

Tests moleculares en múltiples muestras como estrategia de cribado en pacientes hospitalizados con VIH en África

Alberto García-Basteiro

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Correspondencia:

Alberto García-Basteiro

E-mail: alberto.garcia-basteiro@isglobal.org

Enf Emerg 2026;25(3):180-181

doi: 10.18176/enfemerg.0054

A pesar de los avances observados en las últimas décadas en el acceso a la terapia antirretroviral (TARV)¹, la tuberculosis (TB) sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas que viven con el VIH hospitalizadas en países con alta carga de ambas infecciones y bajos recursos². El diagnóstico de tuberculosis en esta población plantea importantes desafíos debido a la incapacidad de muchos pacientes con enfermedad avanzada por VIH para producir esputo de forma espontánea, a la menor carga bacilar en esputo y a la elevada frecuencia de formas extrapulmonares³.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda principalmente dos tests diagnósticos en pacientes VIH hospitalizados: el uso de la prueba en orina *Determine TB LAM Ag* (LF-LAM) y pruebas moleculares rápidas, como el *Xpert MTB/RIF Ultra*, o el Molbio TrueNat. Hasta el año 2025, los algoritmos dependían de la presencia de síntomas, del nivel de inmunosupresión o de la disponibilidad de resultados recientes de CD4⁴. Existen estudios recientes sobre el rendimiento diagnóstico de pruebas moleculares en muestras alternativas, como las heces o la orina^{5,6} demostrando que podrían tener utilidad en pacientes viviendo con VIH. En este contexto, nos planteamos si una estrategia de screening molecular sistemático en múltiples muestras no respiratorias (orina y heces) al ingreso hospitalario podría aumentar la detección, acelerar el inicio del tratamiento y reducir la mortalidad en personas con VIH.

Dentro del consorcio TB-CAPT, financiado por la EDCTP (European & Developing Countries Clinical Trial Partnership), se propuso realizar un ensayo clínico (denominado EXULTANT) para evaluar el impacto de una estrategia ampliada de cribado microbiológico sistemático (utilizando *Xpert Ultra* en esputo, heces y orina, junto a LF-LAM en orina) frente a la práctica clínica habitual recomendada por la OMS al inicio del estudio (*Xpert Ultra* en esputo e LF-LAM según síntomas o estado inmunológico) sobre la proporción de pacientes con TB confirmada que empezaban tratamiento en los 3 primeros días de ingreso hospitalario⁷.

EXULTANT fue un ensayo pragmático, aleatorizado individualmente y controlado, realizado entre 2022 y 2024 en 11 hospitales

de Tanzania y Mozambique. Se incluyeron adultos con VIH (≥ 18 años) ingresados en salas de hospitalización de adultos sin diagnóstico ni tratamiento previo de TB en los 6 meses anteriores⁷.

El grupo intervención recibió un cribado sistemático independiente de síntomas mediante *Xpert Ultra* en esputo, heces (o frotis rectal) y orina, más LF-LAM en orina en las primeras 72 h tras la admisión.

El grupo control recibió el estándar de atención médica según criterios OMS (*Xpert Ultra* en esputo si había síntomas compatibles de TB; LF-LAM si presentaban síntomas o enfermedad avanzada por VIH con CD4 < 200 células/ μ L). Es importante mencionar que el estándar local de atención médica en Mozambique y Tanzania pre-EXULTANT no siempre incluía LF-LAM, pues este test rápido se utilizaba erráticamente (según disponibilidad y no en todas las unidades), en los hospitales participantes.

El estudio buscaba principalmente tener un impacto en la proporción de participantes con TB confirmada microbiológicamente que iniciaron tratamiento anti-tuberculosis dentro de las 72 horas posteriores al ingreso hospitalario. Como objetivos secundarios se evaluaron la mortalidad por cualquier causa a las 8 semanas, el impacto de la intervención en la cantidad de nuevos diagnósticos hechos en diferentes periodos, la cantidad de pacientes en los que se recogían las muestras predefinidas o el rendimiento diagnóstico incremental de cada tipo de muestra, entre otros. Los detalles del diseño se pueden consultar en el protocolo del estudio⁷.

Se aleatorizaron 1172 participantes (mediana de edad: 44 años; 61,0% mujeres; 75,4% en TARV; mediana de CD4: 232 células/ μ L). Solo el 54,5% de los pacientes en el grupo intervención y el 51,9% en el control pudieron aportar una muestra de esputo. En cambio, las muestras de orina (96,9%) y heces/frotis rectal (78,9%) se obtuvieron con alta factibilidad en el grupo intervención (en el grupo control no estaba indicado)⁷.

Un 16,0% (93/582) de los participantes del grupo intervención frente al 15,3% (90/590) del grupo control tuvieron tuberculosis microbiológicamente confirmada y empezaron tratamiento etiológico (diferencia del 0,7%, IC 95%: -3,4 a 4,8; $p=0,73$) en las

primeras 72 horas. La proporción total de casos confirmados microbiológicamente fue similar en ambos brazos (25,6% en intervención vs 24,9% en control). La mortalidad global a las 8 semanas fue del 25,8% en el grupo intervención y del 28,8% en el grupo control (HR 0,86, IC 95%: 0,69 a 1,07), si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,18$)⁷.

La prueba en orina LF-LAM proporcionó la mayor tasa de confirmación bacteriológica y fue la técnica que logró ser positiva como test único (59% del total de casos confirmados). El esputo representó la menor contribución de casos positivos adicionales. Las muestras no respiratorias (Xpert Ultra en heces y orina) resultaron ser los únicos tests positivos en el 6% de los casos confirmados⁷.

Uno de los hallazgos inesperados del EXULTANT fue que aproximadamente un 40% de los pacientes con confirmación microbiológica no habían iniciado tratamiento para la TB a las 8 semanas, correspondiendo la gran mayoría (85,3%) a aquellos con un único resultado positivo por LF-LAM (y con Xpert Ultra negativo en el resto de muestras). La mortalidad a las 8 semanas en este subgrupo fue similar entre los que iniciaron tratamiento (23,6%) y los que no lo iniciaron (25,4%), lo que sugiere posibles problemas de especificidad (falsos positivos) que se puede traducir en una falta de confianza clínica por parte de los clínicos, si bien también puede reflejar en una falta de formación para la interpretación del test⁷.

Los resultados del estudio muestran que la adición del cribado molecular sistemático con Xpert Ultra en orina y heces al algoritmo estándar (que ya incluye LF-LAM) no aumentó la proporción de pacientes tratados precozmente ni redujo la mortalidad a las 8 semanas en personas con VIH hospitalizadas. Aunque la prueba LF-LAM es posiblemente la que más sensibilidad tiene en pacientes VIH con inmunosupresión, como la población de estudio del ensayo EXULTANT, la falta de inicio de tratamiento en un porcentaje considerable de pacientes con prueba positiva única refleja una limitada confianza clínica o la presencia de falsos positivos, reforzando la necesidad urgente de pruebas diagnósticas de nueva generación en orina basadas en LAM con mayor precisión diagnóstica^{8,9}. Esto ha impactado de forma notable en la contribución de las muestras extrapulmonares al diagnóstico de TB en estos pacientes. Aun así, ante la dificultad recurrente de obtener esputo en pacientes con VIH gravemente enfermos, los datos del estudio muestran cómo las pruebas moleculares realizadas en heces (o el frotis rectal) y orina se consolidan como alternativas útiles para el diagnóstico de enfermedad y de fácil recolección cuando el esputo no está disponible.

La implementación universal de un paquete diagnóstico ampliado multimuestra con Xpert Ultra no parece estar justifi-

cada de forma rutinaria en entornos hospitalarios donde LF-LAM esté disponible y bien integrado en los protocolos de actuación. Es importante estudiar con profundidad si el LF-LAM tiene una especificidad menor a lo que se venía reportando para entender cuál es el mejor encaje dentro del algoritmo diagnóstico en pacientes VIH hospitalizados. El estudio sí apoya el uso de muestras de heces u orina cuando el esputo no está disponible.

Los resultados detallados de este estudio fueron publicados este año 2026 por Cossa *et al.*¹⁰.

Bibliografía

- 1 Letang E, Ellis J, Naidoo K, Casas EC, Sánchez P, Hassan-Moosa R, *et al.* Tuberculosis-HIV Co-Infection: Progress and Challenges After Two Decades of Global Antiretroviral Treatment Roll-Out. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56: 446-54.
- 2 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva, Switzerland, 2025.
- 3 Barr DA, Lewis JM, Feasey N, Schutz C, Kerkhoff AD, Jacob ST, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* bloodstream infection prevalence, diagnosis, and mortality risk in seriously ill adults with HIV: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:742-52.
- 4 World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 6, tuberculosis and comorbidities. Switzerland, Geneva, 2024.
- 5 Sossen B, Székely R, Mukoka M, Muyoyeta M, Nakabugo E, Hella J, *et al.* Urine-Xpert Ultra for the diagnosis of tuberculosis in people living with HIV: a prospective, multicentre, diagnostic accuracy study. *Lancet Glob Health.* 2024;12:e2024-2034.
- 6 Kasule GW, Hermans S, Acacio S, Kay A, Nsubuga JK, Fernández-Escobar C, *et al.* Performance of stool Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* among adults living with HIV: a multicentre, prospective diagnostic study. *Lancet Microbe.* 2025;(7):101085.
- 7 Mangu C, Cossa M, Ndege R, Khosa C, Leukes V, de la Torre-Pérez L, *et al.* Expanding Xpert MTB/RIF Ultra® and LF-LAM testing for diagnosis of tuberculosis among HIV-positive adults admitted to hospitals in Tanzania and Mozambique: a randomized controlled trial (the EXULTANT trial). *BMC Infect Dis.* 2024;24:831.
- 8 Gils T, Madonsela T, Kamele M, Ayakaka I, Van Heerden A, Vlieghe E, *et al.* Low tuberculosis treatment initiation after positive tuberculosis lipoarabinomannan results. *ERJ Open Res.* 2024;10. doi: 10.1183/23120541.00182-2024.
- 9 Ahsberg J, Puplampu P, Kwashie A, Commey JO, Ganu VJ, Omari MA, *et al.* Point-of-Care Urine Lipoarabinomannan Testing to Guide Tuberculosis Treatment among Severely Ill Inpatients with Human Immunodeficiency Virus in Real-World Practice: A Multicenter Stepped Wedge Cluster-Randomized Trial from Ghana. *Clinical Infectious Diseases.* 2023;77:1185-93.
- 10 Cossa M, Ndege R, Meggi B, Mangu C, Leukes V, Sabi I, *et al.* Expanding Xpert MTB/RIF Ultra and lateral flow urine lipoarabinomannan testing for diagnosis of tuberculosis among adults living with HIV admitted to hospitals in Tanzania and Mozambique (EXULTANT): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2026;26:881-93.