



Informe de **Recomendación**

Nº 548

PROCEDIMIENTOS

AGOSTO/2020

Cultivo líquido automatizado para la detección de micobacterias y prueba de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis

Brasília – DF
2020

Tecnología: Cultivo líquido automatizado para la detección de micobacterias y prueba de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis.

Indicación: Tuberculosis.

Demandante: Secretaría de Vigilancia Sanitaria del Ministerio de Salud de Brasil (SVS/MS).

Introducción: La tuberculosis es una enfermedad infecciosa de evolución crónica, causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Su diagnóstico representa una estrategia fundamental para realizar un tratamiento oportuno. El cultivo es el método estándar de oro para la confirmación bacteriológica en el diagnóstico de tuberculosis, las pruebas de sensibilidad a los fármacos y el monitoreo del tratamiento, y puede aumentar el diagnóstico hasta en un 30% cuando los pacientes tienen baciloscopia negativa. El cultivo en medio sólido es más utilizado, pero el cultivo en medio líquido en un sistema automatizado tiene la ventaja de reducir el tiempo para obtención de resultados, tanto para el crecimiento bacteriano como para la prueba de sensibilidad a los fármacos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis. En el presente Informe Técnico se presenta la evaluación del cultivo líquido automatizado para la detección de micobacterias y prueba de sensibilidad, respondiendo a la demanda de la SVS/MS por la Nota Técnica N° 5/2019-CGPNCT/DEVIT/SVS/MS (Coordinación General del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis/Departamento de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles/Secretaría de Vigilancia Sanitaria/Ministerio de Salud de Brasil).

Preguntas de investigación: Se estructuraron dos preguntas de investigación. La primera pregunta fue "¿El cultivo en medio líquido automatizado tiene un mejor desempeño para el diagnóstico de tuberculosis, en términos de proporción y tiempo de detección de micobacterias en muestras clínicas, en comparación con el cultivo en medio sólido de Löwenstein-Jensen (LJ)?". La segunda fue "¿La prueba de sensibilidad en un sistema de cultivo líquido automatizado detecta la resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea en comparación con la prueba de sensibilidad en cultivo en medio sólido (método de las proporciones)?".

Evidencias científicas: El cultivo, realizado en medios sólidos y líquidos, es la prueba estándar de referencia para el diagnóstico de la tuberculosis. Los estudios seleccionados para análisis no mostraron una diferencia de precisión entre el cultivo en medio líquido automatizado y el cultivo en medio sólido. Los resultados seleccionados para evaluar el desempeño del sistema de cultivo líquido automatizado fueron la proporción y el tiempo de detección de micobacterias en muestras clínicas; y en relación a la prueba de sensibilidad en un sistema automatizado, la capacidad para detectar la resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos de primera línea. La proporción promedio de detección de micobacterias fue del 82% (IC del 95% = 71-90%) para el cultivo líquido automatizado y 65% (IC del 95% = 51-77%) para el cultivo en medio sólido de LJ. El tiempo medio de detección de micobacterias en el sistema de cultivo líquido automatizado (14,07 días) fue menor que en el cultivo sólido (27,68 días), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Respecto a la prueba de sensibilidad realizada en el sistema de cultivo líquido automatizado, en general, se encontró una alta concordancia con el método de las proporciones en cultivo sólido ($> 90\%$), en un tiempo que osciló entre 3 y 14 días en el método MGIT y 7 y 42 días en el método de las proporciones en LJ.

Evaluación económica: El análisis de minimización de costes mostró que la sustitución de cultivo sólido por cultivo líquido automatizado para la detección de micobacterias resultaría en un costo adicional de R\$ 40,37 y para la prueba de sensibilidad un costo adicional de R\$ 323,67 por prueba realizada, con base en los valores en el SIGTAP (Sistema de Gestión de la Tabla de Procedimientos, Medicamentos y Órtesis, Prótesis y Materiales Especiales del SUS). Se reducirían estos costos a R\$ 29,08 y R\$ 92,01,

respectivamente, al considerar los costos de las pruebas en cultivo en medio sólido obtenidos de la literatura.

Análisis de impacto presupuestario: Se realizó un análisis de impacto presupuestario con un horizonte temporal de cinco años desde la perspectiva del Sistema Único de Salud (SUS). En el escenario de referencia, considerando que aproximadamente el 45% de las pruebas de cultivo de las micobacterias y el 70% de las pruebas de sensibilidad se realizarían en el sistema de cultivo líquido automatizado por el Laboratorio Central de Salud Pública (LACEN) de los Estados de Brasil, el costo total sería de R\$ 7.335.668,27. En el escenario alternativo, considerando el 60% de las pruebas de cultivo de las micobacterias y el 100% de las pruebas de sensibilidad realizadas en el sistema de cultivo líquido automatizado en el primer año, el costo sería de R\$ 9.371.002,04, y 100% de todas las pruebas en el quinto año, el costo sería de R\$ 16.408.179,94. Así, el impacto presupuestario incremental con el uso del sistema de cultivo líquido automatizado para la detección de micobacterias y pruebas de sensibilidad para todas las pruebas realizadas por los LACENs sería de R\$ 2.035.333,77 en el primer año de incorporación y R\$ 9.072.511,67 en el quinto año. El impacto presupuestario incremental se reduciría al considerar los costos de las pruebas en cultivo en medio sólido obtenidos de la literatura.

Recomendaciones internacionales: La Organización Mundial de la Salud recomienda ampliamente el cultivo líquido automatizado para la detección de micobacterias y prueba de sensibilidad desde 2007, incluso para países de ingresos bajos y medios.

Consideraciones: La principal ventaja del sistema de cultivo líquido automatizado es la reducción del tiempo de detección de micobacterias con una buena tasa de recuperación frente al cultivo en medio sólido, además de permitir la realización de la prueba de sensibilidad a los antibióticos para *M. tuberculosis*. Su incorporación para el diagnóstico y detección de resistencia antimicrobiana en el ámbito del SUS podría aumentar la cobertura de las pruebas en todo el país, de manera estandarizada, constituyéndose en una importante estrategia para el diagnóstico oportuno y control de la tuberculosis a nivel nacional.

Recomendación inicial: Conitec, en su 87ª Reunión Ordinaria, el 3 de junio de 2020, decidió someter la materia a consulta pública con una recomendación preliminar a favor de la incorporación de cultivo líquido automatizado para la detección de micobacterias y prueba de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis, en el ámbito del SUS. Se consideró que la tecnología tiene beneficios frente al cultivo en medio sólido para la detección de micobacterias y pruebas de sensibilidad, especialmente con respecto a la reducción significativa del tiempo para obtención de los resultados. Dado que las pruebas automatizadas deben realizarse en laboratorios con infraestructura adecuada y nivel de bioseguridad 3, deberán adquirirse de manera centralizada por el Ministerio de Salud de Brasil y entregadas a los LACENs. La materia se puso a disposición para consulta pública.

Consulta pública: La Consulta Pública N° 18/2020 se llevó a cabo del 16 de junio al 6 de julio de 2020. Se recibieron 42 contribuciones, de las cuales 15 eran contribuciones técnico-científicas y 27 contribuciones de experiencia u opinión de pacientes, familiares, amigos o cuidadores de pacientes, profesionales sanitarios o personas interesadas en el tema. Todas las contribuciones estuvieron de acuerdo con la recomendación preliminar de Conitec y reforzaron las principales evidencias analizadas en este informe, destacando la superioridad del cultivo líquido automatizado para la detección de micobacterias y prueba de sensibilidad a los antimicrobianos frente al cultivo en medio sólido, especialmente con respecto a la reducción significativa del tiempo para obtención de los resultados.

Recomendación final: Los miembros de Conitec presentes en la 89ª Reunión Ordinaria, el 5 de agosto de 2020, decidieron por unanimidad recomendar la incorporación del cultivo líquido automatizado

para la detección de micobacterias y prueba de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis, en el ámbito del SUS, según lo recomendado por el Ministerio de Salud. Los kits para realizar las pruebas deberán adquirirse de manera centralizada por el Ministerio de Salud, según lo acordado con la Coordinación General de Laboratorios de Salud Pública (CGLAB/MS), y entregados a los LACENS, que cuentan con la infraestructura y nivel de bioseguridad adecuados para realizar las pruebas en el ámbito de los programas de control epidemiológico de las enfermedades causadas por micobacterias. El Registro de Deliberación N° 540/2020 fue firmado.

Decisión: Incorporar el cultivo líquido automatizado para la detección de micobacterias y prueba de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis, en el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 33, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 164, sección 1, página 133, el 26 de agosto de 2020.

