la prueba de sensibilidad a medicamentos fenotípica. Cuando no se utilizaron los resultados del Xpert MTB/RIF para iniciar el tratamiento, los pacientes con baciloscopia negativa comenzaron el tratamiento después de 58 días en promedio, mientras que los que lo utilizaron, comenzaron tratamiento después de 4 días en promedio.
- *Los aspectos operativos* evaluados confirman la solidez del Xpert MTB/RIF en diversas condiciones de temperatura y humedad, la necesidad de capacitación mínima para los miembros del personal y el alto grado de satisfacción de los usuarios. El almacenamiento de los cartuchos en entornos de gran volumen fue motivo de preocupación dada la falta de espacio suficiente. Se generó una cantidad considerablemente mayor de desechos que cuando se utiliza la microscopia. El Xpert MTB/RIF depende de una fuente de energía eléctrica ininterrumpida y estable y exige una validación anual, condiciones que pueden ser problemáticas en entornos rurales.
- **Los resultados de 12 estudios de evaluación monocéntricos** con diseño y poblaciones de estudio diferentes reportaron sensibilidad para detección de la tuberculosis entre 70 % y 100 % en pacientes con cultivo positivo y en alrededor de 60 % en los que tenían una baciloscopia negativa. La especificidad varió entre 91 % y 100 %. La sensibilidad bruta agrupada de la detección de tuberculosis fue de 92,5 % y la especificidad bruta agrupada fue de 98 %. La sensibilidad y especificidad promedio para rifampicina rondaron 98 % y 99 %, respectivamente.

Acerca del Grupo de Expertos de la OMS y de las recomendaciones del Grupo Asesor Técnico y Estratégico sobre Tuberculosis (STAG-TB)

- El proceso de síntesis de la evidencia emprendido en la OMS confirmó que ésta es sólida para respaldar el uso generalizado del Xpert MTB/RIF para detectar la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina. Por consiguiente, el **Grupo de Expertos**, tras la reunión celebrada el 1 de septiembre del 2010, recomendó que:
 - Debe usarse el Xpert MTB/RIF *como primera prueba diagnóstica* a las personas con sospecha de tuberculosis multirresistente o tuberculosis asociada al VIH (recomendación fuerte);
 - Puede utilizarse el Xpert MTB/RIF como prueba de seguimiento de la microscopia en los entornos donde la multirresistencia y/o el VIH es de menor preocupación, especialmente en muestras con baciloscopia negativa (recomendación condicional, que reconoce implicaciones de recursos importantes).
- El Xpert MTB/RIF es apropiado para los niveles distritales y subdistritales, fuera de los entornos convencionales de laboratorio, a diferencia del cultivo y la prueba de sensibilidad a medicamentos convencionales que solo son apropiados a nivel nacional o regional en los laboratorios de referencia.
- La tecnología del Xpert MTB/RIF no elimina la necesidad de efectuar baciloscopia, cultivo y pruebas de sensibilidad a medicamentos convencionales, que son necesarios para hacer seguimiento al tratamiento y detectar farmacoresistencia a medicamentos distintos de la rifampicina.
- Para lograr una implementación apropiada del Xpert MTB/RIF, deben estar dadas varias condiciones operativas: un suministro eléctrico estable, seguridad contra robos, personal capacitado, espacio suficiente

de almacenamiento, calibración anual del instrumento a cargo de un técnico especializado y precauciones de bioseguridad similares a las necesarias para la microscopia directa de esputo.

- Una consideración esencial es la necesidad de acceso rápido al tratamiento y cuidado de todos los pacientes con tuberculosis y tuberculosis multirresistente que serán detectados con rapidez tras la implementación del Xpert MTB/RIF en algoritmos de diagnóstico y de tamizaje.

El **Grupo Asesor Técnico y Estratégico sobre Tuberculosis (STAG-TB)** que se reunió entre el 27 y el 29 de septiembre del 2010 avaló las recomendaciones del Grupo de Expertos y el borrador de guía normativa de la OMS y recomendó la implementación del Xpert MTB/RIF se hiciera de manera escalonada teniendo en cuenta el contexto de los planes estratégicos nacionales de control de tuberculosis y tuberculosis multirresistente. En consecuencia, el STAG-TB recomendó que la OMS:

- Elabore una **hoja de ruta** mundial para lograr la rápida incorporación del Xpert MTB/RIF de una manera sistemática y escalonada, incluyendo mecanismos para monitorear y evaluar su implementación, con un plan claro para documentar el impacto en la detección de casos, la expansión de la respuesta a la farmacorresistencia y el costo-efectividad.
- Realice una **reunión consultiva mundial** acerca de las consideraciones de implementación y expansión del Xpert MTB/RIF en condiciones rutinarias de programa (incluyendo algoritmos de diagnóstico, aspectos logísticos, adquisición y distribución, garantía de la calidad, eliminación de desechos, costo-efectividad y estrategias de fijación de precios) para poner el nuevo método de diagnóstico al alcance de los Estados Miembros de inmediato.
- Ayude a los países brindándoles apoyo técnico y planificar la incorporación del Xpert MTB/RIF en algoritmos de diagnóstico modificados.

Acerca de los países elegibles, precios y volúmenes

- FIND ha aprovechado su inversión en el desarrollo del Xpert MTB/RIF negociando con Cepheid un convenio de descuento en el precio basado en el volumen de compra. Este convenio fija el precio y define el mercado en el que es aplicable: *el sector público de 116 países de alta carga de tuberculosis y todos los países de ingreso bajo y medio*; es decir, exceptúa a los países con economías desarrolladas.¹

¹Países no incluidos: Japón, Nueva Zelandia, Australia, Canadá, Estados Miembros de la Unión Europea (a excepción de Polonia y Malta), Noruega, Singapur, Suiza y los Estados Unidos de América.

| | | | |
|----------------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| Afghanistán | Costa Rica | Líbano | Filipinas |
| Albania | Croacia | Lesotho | Polonia |
| Algeria | Djibouti | Liberia | Rumania |
| Angola | República Dominicana | Libia | Federación de Rusia |
| Argentina | Timor Oriental | Lituania | Rwanda |
| Armenia | Ecuador | Macedonia | Senegal |
| Azerbaiyán | Egipto | Madagascar | Serbia |
| Bangladesh | Estonia | Malawi | Seychelles |
| Belarús | Etiopía | Malasia | Sierra Leona |
| Belice | Gabón | Mali | Somalia |
| Benin | Gambia | Mauritania | Sudáfrica |
| Bhután | Georgia | Mauricio | Sri Lanka |
| Bolivia | Ghana | México | Swazilandia |
| Bosnia y Herzegovina | Guatemala | Moldova | Tayikistán |
| Botswana | Guinea | Mongolia | Tanzanía |
| Brasil | Guinea-Bissau | Montenegro | Tailandia |
| Bulgaria | Haití | Marruecos | Togo |
| Burkina Faso | Honduras | Mozambique | Túnez |
| Burundi | India | Myanmar {Burma} | Turkmenistán |
| Cabo Verde | Indonesia | Namibia | Uganda |
| Camboya | Iraq | Nepal | Ucrania |
| Camerún | Israel | Nicaragua | Uruguay |
| Rep. Centroafricana | Costa de Marfil | Níger | Uzbekistán |
| Chad | Jordania | Nigeria | Venezuela |
| Chile | Kazajstán | Pakistán | Viet Nam |
| China | Kenya | Panamá | Yemen |
| Colombia | Kirguistán | Papua Nueva Guinea | Zambia |
| Comoras | Laos | Paraguay | Zimbabwe |
| Congo (Brazza.) | Letonia | Perú | |
| Congo {Rep. Democr.} | | | |

- Se entiende por **sector público** de los países elegibles:
 - El Estado o las Instituciones financiadas por el Estado, como el Ministerio de Salud, los hospitales que dependen de éste, las fuerzas armadas y los servicios penitenciarios de esos países;
 - Las ONG reconocidas por el Ministerio de Salud y las organizaciones locales relacionadas con el sistema de las Naciones Unidas que trabajan en esos países, por ejemplo la Organización Internacional para las Migraciones (OIM) y el UNICEF;
 - Las organizaciones sin fines de lucro como Médicos sin Fronteras, Save-the-Children, OXFAM y el Comité Internacional de la Cruz Roja (CICR);
 - Los mecanismos de financiamiento como el Servicio Farmacéutico Mundial (GDF), el Mecanismo Mundial de Compra de Medicamentos (UNITAID), el Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos de América para el Alivio del Sida (PEPFAR), la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (AID), el Fondo Mundial, entre otros; y los organismos extranjeros que están brindando asistencia para la implementación local, como los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (La Unión);

- Las organizaciones privadas sin fines de lucro que estén reconocidas por el Ministerio de Salud y cuya misión sea acorde a los principios humanitarios tales como las instituciones privadas de beneficencia y/o los hospitales y clínicas privadas sin fines de lucro.
- El precio del reactivo (es decir el cartucho) y el equipo (es decir el dispositivo GeneXpert) conforme a este convenio ya lleva incluido un descuento de 75 % en relación con el precio del mercado (instrumento: €40 000 - 45 000 (US\$ 55 000 - 62 000); cartucho: € 40 - 60 (US\$ 55 - 82, según el país, hasta US\$ 120 por cartucho).
- El sector público de los países elegibles puede adquirir los cartuchos al costo inicial de US\$ 16,84 comunicándose directamente con Cepheid en la dirección a continuación, mencionando el precio preferente acordado con FIND.

Cepheid SAS, Toulouse, Francia

Cepheid SAS, Vira Solelh, 81470 Maurens-Scopont, Francia
Teléfono +33 563 825 310 - fax +33 563 825 301
Correo electrónico: hbdc@cepheidsas.com

- Los futuros descuentos se calculan a partir del volumen de compra mundial que está previsto (es decir, el sector público de los países elegibles se beneficiarán de los descuentos como resultado de las ventas mundiales incluyendo aquellas en países de ingresos altos):
 - Una vez que las ventas mundiales alcancen un total acumulado de 1 700 000 cartuchos, el costo por cartucho bajará a US\$ 14,00 y la OMS notificará a los países de inmediato;
 - Cuando se alcance la meta mundial de venta de 3 700 000 cartuchos, el costo por cartucho se reducirá a US\$ 10.72 y la OMS notificará a los países de inmediato.

Proyección de los descuentos por volumen de compra

Relación entre el volumen de compra y los precios acordados por FIND

| Costo previsto por prueba para los mercados de FIND | | | | |
|--|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Precio del estudio de demostración de FIND | Precio acordado por FIND | Precio acordado por FIND | Precio acordado por FIND |
| Volumen de compra mundial (en cartuchos) | > 150 000 | > 600 000 | > 1 700 000 | > 3 700 000 |
| Año estimado | Actualidad | 2011 | 2012 | 2014 |
| Precio (FOB) | US\$ 18,40 | US\$ 16,86 | US\$ 14,00 | US\$ 10,72 |
| Porcentaje de descuento promedio respecto del costo para la UE* | 72 % | 75 % | 79 % | 84 % |

* Costo promedio por cartucho en la UE: € 50.

El precio del reactivo (cartucho) y el equipo (dispositivo GeneXpert) se determina a partir del costo de fabricación más un porcentaje acordado, según está establecido en el *Convenio de Desarrollo* y está expresado en FOB (Free-on-Board), más un margen pequeño para cubrir el servicio local y apoyo (que puede obviarse, dependiendo del país y modelo adquirido) más todas las regalías aplicables al reactivo o los elementos que componen el instrumento. Las regalías dependen del país y comprenden entre 1 % a 9 % en el caso de los reactivos y aproximadamente 20 % en el de los instrumentos. Después de los años 2011/2012, ya no se pagarán regalías por el instrumento, aunque la fecha precisa en que cesa la obligación de pagarlas depende del país: a medida que caduquen las patentes, también bajarán los precios. Este mismo proceso es válido para los reactivos: cuando caducan las patentes en el país, también lo hace la obligación de pagar regalías.

Precio del equipo

Precio del equipo acordado por FIND

| Precio del instrumento para los países elegibles | | |
|---|--|--|
| | GeneXpert de 4 módulos con computador fijo | GeneXpert de 4 módulos con computador portátil |
| Precio (FOB) | US\$ 17 000 | US\$ 17 500 |
| | > 60% de descuento en relación con el precio para la UE y los EE.UU. | |

Costos del mantenimiento preventivo y correctivo, incluida la calibración

Al igual que todos los sistemas compuestos por instrumentos, el equipo GeneXpert cuenta con una garantía de funcionamiento y reemplazo de partes que tiene una vigencia de 12 meses; además, hay una línea de consulta que está disponible las 24 horas del día y un correo electrónico al que dirigirse para solicitar ayuda. Tanto Cepheid como FIND han previsto diferentes escenarios para la prestación de servicios de garantía posventa, mantenimiento preventivo y de apoyo, incluyendo la re-calibración anual requerida de los módulos.

Costos de mantenimiento y calibración

Garantía estándar: un año; consultas por vía telefónica (24 horas por día) y correo electrónico.

| Escenarios para servicio de posventa, consultas, mantenimiento y calibración | | | | |
|--|---|---|---------------------------------------|--|
| | Situación 1: Cepheid Toulouse | Situación 2: distribuidor | Situación 3: personal de los PNCT | Situación 4: consultas en línea |
| Año estimado | Actualidad | Actualidad | 2012 | 2014 |
| Calibración (4 módulos) | US\$ 1 400 | US\$ 1 400 | US\$ 1 000 | US\$ 500 |
| Descripción | En Toulouse (requiere 2 envíos entre el centro de diagnóstico y Toulouse) | Con base en un distribuidor local (2 envíos locales entre el centro de diagnóstico y el distribuidor) | En el mismo sitio (no requiere envío) | A distancia, mediante un equipo de calibración (no requiere envío) |
| Envío (4 módulos) | US\$ 400 | US\$ 200 | sin costo | sin costo |
| Total | US\$ 1 800 | US\$ 1 600 | US\$ 1 000 | US\$ 500 |

Acerca del costo-efectividad y la asequibilidad

- **El modelo de costo-efectividad** mostró que el uso del Xpert MTB-RIF aumenta significativamente la detección de los casos de tuberculosis (aproximadamente en un 30 %) cuando reemplaza a la microscopía o la complementa. Como reemplazo del cultivo convencional y de la prueba de sensibilidad a medicamentos también aumenta significativamente la detección de casos de farmacorresistencia (alrededor de tres veces).
- **Las comparaciones de costos** muestran que los gastos actuales derivados del uso de este sistema (a razón de US\$ 18 por prueba) son sustancialmente mayores que los de la microscopía pero similares a los de realizar el cultivo y la prueba de sensibilidad (que ronda los US\$ 20 por prueba cuando se emplea el cultivo en medio sólido y los US\$ 30 por prueba cuando se emplea el cultivo en medio líquido).
- **La inversión inicial** para adquirir el equipo GeneXpert (alrededor de US\$ 17 500 por equipo de 4 módulos) es significativamente mayor que para microscopía (alrededor de US\$ 1 500 por microscopio), pero mucho menor que para el del sistema convencional de cultivo y pruebas de sensibilidad a medicamentos (hasta US\$ 1 400 000 por laboratorio nuevo o hasta US\$ 300 000 por laboratorio ya instalado, dada la necesidad de incorporar gran cantidad de equipamiento de bioseguridad).
- El análisis efectuado por la OMS acerca del progreso hacia la consecución de las metas de diagnóstico proyectadas en el **Plan Mundial para Detener la Tuberculosis 2011-2015**² arrojó los resultados que se describen a continuación:
 - **Respecto de la tuberculosis multirresistente.** El uso del Xpert MTB/RIF para alcanzar las metas de diagnóstico relativas a la tuberculosis multirresistente tendrá un costo más bajo que el derivado de los sistemas convencionales de cultivo y pruebas de sensibilidad que se emplean para diagnosticar la tuberculosis multirresistente, tanto a nivel mundial como en diversos entornos nacionales, dado que exigirá menos de 1 % del financiamiento destinado al control de la tuberculosis en la actualidad;

² Stop TB Partnership and World Health Organization. *Global Plan to Stop TB 2011-2015*. OMS, Ginebra: 2010.

- **Respecto a la tuberculosis asociada al VIH.** El costo de efectuar la prueba a todas las personas VIH positivas que tienen un diagnóstico presuntivo de tuberculosis tendrá un costo similar al del cultivo convencional, requiriendo 1-2 % del financiamiento destinado en la actualidad al control de la tuberculosis y ascenderá a < 1 % del costo actual de la atención al VIH en varios países que tienen alta carga de TB/VIH;
- **El realizar la prueba a todas las personas que tienen un diagnóstico presuntivo de tuberculosis** dependerá principalmente de los algoritmos nacionales de tamizaje y diagnóstico. Estudios de casos efectuados en países seleccionados revelan que el Xpert MTB/RIF quizá resulte fácilmente asequible en los países de ingresos medios pero menos asequible en los países de bajos ingresos, por lo que será necesario poner en práctica estrategias de tamizaje antes de realizar la prueba a fin de optimizar su eficacia y el costo.

Acerca del consenso mundial y la implementación sistemática

- En la **reunión consultiva mundial** convocada por la OMS entre el 30 de noviembre y el 2 de diciembre del 2010, se debatió acerca de las consideraciones relativas a la implementación gradual del Xpert MTB/RIF y se logró un amplio consenso sobre el modo de llevarla a la práctica. Uno de los resultados fundamentales de la reunión consultiva fue el acuerdo sobre **los algoritmos provisionales de tamizaje y diagnóstico** para optimizar el uso y los beneficios de este nuevo método:
 - **En los entornos que tienen alta carga de tuberculosis multirresistente:** se debe emplear el Xpert MTB/RIF como prueba diagnóstica primaria para estudiar a las personas con riesgo de tener tuberculosis multirresistente (por ejemplo, fracasos, retratamientos y contactos estrechos con casos de tuberculosis multirresistente);
 - **En los entornos que tienen alta prevalencia de VIH:** se debe emplear el Xpert MTB/RIF como prueba diagnóstica primaria para estudiar a personas viviendo con VIH que tienen signos y síntomas de tuberculosis, personas que están gravemente enfermas y tienen un cuadro presuntivo de tuberculosis independientemente de que sean portadores del VIH, así como aquellas que tienen evidencia clínica fuerte de infección por VIH sin información sobre su status de VIH;
 - **En otros entornos:** se recomienda usar el Xpert MTB/RIF como prueba diagnóstica primaria donde esté disponible para estudiar a las personas viviendo con VIH en estos entornos, o bien como prueba de seguimiento (en un nivel más alto del servicio de salud) después del tamizaje mediante la baciloscopia de esputo (en un nivel inferior del sistema de salud) o después del tamizaje mediante radiografía de tórax.
- Puesto que los mecanismos de comercio internacional pueden ocasionar que los países efectúen compras inapropiadas a los precios actuales del mercado, la OMS brindará información sin demora a los países acerca de la capacidad de transformar el panorama de la tuberculosis que tiene el Xpert MTB/RIF y del **precio preferente** que está al alcance de un amplio sector de la salud pública de los países donde la tuberculosis es endémica;
- Los Estados Miembros recibirán información de las oficinas regionales y las representaciones en los países, y hacia fines de diciembre del 2010 se hará circular ampliamente la **orientación normativa de la OMS** entre los donantes, agencias técnicas y otros interesados como PEPFAR, que se ha propuesto incorporar y expandir el Xpert MTB/RIF ampliamente en los servicios de VIH en África;
- Antes de finalizado el primer trimestre del 2011, la OMS preparará un documento de **“orientación rápida”** que contendrá un protocolo genérico para la puesta en ejecución, los algoritmos provisionales, el método recomendado de manejo de pacientes y algunos datos esenciales para medir impacto;
- FIND monitoreará **las ventas mundiales y la dinámica del mercado** y presentará informes regulares ante la OMS y la Iniciativa Mundial de Laboratorio (GLI) de la Alianza Alto a la Tuberculosis;

- FIND y GLI pondrán en marcha un programa de **vigilancia** post-mercadeo de eventos adversos que surjan del Xpert MTB/RIF, resultados de análisis de causas raíz y medidas correctivas;
- Proyectos de **implementación escalonada** serán establecidos durante los próximos 12 meses conjuntamente por la OMS, FIND, la Alianza Alto a la Tuberculosis (que incluye EXPAND-TB y TBREACH), TBCARE de AID, PEPFAR, el Banco Mundial, Médicos sin Fronteras y algunos países con el fin de realizar una recopilación rápida y sistemática de **evidencia para expandir** el uso del Xpert MTB/RIF bajo condiciones rutinarias de programas, en niveles descentralizados del sistema de salud y en diversas condiciones epidemiológicas y de disponibilidad de recursos;

Avanzando

Respaldo de la OMS en el 2010

- Reunión consultiva mundial
- Orientación normativa de la OMS
- Hoja de ruta para la implementación

Implementación escalonada en el 2011

- A través de EXPAND-TB, TBREACH, TBCARE, PEPFAR
- En algunos países, en diferentes niveles del sistema de salud

Expansión en el 2012

- EXPAND-TB, Fondo Mundial (11ª convocatoria), TBREACH, TBCARE, PEPFAR, presupuestos nacionales, etc.

- **PEPFAR** ha expresado interés de implementar de inmediato el Xpert MTB/RIF en los servicios de VIH de proyectos que financia en países prioritarios;
- **TBCARE**, nuevo proyecto de AID, promoverá activamente la implementación del Xpert MTB/RIF como actividad esencial para aumentar la detección de casos de tuberculosis y tuberculosis multirresistente en los países donde está en ejecución;
- **EXPAND-TB**, proyecto financiado por UNITAID y otros donantes, incorporará el Xpert MTB/RIF como parte de un acceso acelerado y ampliado al diagnóstico de la tuberculosis multirresistente en los países beneficiarios;
- **TBREACH**, mecanismo administrado por la Alianza Alto a la Tuberculosis, ha incluido el Xpert MTB/RIF en las intervenciones promovidas en su segundo ciclo de financiamiento (anunciado el 1 de diciembre del 2010) con el fin de mejorar y acelerar la detección de casos de tuberculosis;
- **El Banco Mundial** ha expresado interés por implementar el Xpert MTB/RIF en países que forman parte del proyecto de fortalecimiento de los laboratorios del África Oriental, cuyo objetivo es mejorar el acceso al diagnóstico de la tuberculosis y la tuberculosis multirresistente;
- **Médicos sin Fronteras** está planificando comenzar a utilizar el Xpert MTB/RIF en algunos países con diferentes entornos epidemiológicos y grados de recursos;
- **Algunos países** (en particular, Sudáfrica e India) han elaborado planes nacionales para incorporar el Xpert MTB/RIF en algunos entornos en diferentes niveles del sistema de salud;
- Los proyectos de implementación escalonada incluirán **investigaciones operativas** para validar los algoritmos provisionales de diagnóstico, informar cambios previstos en la definiciones de caso resultados y proporcionar datos iniciales sobre:

- Costo y costo-efectividad de los algoritmos en diferentes entornos epidemiológicos y condiciones de riesgo.
 - Ganancia adicional, sensibilidad, especificidad y valores predictivos.
 - Impacto sobre el tratamiento y el manejo de pacientes.
 - Impacto sobre el acceso a la atención de los diferentes grupos socioeconómicos.
 - Desempeño del Xpert MTB/RIF en entornos remotos y periféricos.
 - Desempeño del Xpert MTB/RIF en tuberculosis extrapulmonar y pediátrica.
 - Modelos para involucrar al sector privado y fortalecer nexos con programas nacionales de control de la tuberculosis.
-
- La OMS convocará a una reunión a los **responsables iniciales de la implementación** a fines del 2011 para intercambiar y examinar hallazgos. Los resultados y el posterior perfeccionamiento de las estrategias diagnósticas que se deriven de la implementación escalonada serán utilizados para fundamentar la implementación generalizada del nuevo método a escala nacional, objetivo que se espera lograr con la ayuda de la OMS, los donantes, las agencias técnicas y la 12ª convocatoria del Fondo Mundial.

Acerca de la evidencia evaluada

La OMS agradece a FIND y otros investigadores principales por los datos compartidos libremente sobre el Xpert MTB/RIF, lo que permitió evaluar integralmente la evidencia científica y desarrollar políticas con rapidez.

El Informe de Reunión del Grupo de Expertos puede consultarse en inglés en <http://www.who.int/tb/laboratory/policy/en>. El Informe del Grupo Consultivo Técnico y Estratégico sobre Tuberculosis puede consultarse en inglés en http://www.who.int/tb/advisory_bodies/stag_tb_report_2010.pdf

TRABAJOS ORIGINALES PUBLICADOS

Banada PP, Sivasubramani SK, Blakemore R, Boehme C, Perkins MD, Fennelly K, et al. Containment of bioaerosol infection risk by the Xpert MTB/RIF assay and its applicability to point-of-care settings. *Journal of Clinical Microbiology*, 2009. Oct;48(10):3551-7.

Blakemore R, Story E, Helb D, Kop J, Banada P, Owens MR, et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 2009. Jul;48(7):2495-501.

Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *The New England Journal of Medicine*, 2010; Sep;363(11):1005-15.

Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *Journal of Clinical Microbiology* 2010. Jan;48(1):229-37.

Small PM, Pai M. Tuberculosis diagnosis--time for a game change. *The New England Journal of Medicine* 2010. Sep 9;363(11):1070-1.

Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. Xpert((R)) MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2010. Oct;10(7):937-46.

TRABAJOS ACTUALMENTE EN REVISIÓN

Andrea Rachow, Alimuddin Zumla, Norbert Heinrich, Gabriel Rojas-Ponce, Bariki Mtafya, Klaus Reither, Elias N. Ntinginya, Justin O'Grady, Jim Huggett, Keertan Dheda, Catharina Boehme, Mark Perkins, Elmar Saathoff y Michael Hoelscher. Rapid and Accurate Detection of *Mycobacterium Tuberculosis* in Sputum Samples by Cepheid Xpert MTB/RIF Assay - A Clinical Validation Study. Aceptado para revisión rápida para su publicación en *Lancet*.

Viral Vadwai, Catharina Boehme, Pamela Nabeta, Anjali Shetty, David Alland, Camilla Rodrigues. Xpert MTB/RIF, a new pillar in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? En proceso de revisión para su publicación en *Lancet Infectious Diseases*.

Bowles, Edmee; Freyee, Benthe; van Ingen, Jakko; Mulder, Bert; Boeree, Martin; van Soolingen, Dick. The GeneXpert, a novel automated PCR-based tool for the diagnosis of tuberculosis. Revisión aceptada como nota técnica por *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*.

TRABAJOS EN ELABORACIÓN

Resultados de un estudio multicéntrico de demostración:
Use of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistance at point-of-treatment: Feasibility and impact of decentralized testing

Resultados de un estudio multicéntrico de demostración:
Use of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistance at point-of-treatment: A cost-effectiveness analysis

Xpert MTB/RIF: Positioning where the need is greatest: The South African perspective

Diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV-infected and uninfected hospitalized children using Xpert MTB/RIF: a prospective study

PÓSTERES PUBLICADOS

S. Naidoo (Lancet Laboratories, Sudáfrica)

Evaluation of GeneXpert MTB/RIF Assay on pulmonary and extrapulmonary samples in a high throughput routine laboratory. ECCMID, Viena, abril del 2010.

S. Naidoo (Lancet Laboratories, Sudáfrica)

Evaluation of Xpert MTB/RIF Assay on pulmonary samples in a high throughput routine laboratory. Pathvine Congress, Cape Town, agosto del 2010

Catharina C Boehme, Pamela Nabeta, Girts Skenders, Tatiana Caceres, Lee Christel, David Alland, Martin Jones and Mark D Perkins. First evaluation of Xpert MTB prototype assay for rapid detection of pulmonary TB and MDR TB in Peru and Latvia. IUATLD, París, octubre del 2008.

P. Ioannidis, D. Papaventsis, S. Nikolaou, S. Karabela, M. Panagi, A. Raftopoulou, E. Konstantinidou, I. Marinou, S. Kanavaki (Laboratorio Nacional de Referencia, Grecia)

Evaluation of GeneXpert MTB/RIF Assay for MTB Detection and Rifampicin resistance in Athens, Greece. 31st Annual ESM Congress, Bled, Eslovenia, julio del 2010.

Nataša Fajfar, Urška Bidovec-Stojkovič, Manca Žolnir-Dovè (University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Eslovenia) Evaluation of GeneXpert MTB/RIF assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance in a routine laboratory setting in Slovenia. 31st Annual ESM Congress, Bled, Eslovenia, julio del 2010.

M.T. Tórtola, L. Nieto, M.G. Codina, N. Martín-Casabona (Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona) Detection of *M. tuberculosis* and rifampicin-resistance using a commercial PCR real time technique in respiratory and extrapulmonary samples

B. MALBRUNY, G. LE MARREC, K. COURAGEUX, R. LECLERCQ, V. CATTOIR (Service de Microbiologie, CHU Côte de Nacre, Caen, Francia). Rapid and Efficient Detection of *Mycobacterium tuberculosis* by the Cepheid Xpert MTB/RIF Assay, ICAAC, Boston, septiembre del 2010

T. Bodmer, and A. Ströhle (Universidad de Berna, Suiza). Diagnosing pulmonary tuberculosis in a low prevalence setting: the Xpert® MTB/RIF test. ESM, 2010

S. Filippo, Mitchelmore I, Pillai P, Mulla R (Luton and Dunstable Hospital NHS Foundation Trust, RU), Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* using Cepheid Xpert MTB/RIF PCR. HPA conference, 2010