

ARTÍCULO ORIGINAL

Precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente

Nelson José Alvis-Zakzuk^{1,2}, María de los Ángeles Carrasquilla^{1,4}, Verónica Jhajaira Gómez³, Jaime Robledo³, Nelson Rafael Alvis-Guzmán^{1,5}, José Mauricio Hernández³

¹ Grupo de Investigación en Economía de la Salud, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

² Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

³ Corporación para Investigaciones Biológicas, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

⁴ ALZAK Foundation, Cartagena, Colombia

⁵ Grupo de Investigación en Gestión Hospitalaria y Políticas de Salud, Universidad de la Costa, Barranquilla, Colombia

Introducción. La tuberculosis multirresistente (TB-MDR) y la extremadamente resistente (TB-XDR) constituyen un problema de salud pública a nivel mundial. Su detección oportuna permitiría reducir la carga de la enfermedad y su impacto económico en los sistemas de salud.

Objetivo. Revisar sistemáticamente la información relacionada con la precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente y la extremadamente resistente.

Materiales y métodos. Se hizo una revisión sistemática de la literatura, según los lineamientos de Cochrane, de los estudios en población inmunocompetente relacionados con la precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente y la extremadamente resistente. La búsqueda de los estudios publicados a partir del 2007 se hizo en Medline y Embase. La precisión diagnóstica de las pruebas se estableció con base en los valores máximos y mínimos de sensibilidad y especificidad, y en los valores predictivos positivos y negativos.

Resultados. Se detectaron ocho estudios sobre la precisión diagnóstica de la prueba GeneXpert MTB/RIF[®], 12 sobre la de GenoType MTBDRplus[®] y 13 sobre la de GenoType MTBDRsl[®]. La especificidad de GeneXpert MTB/RIF[®] osciló entre 91 y 100 % y su sensibilidad, entre 33,3 y 100 %. La sensibilidad de GenoType MTBDRplus[®] varió entre 82 y 100 %, en tanto que la sensibilidad y la especificidad de GenoType MTBDRsl fluctuaron entre 56 y 100 % y 21 y 100 %, respectivamente.

Conclusión. Según los estudios consultados, los tres métodos de diagnóstico evaluados presentaban una adecuada eficacia diagnóstica para detectar la tuberculosis multirresistente y la extremadamente resistente.

Palabras clave: tuberculosis; tuberculosis extensivamente resistente a drogas; tuberculosis resistente a múltiples medicamentos; sensibilidad y especificidad; revisión.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3437>

Diagnostic accuracy of three technologies for the diagnosis of multi-drug resistant tuberculosis

Introduction: Multi-drug resistant (MDR-TB) and extensively drug-resistant (XDR-TB) tuberculosis are a global public health problem. Their timely detection might reduce the burden of the disease and the economic impact on health systems worldwide.

Objective: To conduct a literature review of the diagnostic accuracy of three molecular tests to detect multi-drug resistant and extensively drug-resistant tuberculosis.

Materials and methods: A systematic literature review following Cochrane methodology was carried out to study the diagnostic accuracy of three molecular tests to detect MDR-TB and XDR-TB in previous studies among immunocompetent population. Articles indexed in Medline and Embase were reviewed starting in 2007. Diagnostic accuracy was reported by sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of each test.

Results: In total, 8, 12 and 13 studies were included to assess the diagnostic accuracy of GeneXpert MTB/RIF[®], GenoType MTBDRplus[®] and GenoType MTBDRsl[®], respectively. The specificity of GeneXpert MTB/RIF[®] ranged between 91 and 100%, and its sensitivity between 33.3 and 100%. The sensitivity of

Contribución de los autores:

Nelson José Alvis-Zakzuk, Nelson Rafael Alvis-Guzmán y José Mauricio Hernández: estructuración del manuscrito, aportes a resultados y discusión

María de los Ángeles Carrasquilla: discusión sobre la metodología y análisis de la información

Verónica Jhajaira Gómez y Jaime Robledo: redacción del manuscrito y discusión de los resultados

Todos los autores participaron en la selección de los estudios publicados.

GenoType® MTBDR^{plus}® ranged between 88 and 100%. The sensitivity and specificity of GenoType MTBDRs® to evaluate drug resistance ranged between 56 and 100% and 21 and 100%, respectively.

Conclusion: The three diagnostic tests evaluated have shown an adequate diagnostic accuracy to detect MDR and XDR tuberculosis.

Key words: Tuberculosis; extensively drug-resistant tuberculosis; tuberculosis, multidrug-resistant; sensitivity and specificity; review.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3437>

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* que compromete principalmente los pulmones, pero puede afectar otros órganos y tejidos (1). La infección suele ser asintomática en personas sanas, pues su sistema inmunológico las protege de la bacteria. Actualmente, la tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas con mayor morbilidad y mortalidad en el mundo (2,3). Aproximadamente, un tercio de la población mundial está infectada con el bacilo que la causa (4) y en 22 países de ingreso medio y bajo se acumula cerca del 80 % de los casos en el mundo (5).

Aunque la enfermedad es tratable, el mal uso y el poco cumplimiento del tratamiento antibiótico han generado resistencia, lo cual ha dado lugar a la aparición de la tuberculosis multirresistente, considerada hoy como un problema de salud pública a nivel mundial (6,7). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que entre 2011 y 2015 más de dos millones de personas desarrollaron la enfermedad multirresistente (8).

Aunque la morbilidad de la tuberculosis ha decrecido en los últimos años, la incidencia y la prevalencia de la forma multirresistente se han incrementado (8,9). Sus patrones de transmisión varían según las diferencias geográficas, el desarrollo socio-económico de los territorios y las epidemias de la enfermedad en áreas y poblaciones específicas (10). La OMS estima que anualmente aparecen 650.000 casos de tuberculosis multirresistente (al menos a isoniacida y rifampicina, que son los medicamentos de primera línea más eficaces), y casi 50 % de ellos se registran en India, China y Rusia (6).

En algunos casos, la resistencia a los fármacos puede provocar la aparición de tuberculosis extremadamente resistente (11). Se estima que cerca

de 9,6 % de los casos de tuberculosis multirresistente también son extremadamente resistentes (8). Según datos de la OMS para el 2014, el 3,3 % de los nuevos casos de tuberculosis y el 20 % de los casos previamente tratados, correspondían a tuberculosis multirresistente, en tanto que 190.000 personas murieron.

Uno de los principales obstáculos para detener la aparición de la resistencia a los medicamentos es la falta de acceso a pruebas diagnósticas. Se estima que solo 58 % de los pacientes previamente tratados y 12 % de los pacientes nuevos, han tenido acceso a una prueba que permita detectar la resistencia a medicamentos (12). La detección oportuna de la tuberculosis multirresistente y de la extremadamente resistente permitiría un tratamiento más efectivo y, por lo tanto, reduciría la carga de la enfermedad, y su impacto social y económico en los sistemas de salud (13).

En 2008, la OMS validó el uso del ensayo GenoType MTBDR^{plus}® (GTPlus) (Life Science, Nehren, Alemania, V1.0) para la detección rápida y simultánea del complejo *M. tuberculosis*, y la resistencia a rifampicina e isoniacida a partir de cultivos o muestras clínicas pulmonares con baciloscopia positiva (14,15). La prueba se basa en una reacción en cadena de la polimerasa múltiple (PCR múltiple), la cual genera diversos productos de amplificación (sondas) que reconocen las mutaciones génicas más frecuentes asociadas con la resistencia a isoniacida y rifampicina mediante hibridación inversa; los resultados se obtienen en ocho horas (16-18).

En 2009, la compañía Hain Life Science introdujo la prueba comercial GenoType MTBDRs⁺® (GTSL) para detectar la resistencia a medicamentos de segunda línea contra la tuberculosis. La prueba detecta las mutaciones más comunes en los genes *gyrA*, *rrs* y *embB*, relacionadas con la resistencia a fluoroquinolonas, aminoglucósidos y etambutol (19,20).

En 2010, la OMS autorizó el uso de la prueba Gene Xpert MTB/RIF® (GX) (Cepheid, Inc., CA, USA) en países endémicos (21). Este es un método

Correspondencia:

Nelson José Alvis-Zakzuk, Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud, Avenida Calle 26 N° 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: 3002209164
alviszakzuk@gmail.com

Recibido: 02/08/16; aceptado: 15/11/16

molecular automatizado que integra la extracción de ADN, la amplificación genómica por PCR en tiempo real, la detección semicuantitativa y la detección de la resistencia a la rifampicina debida a mutaciones en el gen *rpoB*, con lo cual el diagnóstico de tuberculosis y la detección de resistencia a este medicamento se obtienen en dos horas (22).

Según los lineamientos de la OMS para el 2015, las pruebas de diagnóstico molecular deben utilizarse en donde haya alta incidencia de tuberculosis, en pacientes con infección simultánea con HIV y cuando exista gran sospecha de tuberculosis multirresistente. Estas pruebas tienen la ventaja de brindar resultados rápidos, comparadas con los métodos tradicionales de cultivo, con los cuales se requieren, en promedio, cuatro semanas para obtener un resultado. Sin embargo, se recomienda que se haga una prueba fenotípica para confirmar el resultado de la prueba molecular (23).

En Colombia, se notificaron 12.720 casos de tuberculosis en 2014, es decir, una incidencia de 26 por 100.000 habitantes (24). Según la última encuesta publicada sobre prevalencia de tuberculosis multirresistente en 2005, la incidencia era de 2,38 % en los casos nuevos y de 31,44 % en los previamente tratados (25). En 2013, el Instituto Nacional de Salud reportó cerca de 378 casos de tuberculosis multirresistente, lo cual evidenció un significativo aumento en la incidencia de la resistencia a los fármacos antituberculosos (26).

En este contexto, se hizo una revisión sistemática de la literatura científica para establecer la precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares (GTPlus, GTSL y GX) de detección de tuberculosis multirresistente y tuberculosis extremadamente resistente en estudios en población inmunocompetente.

Materiales y métodos

Búsqueda electrónica y criterios de selección

Se buscaron en las bases de datos de Medline de PubMed y en Embase los estudios publicados desde el 2007, por ser este el año de inicio del uso de las pruebas moleculares, y hasta el 15 de diciembre de 2014. En el anexo 1, disponible en <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3437>, se resumen los algoritmos de búsqueda utilizados en la revisión.

En la selección de los estudios, se incluyeron los ensayos clínicos aleatorios y los estudios observacionales que evaluaron las pruebas GTPlus, GTSL y GX, ya fuera por separado o en conjunto,

o que las hubieran comparado con los estándares de referencia para el diagnóstico de tuberculosis multirresistente o tuberculosis extremadamente resistente en población adulta sin diagnóstico de infección por HIV. Solo se incluyeron los estudios con acceso al texto completo.

Definición de tuberculosis multirresistente y tuberculosis extremadamente resistente

La tuberculosis multirresistente se define como la causada por un organismo resistente, por lo menos, a los dos medicamentos más utilizados en el tratamiento de esa enfermedad (isoniacida y rifampicina) (27) y la tuberculosis extremadamente resistente, como aquella con resistencia a isoniacida y rifampicina, a una fluoroquinolona (levofloxacina, moxifloxacina u ofloxacina) o, por lo menos, a uno de tres aminoglucósidos inyectables (amikacina, kanamicina o capreomicina) (27).

Selección de estudios

Después de la búsqueda inicial para excluir duplicados, dos revisores exploraron de forma independiente los títulos y los resúmenes de los artículos para detectar los estudios elegibles con acceso al texto completo. Las discrepancias fueron resueltas por otros dos revisores. Los estudios se etiquetaron tomando como referencia el apellido del autor y el año de publicación.

Selección de variables y reporte de datos

Las variables de análisis fueron la temporalidad del estudio (prospectivo, retrospectivo), el año de publicación, el país y la clasificación del ingreso según el Banco Mundial (28), el tipo de selección de los participantes (consecutiva, por conveniencia, aleatoria) y las medidas de precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos). Los datos se almacenaron y se procesaron en Microsoft Excel® 2013.

La precisión diagnóstica de las pruebas se determinó con base en los valores máximos y mínimos de sensibilidad y especificidad, y los valores predictivos positivos y negativos.

Resultados

Estudios incluidos en las revisiones sistemáticas

El flujograma de inclusión y exclusión de estudios se describe en la figura 1.

Capacidad diagnóstica de GTPlus, GTSL y GX

GeneXpert MTB/RIF® (GX). Con los algoritmos de búsqueda se encontraron 826 artículos (240

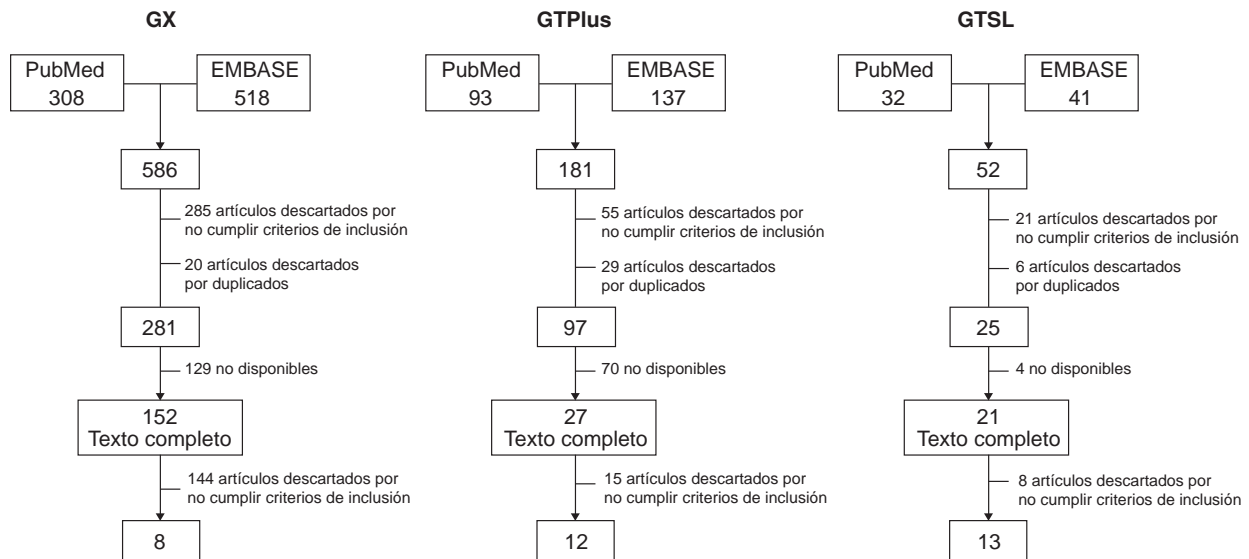


Figura 1. Flujograma de las revisiones sistemáticas

duplicados). Se revisaron los títulos y los resúmenes de los 586 restantes y, finalmente, se escogieron 281. De estos, 152 tenían el texto completo, y ocho (22,27,29-34) cumplían con los criterios de inclusión para la evaluación de la tuberculosis multirresistente. De los ocho incluidos, dos eran estudios multicéntricos (22,29) para evaluar la tuberculosis multirresistente en cinco países cada uno, y otro era una revisión sistemática (34) de la cual se extrajo la información de 12 estudios para evaluar la prueba GX en diversos países del mundo.

Se analizaron en total 28 estudios en sendos países, de los cuales 12 (42,9 %) se realizaron en países de ingreso alto (27,30,31,35-43), diez (35,7 %) en países de ingreso medio alto (22,29,33,44,45), cuatro (14,3 %) en países de ingreso medio bajo (22,29,32), y dos (7,1 %) en países de ingreso bajo (29,46). Veinte estudios (71,4 %) eran prospectivos, cuatro (14,3 %) eran retrospectivos y cuatro (14,3 %) combinaban el diseño retrospectivo y el prospectivo. Según el tamaño de la muestra, el estudio con la muestra más pequeña fue el de Malbruny (39) y el de la muestra más grande, el de Hanrahan (44) (cuadro 1).

Con respecto al estándar de referencia para la tuberculosis multirresistente en los estudios de evaluación de la prueba GX, el más utilizado fue el *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT960), empleado como referencia en la mitad de los estudios (22,29-32,35,38-41,44,46). El segundo más frecuente fue el medio de Löwenstein-Jensen (32,1 %), utilizado en nueve estudios (22,29,33,37,

42). En otros estudios se utilizó el agar Middlebrook 7H10 (45), el BACTEC 460TB (36), la secuenciación de genes (43) y la prueba de sonda o hibridación en fase sólida (*Line-Probe Assay*, LPA) (29).

La especificidad de la prueba osciló entre 91 y 100 %, y la sensibilidad, entre 33,3 y 100 %. La precisión diagnóstica de esta prueba se resume en el cuadro 2.

GenoType MTBDRplus[®] (GTPlus). Se detectaron 181 artículos (49 duplicados), y se escogieron finalmente los 97 que se ajustaban a los criterios de inclusión. De estos, 27 tenían el texto completo y 12 cumplían con los criterios de inclusión para la evaluación de la tuberculosis multirresistente y de la extremadamente resistente.

De los 12 estudios incluidos, la mitad se llevó a cabo en países de ingreso medio alto (17,50,60-63), tres, en países de ingreso alto (64-66), y los restantes, en países de ingreso medio bajo (67-69), según la clasificación de ingresos del Banco Mundial.

En cuanto al tamaño de la muestra, el estudio de Causee (64) tuvo el menor número de participantes y el de Dorman (62), el mayor (cuadro 3).

En más de la mitad de los estudios se utilizaron el MGIT960 (62,64-66) y el medio de Löwenstein-Jensen (60,63,67) como estándares de referencia. En el 50 % de los estudios se reclutó a los pacientes o se seleccionaron las muestras de forma aleatoria (17,50,64,67-69), en el 33 %, de forma consecutiva (60,62,63,66), y en el resto no se reportó esta información (cuadro 3).

Cuadro 1. Estudios que cumplieron con los criterios de inclusión en la revisión sistemática de las pruebas GX y GTSL

Autor principal, año y referencia	País de estudio	Recolección de datos	Selección de los participantes	Tamaño de la muestra
GX				
Boehme i (2010) (22)	Perú	Prospectivo	Consecutiva	310
Boehme j (2010) (22)	Azerbaián	Prospectivo	Consecutiva	216
Boehme k (2010) (22)	Sudáfrica (Ciudad del Cabo)	Prospectivo	Consecutiva	332
Boehme L (2010) (22)	Sudáfrica (Durban)	Prospectivo	Consecutiva	216
Boehme m (2010) (22)	India	Prospectivo	Consecutiva	222
Boehme a (2011) (29)	Perú	Prospectivo	Consecutiva	185
Boehme b (2011) (29)	Azerbaián	Prospectivo	Consecutiva	211
Boehme c (2011) (29)	Sudáfrica	Prospectivo	Consecutiva	188
Boehme d (2011) (29)	Uganda	Prospectivo	Consecutiva	116
Boehme f (2011) (29)	India	Prospectivo	Consecutiva	103
Boehme g (2011) (29)	Filipinas	Prospectivo	Consecutiva	275
Bowles (2011) (30)	Holanda	Mixto	No reporta	89
Hanif (2011) (36)	Kuwait	Prospectivo	Consecutiva	206
Ioannidis (2011) (37)	Grecia	Mixto	Conveniencia	66
Malbruny (2011) (39)	Francia	Mixto	Conveniencia	58
Marlowe (2011) (40)	Estados Unidos	Mixto	Conveniencia y consecutiva	216
Miller (2011) (41)	Estados Unidos	Retrospectivo	Conveniencia	89
Rachow (2011) (46)	Tanzania	Retrospectivo	Consecutiva	172
Teo (2011) (43)	Singapur	Prospectivo	Consecutiva	106
Zeka (2011) (45)	Turquía	Prospectivo	Consecutiva	103
Safianowska (2012)(42)	Polonia	Prospectivo	Consecutiva	145
Williamson (2012) (35)	Nueva Zelanda	Prospectivo	Consecutiva	89
Hanrahan (2013) (44)	Sudáfrica	Prospectivo	Consecutiva	551
Kurbatova (2013) (38)	Rusia	Prospectivo	Consecutiva	238
Ou (2015) (33)	China	Prospectivo	Consecutiva	298
JaeHuh (2014) (31)	Corea del Sur	Retrospectivo	Consecutiva	98
Bunsow (2014) (27)	España	Retrospectivo	No reporta	81
Myneedu (2014) (32)	India	Prospectivo	No reporta	134
GTSL				
Ajbani (2012) (47)	India	Prospectivo	Consecutiva	170
Barnard (2012) (48)	Sudáfrica	Prospectivo	Conveniencia	657
Brossier (2010) (49)	Francia	Prospectivo	No reporta	49
Ferro (2013) (50)	Colombia	Prospectivo	Aleatoria	228
Hillemann (2009)(51)	Alemania	Prospectivo	Aleatoria	63
Huang (2011) (52)	China	Prospectivo	Consecutiva	234
Ignatyeva (2012) (53)	Estonia	Prospectivo	Consecutiva	800
Jin (2013) (54)	China	Prospectivo	Consecutiva	262
Kontsevaya (2011) (55)	Rusia	Prospectivo	Consecutiva	51
Lacoma (2012) (56)	España	Retrospectivo	Conveniencia	54
López-Roa (2012) (57)	España	Prospectivo	Conveniencia	26
Said (2012) (58)	Sudáfrica	Prospectivo	Consecutiva	342
Tukvadze (2014) (59)	Georgia	Prospectivo	Consecutiva	159

En el cuadro 4 se presenta el resumen de los valores mínimos y máximos reportados en los 12 estudios incluidos. Estos valores correspondían a la especificidad y la sensibilidad de la prueba GTPlus para detectar la resistencia a isoniácida y rifampicina, así como la multirresistencia general, y se presentan según los diferentes estándares de comparación utilizados en los estudios.

La sensibilidad de la GTPlus para evaluar la resistencia a la rifampicina varió entre 92 y 100 %, y la especificidad frente a la isoniácida fue mayor (60

a 100 %), es decir, hubo estudios en los que la especificidad de la prueba fue de 60 %, como en el caso del estudio de Maschmann (61).

Los valores predictivos positivos y negativos de la GTPlus reportados en los estudios seleccionados se presentan de forma detallada y agrupada en valores máximos y mínimos en el cuadro 4.

GenoType MTBDRSL® (GTSL). Se encontraron 52 artículos después de la revisión por títulos y resúmenes. Se seleccionaron 25, de los cuales 21 estaban disponibles en texto completo. Se incluyeron

Cuadro 2. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de la prueba GX en comparación con el estándar de referencia

Estándar de referencia	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
	Mínimo-máximo	Mínimo-máximo	Mínimo-máximo	Mínimo-máximo
Agar Middlebrook 7H10 BD	100-100	100-100	nd	nd
BACTEC 460TB	100-100	nd	nd	nd
Secuenciación de genes	100-100	100-100	nd	nd
LPA	98-98	90-90	77-77	99-99
Medio de Löwenstein-Jensen	91-100	33-100	52-96	94-98
Medio de Löwenstein-Jensen y MGIT 960	96-96	100-100	nd	nd
MGIT 960	95-100	50-100	86-98	98-99
Total para GX	91-100	33-100	54-98	94-99

nd: información no disponible; LPA: ensayo de sonda o hibridación en fase sólida (*Line-Probe Assay*)

Cuadro 3. Estudios incluidos para evaluar la prueba molecular GTPlus

Autor, año de publicación y referencia	País de estudio	Clasificación del ingreso según el Banco Mundial	Selección de participantes	Estándar de referencia	Tamaño de la muestra
Asencios (2012) (17)	Perú	Ingreso medio alto	Aleatoria	Método de las proporciones	195
Buyankhishig (2012) (67)	Mongolia	Ingreso medio bajo	Aleatoria	Medio de Lowenstein-Jensen	150
Causse (2008) (64)	España	Ingreso alto	Aleatoria	MGIT 960	59
Chen (2014) (60)	China	Ingreso medio alto	Consecutiva	Medio de Lowenstein-Jensen	427
Chryssanthou (2012) (65)	Suecia	Ingreso alto	No reporta	MGIT 960	604
Maschmann (2013) (61)	Brasil	Ingreso medio alto	No reporta	Método fenotípico para detección de sensibilidad a los medicamentos	112
Dorman (2012) (62)	Sudáfrica	Ingreso medio alto	Consecutiva	MGIT 960	529
Qais Farooqi (2012) (68)	Pakistán	Ingreso medio bajo	Aleatoria	Método de las proporciones	108
Ferro (2013) (50)	Colombia	Ingreso medio alto	Aleatoria	Método de las proporciones múltiples	228
Huyen (2010) (69)	Vietnam	Ingreso medio bajo	Aleatoria	Método fenotípico para detección de sensibilidad a los medicamentos	111
Jin (2012) (63)	China	Ingreso medio alto	Consecutiva	Medio de Lowenstein-Jensen y secuenciación de genes	237
J. Lyu (2013) (66)	Corea	Ingreso alto	Consecutiva	MGIT 960	428

13 estudios, seis (46,2 %) realizados en países de ingreso medio bajo (47,52–55,59), cuatro (30,8 %) en países de ingreso alto (49,51,56,57) y tres (23,1 %) en países de ingreso medio-alto (48,50,58). Se destacó el hecho de que no se encontraron estudios en países de ingreso bajo. Los países con más estudios de esta prueba fueron China, España y Sudáfrica, con dos estudios cada uno.

En un poco más de la mitad de los estudios (53,8 %) se utilizó el reclutamiento de pacientes o la selección de muestras de forma consecutiva (47,52–55,58,59), en tres (23,1 %), por conveniencia (48,56,57), en dos (15,4 %), de manera aleatoria, y en uno no se reportó esta información. Solo un estudio fue de tipo retrospectivo (56), en el resto se utilizó un diseño de recolección de datos prospectivo (cuadro 1). Según el número de participantes, en el

estudio de López-Roa (57) se reclutaron 26, y en el de Ignatyeva (53), en Estonia, la muestra fue de 800 (cuadro 1).

En los estudios incluidos para evaluar la precisión diagnóstica de la GTSL se estimaron la especificidad, la sensibilidad, y los valores predictivos positivos y negativos de diferentes tratamientos utilizados para combatir la tuberculosis extremadamente resistente. En ellos, el medicamento en el cual hubo menor precisión diagnóstica fue el etambutol, puesto que hubo estudios como el de Said (58) en los que la especificidad y la sensibilidad, así como los valores predictivos positivos, registraron valores bajos comparados con los de los demás medicamentos. De otra parte, en el estudio de Said (58), la prueba presentó una baja sensibilidad para la capreomicina, comparada con otros medicamentos. La sensibilidad

y los valores predictivos positivos presentaron un mayor rango entre los valores mínimos y máximos (cuadro 5).

Discusión

La implementación de una nueva tecnología diagnóstica debe garantizar, como mínimo, el aumento de la proporción de casos oportunamente diagnosticados, lo cual puede facilitar la reducción de la carga de la enfermedad y el aumento de los pacientes curados (70).

En la novena reunión del Comité Técnico Asesor para el Control de la Tuberculosis de la OMS, se recomendó que los países deberían fortalecer la capacidad instalada de sus laboratorios para hacer diagnósticos oportunos de la tuberculosis multirresistente. Se reconoció que las pruebas

moleculares presentan considerables ventajas para dicho diagnóstico debido a su gran sensibilidad y especificidad, su capacidad para entregar resultados rápidamente y su bioseguridad (71).

En el presente estudio se describió la precisión diagnóstica de las pruebas GX, GTSL y GTPlus, utilizadas en muchos países por su efectividad para detectar la tuberculosis multirresistente y la extremadamente resistente.

El uso de pruebas moleculares para confirmar la presencia de la tuberculosis multirresistente o la extremadamente resistente de forma rápida, es muy importante, especialmente en países con alta frecuencia de tuberculosis resistente a medicamentos. Aunque en Colombia la frecuencia de casos de tuberculosis multirresistente y extremadamente

Cuadro 4. Valores máximos y mínimos de sensibilidad y especificidad, y valores predictivos positivos y negativos de la prueba molecular GTPlus

Estándar de referencia	Sensibilidad			Especificidad			Valores predictivos positivos			Valores predictivos negativo		
	INH	MDR	RIF	INH	MDR	RIF	INH	MDR	RIF	INH	MDR	RIF
	Min-máx	Min-máx	Min-máx	Min-máx	Min-máx	Min-máx	Min-máx	Min-máx	Min-máx	Min-máx	Min-máx	Min-máx
Método de las proporciones	96-100	97-98	97-99	97-98	95-97	96-100	-	-	-	-	-	-
Método de las proporciones múltiples	100-100	98-98	98-98	95-95	93-93	96-96	100-100	98-98	98-98	93-93	91-91	95-95
Medio de Löwenstein-Jensen	95-100	97-100	93-100	75-100	70-77	86-100	86-100	81-100	75-100	62-100	72-94	86-100
MGIT 960	87-98	95-99	97-100	62-100	91-100	86-100	93-93	94-94	93-93	99-99	99-99	100-100
Método fenotípico para detección de sensibilidad a medicamentos	100-100	100-100	94-100	60-93	59-89	82-93	100-100	100-100	96-100	42-93	76-90	86-93
Secuenciación de genes	100-100	100-100	92-100	91-100	89-91	92-99	100-100	100-100	96-100	89-100	91-96	95-99
Total	87-100	95-100	92-100	60-100	59-100	82-100	86-100	81-100	75-100	42-100	72-99	86-100

INH: isoniazida; MDR: tuberculosis multirresistente; RIF: rifampicina

Cuadro 5. Valores mínimos y máximos de sensibilidad y especificidad, y valores predictivos positivos y negativos reportados en los estudios incluidos para la prueba molecular GTSL

Medicamento	Sensibilidad	Especificidad	Valores predictivos positivos	Valores predictivos negativos
	Mínimo-máximo	Mínimo-máximo	Mínimo-máximo	Mínimo-máximo
Amikacina	96-100	75-100	94-100	94-100
Capreomicina	94-100	21-91	63-100	62-98
Ciprofloxacina	100-100	88-88	100-100	98-98
Etambutol	56-100	29-85	19-100	43-88
Kanamicina	58-100	25-100	64-100	60-100
Moxifloxacina	89-89	100-100	27-27	100-100
Ofloxacina	91-100	70-91	79-96	81-99
Fluoroquinolonas	85-100	33-92	93-100	83-94
Total	56-100	21-100	19-100	43-100

resistente no sea alta, se debe conocer la precisión diagnóstica de estos métodos para estimar su costo-efectividad e incorporar los en los correspondientes esquemas o guías de manejo.

En la presente revisión se constató que la aplicación de estas tres pruebas fue eficaz para el diagnóstico de la tuberculosis multirresistente y de la extremadamente resistente en la mayoría de los estudios evaluados. La sensibilidad de la prueba GX fluctuó entre 33 y 100 %, y la especificidad, entre 91 y 100 %; la sensibilidad de la GTPlus estuvo entre 59 y 100 %, y la especificidad, entre 87 y 100 % para la detección de resistencia a isoniazida y rifampicina, así como de multirresistencia, en tanto que en la GTLS fluctuaron entre 21 y 100 % y 56 y 100 %, respectivamente.

El objetivo de la presente revisión sistemática no se limitó a analizar la precisión diagnóstica de las pruebas moleculares, pues también se describieron las características de los estudios. La mayoría de ellos se hicieron en países de ingreso alto y medio alto, lo cual evidencia la falta de investigación en esta área en países pobres.

La selección de la mejor prueba diagnóstica de la tuberculosis en un país no puede depender únicamente de su efectividad y su costo. Se deben tener en cuenta, asimismo, los datos epidemiológicos existentes, el modelo de provisión de servicios de salud, el recurso humano disponible y la infraestructura de los servicios de atención (72). La existencia de estudios hechos en Colombia es un buen antecedente para precisar el alcance diagnóstico de estas pruebas y orientar su uso en nuestro medio (50).

Entre las fortalezas del presente estudio, se destaca la exhaustiva estrategia de búsqueda que permitió obtener resultados afinados. Otra fortaleza fue la participación de varios autores en las etapas de revisión y extracción de los datos de los estudios, pues ello permitió resolver por consenso las discrepancias. Además, la revisión sobre la precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares resulta un aporte importante al estudio de la resistencia a los fármacos para la tuberculosis, especialmente cuando la evaluación de las pruebas médicas está rezagada con respecto a la evaluación de los tratamientos (73).

En la presente revisión no se hizo el metaanálisis de los resultados de los estudios. Sin embargo, en las tres pruebas evaluadas, los valores mínimos de especificidad y sensibilidad eran valores extremos,

los cuales no reflejaban la distribución de las estimaciones en la mayoría de los casos. Ello pudo deberse a las características de la población con tuberculosis o tuberculosis multirresistente y a la complejidad de la casuística, o a aspectos metodológicos específicos de cada uno de los estudios, lo cual tiene un efecto más patente en la sensibilidad de los procedimientos diagnósticos. Por ejemplo, en las pruebas GX, la sensibilidad mínima encontrada fue de 33 %, pero en el estudio con la siguiente sensibilidad mínima, esta fue de 75 %, lo cual permitiría especular que este valor fue atípico, ya que los rangos de sensibilidad suelen oscilar entre 75 y 100 %.

Otra posible limitación de la revisión fue que no se hizo búsqueda de la literatura gris, ya que se consideró que, al no ser evaluada por pares, la mayoría de tales estudios no era adecuada para incluirlos en una revisión sistemática de calidad.

En conclusión, según los estudios revisados, los tres métodos de diagnóstico evaluados (GTPlus, GTSL y GX) presentaban un perfil diagnóstico adecuado para detectar la tuberculosis multirresistente y la extremadamente resistente, así como la resistencia a medicamentos de segunda línea en el caso de la GTSL. Sin embargo, es importante tener presente que la implementación de las pruebas GTPlus y GTSL requiere de un laboratorio con equipamiento especial y personal capacitado, y que su rendimiento está determinado, entre otros factores, por la incidencia de la enfermedad. En Colombia, los laboratorios de la red pública y de la privada ya procesan muestras utilizando estas tres pruebas, pero todavía no existen datos concluyentes sobre su desempeño.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Financiación

Esta investigación es producto de un proyecto financiado por Colciencias (código 221356934391), por la Corporación para Investigaciones Biológicas y por la Universidad Pontificia Bolivariana de Medellín.

Referencias

1. **Organización Mundial de la Salud.** Tuberculosis. Nota descriptiva No. 104. 2016. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
2. **Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al.** Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;1:CD009593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub2>

3. **Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, Lim SS, Wolock TM, Roberts DA, et al.** Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:1005-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60844-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60844-8)
4. **Organización Mundial de la Salud.** Temas de salud. Tuberculosis 2015. Fecha de consulta: 17 de febrero de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/es/>
5. **Lynch JB.** Multidrug-resistant tuberculosis. *Med Clin North Am*. 2013;97:553-79. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.03.012>
6. **Moonan PK, Teeter LD, Salcedo K, Ghosh S, Ahuja SD, Flood J, et al.** Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the USA: A cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:777-84. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70128-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70128-2)
7. **Caminero JA.** Multidrug-resistant tuberculosis: Epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:382-90.
8. **Mishra R, Shukla P, Huang W, Hu N.** Gene mutations in *Mycobacterium tuberculosis*: Multidrug-resistant TB as an emerging global public health crisis. *Tuberculosis*. 2015;95:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2014.08.012>
9. **World Health Organization.** Global tuberculosis control 2008, surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2008.393. Geneva: WHO; 2008.
10. **Xu B, Hu Y, Zhao Q, Wang W, Jiang W, Zhao G.** Molecular epidemiology of TB –Its impact on multidrug-resistant tuberculosis control in China. *Int J Mycobacteriol*. 2015;4:134. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2014.09.003>
11. **Migliori GB, Richardson MD, Sotgiu G, Lange C.** Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West Europe and United States: Epidemiology, surveillance, and control. *Clin Chest Med*. 2009;30:637-65. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2009.08.015>
12. **World Health Organization.** Global tuberculosis report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. Geneva: WHO; 2015.
13. **Organización Mundial de la Salud.** Estrategia “Alto a la tuberculosis”, 2015. Fecha de consulta: 19 de febrero de 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/strategy/stop_tb_strategy/es/
14. **Bwanga F, Hoffner S, Haile M, Joloba ML, Blumberg H, Burman W, et al.** Direct susceptibility testing for multi drug resistant tuberculosis: A meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2009;9:67. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-67>
15. **World Health Organization.** Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva: WHO; 2008.
16. **Hain Lifescience.** GenoType MTBDRplus. Fecha de consulta: 8 de noviembre de 2016. Disponible en: <http://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/tuberculosis/genotype-mtbdplus.html>
17. **Asencios L, Galarza M, Quispe N, Vásquez L, Leo E, Valencia E, et al.** Molecular test Genotype® MTBDRplus, an alternative to rapid detection of multidrug resistance tuberculosis. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2012;29:92-8. <https://doi.org/10.1590/S1726-46342012000100014>
18. **Raizada N, Sachdeva KS, Chauhan DS, Malhotra B, Reddy K, Dave P V., et al.** A multi-site validation in India of the line probe assay for the rapid diagnosis of multi-drug resistant tuberculosis directly from sputum specimens. *PLoS One*. 2014;9:e88626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088626>
19. **World Health Organization.** The use of molecular line probe assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. 2013. Fecha de consulta: 8 de noviembre de 2016. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78099/1/WHO_HTM_TB_2013.01.eng.pdf?ua=1
20. **Felkel M, Exner R, Schleucher R, Lay H, Autenrieth IB, Kempf VA, et al.** Evaluation of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility in clinical specimens from Nigeria using genotype MTBDRplus and MTBDRsl assays. *Eur J Microbiol Immunol*. 2013;3:252-7. <https://doi.org/10.1556/EuJMI.3.2013.4.3>
21. **World Health Organization.** WHO endorses new rapid tuberculosis test. Fecha de consulta: 8 de noviembre de 2016. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/en/
22. **Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al.** Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363:1005-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907847>
23. **World Health Organization.** Implementing tuberculosis diagnostics: A policy framework. 2015. Fecha de consulta: 31 de octubre de 2016. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/implementing_TB_diagnostics/en/
24. **Ministerio de Salud y Protección Social.** ¿Qué es tuberculosis (TB)? Bogotá D.C. 2016. Fecha de consulta: 1 de enero de 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Tuberculosis.aspx>
25. **Garzón MC, Angée DY, Llerena C, Orjuela DL, Victoria JE.** Vigilancia de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004-2005. *Biomédica*. 2008;28:319-26. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v28i3.71>
26. **Instituto Nacional de Salud.** Informe de actividades realizadas por la Red Nacional de Laboratorios para la vigilancia de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos, Colombia, 2013. Fecha de consulta: 1 de enero de 2016. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Documentacin%20Mycobacterias/INFORME%20DE%20LA%20VIGILANCIA%20DE%20LA%20RESISTENCIA%20DE%20MYCOBACTERIUM%20TUBERCULOSIS%20A%20LOS%20F%20C%203%201%20R%20M%20A%20C%20O%20S%20ANTITUBERCULOSOS%202013.pdf>
27. **Bunsow E, Ruiz-Serrano MJ, Roa PL, Kestler M, Viedma DG, Bouza E.** Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in clinical specimens. *J Infect*. 2014;68:338-43. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.11.012>
28. **Banco Mundial.** Datos. Clasificación por países. Fecha de consulta: 22 de noviembre de 2015. Disponible en: <http://datos.bancomundial.org/pais>

29. **Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, *et al.*** Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: A multicentre implementation study. *Lancet*. 2011;377:1495-505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60438-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60438-8)
30. **Bowles EC, Frey e B, Van Ingen J, Mulder B, Boeree MJ, Van Soolingen D.** Xpert MTB/RIF , a novel automated polymerase chain reaction-based tool for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:988-9. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0574>
31. **Huh HJ, Jeong B-H, Jeon K, Koh W-J, Ki C-S, Lee NY.** Performance evaluation of the Xpert MTB/RIF assay according to its clinical application. *BMC Infect Dis*. 2014;14:589. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0589-x>
32. **Myneedu VP, Behera D, Verma AK, Bhalla M, Singh N, Arora J, *et al.*** Xpert  MTB/RIF assay for tuberculosis diagnosis: Evaluation in an Indian setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:958-60. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0328>
33. **Ou X, Xia H, Li Q, Pang Y, Wang S, Zhao B, *et al.*** A feasibility study of the Xpert MTB/RIF test at the peripheral level laboratory in China. *Int J Infect Dis*. 2015;31:41-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.011>
34. **Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N.** Xpert  MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD009593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub3>
35. **Williamson DA, Basu I, Bower J, Freeman JT, Henderson G, Roberts SA.** An evaluation of the Xpert MTB/RIF assay and detection of false-positive rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:207-9. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.013>
36. **Hanif SN, Eldeen HS, Ahmad S, Mokaddas E.** GeneXpert  MTB/RIF for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary and extra-pulmonary samples. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:1274-5. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0394>
37. **Ioannidis P, Papaventsis D, Karabela S, Nikolaou S, Panagi M, Raftopoulou E, *et al.*** Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for *Mycobacterium tuberculosis* detection and rifampin resistance identification in patients with substantial clinical indications of tuberculosis and smear-negative microscopy results. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3068-70. <https://doi.org/10.1128/JCM.00718-11>
38. **Kurbatova EV, Kaminski DA, Erokhin VV, Volchenkov GV, Andreevskaya SN, Chernousova LN, *et al.*** Performance of Cepheid  Xpert MTB/RIF  and TB-Biochip  MDR in two regions of Russia with a high prevalence of drug-resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:735-43. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1798-0>
39. **Malbruny B, Le Marrec G, Courageux K, Leclercq R, Cattoir V.** Rapid and efficient detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and non-respiratory samples. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:553-5. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0497>
40. **Marlowe EM, Novak-Weekley SM, Cumpio J, Sharp SE, Momeny MA, Babst A, *et al.*** Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1621-3. <https://doi.org/10.1128/JCM.02214-10>
41. **Miller MB, Popowitch EB, Backlund MG, Ager EP.** Performance of Xpert MTB/RIF RUO assay and IS6110 real-time PCR for *Mycobacterium tuberculosis* detection in clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3458-62. <https://doi.org/10.1128/JCM.05212-11>
42. **Safianowska A, Walkiewicz R, Nejman-Gryz P, Grubek-Jaworska H.** Two selected commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of tuberculosis. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;80:6-12.
43. **Teo J, Jureen R, Chiang D, Chan D, Lin R.** Comparison of two nucleic acid amplification assays, the Xpert MTB/RIF assay and the amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct assay, for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3659-62. <https://doi.org/10.1128/JCM.00211-11>
44. **Hanrahan CF, Selibas K, Deery CB, Dansey H, Clouse K, Bassett J, *et al.*** Time to treatment and patient outcomes among TB suspects screened by a single point-of-care Xpert MTB/RIF at a primary care clinic in Johannesburg, South Africa. *PLoS One*. 2013;8:e65421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065421>
45. **Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C.** Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extra-pulmonary specimens. *J Clin Microbiol*. 2011;49:4138-41. <https://doi.org/10.1128/JCM.05434-11>
46. **Rachow A, Zumla A, Heinrich N, Rojas-Ponce G, Mtafya B, Reither K, *et al.*** Rapid and accurate detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay—a clinical validation study. *PLoS One*. 2011;6:e20458. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020458>
47. **Ajbani K, Nikam C, Kazi M, Gray C, Boehme C, Balan K, *et al.*** Evaluation of genotype MTBDRsl assay to detect drug resistance associated with fluoroquinolones, aminoglycosides and ethambutol on clinical sediments. *PLoS One*. 2012;7:e49433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049433>
48. **Barnard M, Warren R, Van Pittius NG, van Helden P, Bosman M, Streicher E, *et al.*** Genotype MTBDRsl line probe assay shortens time to diagnosis of extensively drug-resistant tuberculosis in a high-throughput diagnostic laboratory. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:1298-305. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0960OC>
49. **Brossier F, Veziris N, Aubry A, Jarlier V, Sougakoff W.** Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1683-9. <https://doi.org/10.1128/JCM.01947-09>
50. **Ferro BE, Garc a PK, Nieto LM, van Soolingen D.** Predictive value of molecular drug resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Valle del Cauca, Colombia. *J Clin Microbiol*. 2013;51:2220-4. <https://doi.org/10.1128/JCM.00429-13>
51. **Hillemann D, R sch-Gerdes S, Richter E.** Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of

- Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. J Clin Microbiol. 2009;47:1767-72. <https://doi.org/10.1128/JCM.00081-09>
52. Huang W-L, Chi T-L, Wu M-H, Jou R. Performance assessment of the GenoType MTBDRsl test and DNA sequencing for detection of second-line and ethambutol drug resistance among patients infected with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol. 2011;49:2502-8. <https://doi.org/10.1128/JCM.00197-11>
 53. Ignatyeva O, Kontsevaya I, Kovalyov A, Balabanova Y, Nikolayevskyy V, Toit K, et al. Detection of resistance to second-line antituberculosis drugs by use of the genotype MTBDRsl assay: A multicenter evaluation and feasibility study. J Clin Microbiol. 2012;50:1593-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.00039-12>
 54. Jin J, Shen Y, Fan X, Diao N, Wang F, Wang S, et al. Underestimation of the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to second-line drugs by the new GenoType MTBDRsl test. J Mol Diagnostics. 2013;15:44-50. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2012.08.004>
 55. Kontsevaya I, Mironova S, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, Mitchell S, Drobniewski F. Evaluation of two molecular assays for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to fluoroquinolones in high-tuberculosis and multidrug-resistance settings. J Clin Microbiol. 2011;49:2832-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.01889-10>
 56. Lacoma A, García-Sierra N, Prat C, Maldonado J, Ruiz-Manzano J, Haba L, et al. GenoType MTBDRsl for molecular detection of second-line-drug and ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical samples. J Clin Microbiol. 2012;50:30-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.05274-11>
 57. López-Roa P, Ruiz-Serrano MJ, Alcalá L, Ráez NG-E, de Viedma DG, Bouza E. Susceptibility testing to second-line drugs and ethambutol by GenoType MTBDRsl and Bactec MGIT 960 comparing with agar proportion method. Tuberculosis. 2012;92:417-21. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.05.005>
 58. Said HM, Kock MM, Ismail NA, Baba K, Omar SV, Osman AG, et al. Evaluation of the GenoType® MTBDRsl assay for susceptibility testing of second-line anti-tuberculosis drugs. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16:104-9. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0600>
 59. Tukvadze N, Bablishvili N, Apsindzelashvili R, Blumberg HM, Kempker RR. Performance of the MTBDRsl assay in Georgia. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18:233-9. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0468>
 60. Chen C, Kong W, Zhu L, Zhou Y, Peng H, Shao Y, et al. Evaluation of the GenoType® MTBDRplus line probe assay on sputum-positive samples in routine settings in China. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18:1034-9. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0857>
 61. de Abreu Maschmann R, Spies FS, de Souza Nunes L, Ribeiro AW, Machado TRM, Zaha A, et al. Performance of the GenoType MTBDRplus assay directly on sputum specimens from Brazilian patients with tuberculosis treatment failure or relapse. J Clin Microbiol. 2013;51:1606-8. <https://doi.org/10.1128/JCM.00364-13>
 62. Dorman SE, Chihota VN, Lewis JJ, van der Meulen M, Mathema B, Beylis N, et al. Genotype MTBDRplus for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance in strains from gold miners in South Africa. J Clin Microbiol. 2012;50:1189-94. <https://doi.org/10.1128/JCM.05723-11>
 63. Jin J, Zhang Y, Fan X, Diao N, Shao L, Wang F, et al. Evaluation of the GenoType® MTBDRplus assay and identification of a rare mutation for improving MDR-TB detection. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16:521-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0269>
 64. Causse M, Ruiz P, Gutiérrez JB, Zerolo J, Casal M. Evaluation of new GenoType® MTBDRplus for detection of resistance in cultures and direct specimens of *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12:1456-60.
 65. Chryssanthou E, Ångeby K. The GenoType® MTBDRplus assay for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Sweden. APMIS. 2012;120:405-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2011.02845.x>
 66. Lyu J, Kim MN, Song JW, Choi CM, Oh YM, Lee SD, et al. GenoType® MTBDRplus assay detection of drug-resistant tuberculosis in routine practice in Korea. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17:120-4. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0197>
 67. Buyankhishig B, Oyuntuya T, Tserelmaa B, Sarantuya J, Lucero MG, Mitarai S. Rapid molecular testing for multi-resistant tuberculosis in Mongolia: A diagnostic accuracy study. Int J Mycobacteriol. 2012;1:40-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2012.01.007>
 68. Farooqi JQ, Khan E, Alam SMZ, Ali A, Hasan Z, Hasan R. Line probe assay for detection of rifampicin and isoniazid resistant tuberculosis in Pakistan. J Pak Med Assoc. 2012;62:767-72.
 69. Huyen MN, Tiemersma EW, Lan NT, Cobelens FG, Dung NH, Sy DN, et al. Validation of the GenoType® MTBDRplus assay for diagnosis of multidrug resistant tuberculosis in South Vietnam. BMC Infect Dis. 2010;10:149. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-149>
 70. Keeler E, Perkins MD, Small P, Hanson C, Reed S, Cunningham J, et al. Reducing the global burden of tuberculosis: The contribution of improved diagnostics. Nature. 2006;444:49-57. <https://doi.org/10.1038/nature05446>
 71. World Health Organization. Strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis: Report of 10th meeting. Geneva: WHO; 2010.
 72. Lin H-H, Langley I, Mwenda R, Doulla B, Egwaga S, Millington KA, et al. A modelling framework to support the selection and implementation of new tuberculosis diagnostic tools [State of the art series. Operational research. Number 8 in the series]. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15:996-1004. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0062>
 73. Altman DG, Bossuyt PM. Estudios de precisión diagnóstica (STARD) y pronóstica (REMARK). Med Clin (Barc). 2005;125:49-55. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(05\)72210-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(05)72210-7)

Anexo 1. Algoritmos de búsqueda de las pruebas GTPlus, GTSL y GX

Buscador	Fecha	Algoritmos de búsqueda		
		GenoType MTBDRplus®	GenoType MTBDRsl®	GeneXpert MTB/RIF®
PubMed	10/12/2014	Search ((((((tuberculosis) OR TB)) OR Mycobacterium tuberculosis/) OR (((Tuberculosis, Multidrug-Resistant/) OR Tuberculosis/) OR Tuberculosis, Pulmonary/) AND ("2007/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))) AND GenoTypeMTBDRplus Filters: Publication date from 2007/01/01	Search ((((((tuberculosis) OR TB)) OR Mycobacterium tuberculosis/) OR (((Tuberculosis, Multidrug-Resistant/) OR Tuberculosis/) OR Tuberculosis, Pulmonary/) AND ("2007/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))) AND GenoTypeMTBDRsl	Search (((((((Tuberculosis, Multidrug-Resistant/) OR Tuberculosis/) OR Tuberculosis, Pulmonary/) AND "2007/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR (Mycobacterium tuberculosis AND ("2007/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR (((tuberculosis) OR TB) AND ("2007/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ("2007/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND (((Xpert) OR GeneXpert) OR cepheid) Filters: Publication date from 2007/01/01
Embase	15/12/2014	('tuberculosis'/exp OR tuberculosis OR 'tb'/exp OR tb AND [2007-2015]/py) OR ('mycobacterium'/exp OR mycobacterium AND ('tuberculosis'/exp OR tuberculosis) AND [2007-2015]/py) OR (tuberculosis, AND 'multidrug resistant' OR 'tuberculosis'/exp R tuberculosis OR tuberculosis, AND pulmonary AND [2007-2015]/py) AND (genotype AND mtbdrplus AND [2007-2015]/py)	('tuberculosis'/exp OR tuberculosis OR 'tb'/exp OR tb AND [2007-2015]/py) OR ('mycobacterium'/exp OR mycobacterium AND ('tuberculosis'/exp OR tuberculosis) AND [2007-2015]/py) OR (tuberculosis, AND 'multidrug resistant' OR 'tuberculosis'/exp OR tuberculosis OR tuberculosis, AND pulmonary AND [2007-2015]/py) AND (genotype AND mtbdrsl AND [2007-2015]/py)	('tuberculosis'/exp OR tuberculosis OR 'tb'/exp OR tb AND [2007-2015]/py) OR ('mycobacterium'/exp OR mycobacterium AND ('tuberculosis'/exp OR tuberculosis) AND [2007-2015]/py) OR (tuberculosis, AND 'multidrug resistant' OR 'tuberculosis'/exp OR tuberculosis, AND pulmonary AND [2007-2015]/py) AND (xpert OR genexpert OR cepheid AND [2007-2015]/py)