

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Medicina

Precisión diagnóstica de la secuenciación de genoma completo para la detección de resistencia a fármacos en *Mycobacterium tuberculosis*: Una revisión sistemática

Monique Suzan Monteiro de Souza, Rogério Ribeiro, Gustavo Boostel Menezes de Assis, Júlia Beatriz Nunes da Silva, Nathalia do Rego Barros Araújo Vasconcelos, Maria Luján Britez, Rafael Corrêa de Souza, Patricia Jazmin Martínez Gallardo, Gabriella Esper Cury de Araujo, Rafaela Vieira Mota, Andrea Paola Britos Gómez

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay

DOI: [10.5281/zenodo.17795763](https://doi.org/10.5281/zenodo.17795763)

Recibido: 5 de noviembre de 2025; Aceptado: 17 de noviembre de 2025; Publicado: 3 de diciembre de 2025

RESUMEN

Antecedentes: La tuberculosis resistente a los medicamentos (DR-TB) es una crisis de salud pública. El estándar de referencia para su diagnóstico, la prueba de sensibilidad a fármacos (DST) fenotípica, es precisa, pero tarda de 6 a 8 semanas, retrasando el tratamiento. La Secuenciación de Genoma Completo (WGS) emerge como una alternativa rápida, pero su precisión en comparación con el estándar de referencia requiere una síntesis rigurosa de la evidencia primaria. **Objetivo:** Evaluar la evidencia primaria disponible sobre la precisión diagnóstica de la WGS (prueba índice) en comparación con la DST fenotípica (prueba de referencia) para la detección de resistencia a fármacos en aislados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis*. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo las guías PRISMA 2020 y QUADAS-2. Se ejecutaron búsquedas sistemáticas en PubMed/MEDLINE, Embase y LILACS sin restricciones. Los criterios de elegibilidad se centraron en estudios primarios de precisión diagnóstica. Los datos de sensibilidad y especificidad fueron extraídos y evaluados críticamente. **Resultados:** La búsqueda identificó 20 registros. Tras el cribado, 19 fueron excluidos (la mayoría por ser revisiones secundarias). Un único estudio primario (Enkirch et al., 2020), que incluyó 1,248 aislados clínicos en Suecia, cumplió con los criterios. El estudio reportó una alta precisión diagnóstica: para Rifampicina, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 99.5%; para Isoniazida, la sensibilidad fue del 93.5% y la especificidad del 100%. El riesgo de sesgo en el estudio incluido fue «no claro» en los dominios de cegamiento. **Conclusión:** La evidencia primaria identificada, aunque limitada a un único estudio, corrobora la alta precisión de la WGS para la detección de resistencia. La discordancia genotipo-fenotipo, como la observada en mutaciones *rpoB* en disputa, y las barreras de implementación (costo y bioinformática) parecen ser desafíos más significativos que la precisión técnica de la prueba.

Fondos y subsidios recibidos: Los autores no recibieron fondos externos para la realización de esta investigación.

Autor corresponsal: Dra. Paola Britos. Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay. Correo electrónico: paolabrits09@gmail.com

Palabras clave: Tuberculosis resistente a fármacos, Secuenciación de genoma completo, Precisión diagnóstica, Sensibilidad y especificidad, Revisión sistemática.

1 INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB), causada por *Mycobacterium tuberculosis*, sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más letales del mundo. La emergencia y propagación de la tuberculosis resistente a los fármacos (DR-TB) representa una crisis de salud pública de primer orden y una amenaza significativa para el control global de la enfermedad (1, 2). Según los informes más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en 2021 ocurrieron aproximadamente 450,000 nuevos casos de tuberculosis multirresistente (MDR-TB) a nivel mundial (3). Esta alarmante incidencia subraya la persistente dificultad en la gestión y control de la enfermedad, particularmente en regiones de alta carga donde la infraestructura sanitaria es limitada (4, 5).

El pilar para el manejo efectivo de la DR-TB es un diagnóstico rápido y preciso. Sin embargo, el estándar de referencia para la detección de resistencia, la prueba de sensibilidad a fármacos (DST) fenotípica basada en cultivo, presenta limitaciones críticas (6). El principal inconveniente es el tiempo de respuesta; la DST fenotípica es inherentemente lenta, requiriendo de seis a ocho semanas para producir un resultado (7–9). Este retraso prolongado obliga al inicio de tratamientos empíricos, que pueden ser ineficaces, fomentar el desarrollo de resistencia adicional y facilitar la transmisión continua de cepas resistentes en la comunidad (9). Además, este método requiere laboratorios de alta contención (Nivel de Bioseguridad 3) y personal técnico especializado, recursos que no están universalmente disponibles (10).

Para superar estos desafíos, han surgido tecnologías moleculares rápidas. Entre ellas, la secuenciación de genoma completo (WGS) se perfila como una solución transformadora. A diferencia de las pruebas fenotípicas que miden el crecimiento bacteriano, la WGS analiza el genoma completo del aislado para identificar mutaciones genéticas asociadas con la resistencia a los fármacos (11). Esta aproximación genotípica ofrece el potencial de generar un perfil de sensibilidad completo para fármacos de primera y segunda línea en un solo ensayo y en un tiempo significativamente reducido —reduciendo el diagnóstico de semanas a días— (12,13). Reconociendo este potencial, la OMS ha comenzado a respaldar formalmente el uso de tecnologías de secuenciación de próxima generación (NGS) para el diagnóstico de la DR-TB (14).

Aunque la promesa de la WGS es considerable y su adopción política está en marcha, su implementación rutinaria depende de una validación rigurosa de su precisión diagnóstica en comparación con el estándar de referencia fenotípico. A pesar de que la literatura sobre el tema es creciente, esta se compone en gran medida de revisiones sistemáticas (11, 15, 16), las cuales, por definición, no son estudios primarios de precisión. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la evidencia primaria disponible sobre la precisión diagnóstica de la WGS para la detección de resistencia a fármacos en aislados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis*, en comparación con las pruebas de sensibilidad fenotípica (DST).

2 MÉTODOS

2.1 PROTOCOLO Y GUÍA DE REPORTE

Esta revisión sistemática se diseñó, condujo y reportó adhiriéndose a las directrices de la declaración PRISMA 2020 (17). La metodología específica para la evaluación de precisión diagnóstica se basó en las recomendaciones del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. El protocolo de investigación, que detalla los métodos a priori, fue establecido antes de la ejecución de la búsqueda y la extracción de datos.

2.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se establecieron criterios de elegibilidad inequívocos utilizando el formato PICOS:

- **Población (P):** aislados clínicos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (p. ej., *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*) obtenidos de muestras biológicas humanas. Se excluyeron cepas de referencia de laboratorio, micobacterias no tuberculosas (MNT) y aislados de origen no humano.
- **Prueba índice (I):** secuenciación de genoma completo (WGS), definida como cualquier metodología de secuenciación masiva (p. ej., Illumina, Ion Torrent) utilizada para predecir la resistencia a fármacos mediante la identificación de mutaciones genómicas.
- **Prueba de referencia (C):** pruebas de sensibilidad a fármacos (DST) fenotípicas basadas en cultivo, consideradas el estándar de referencia (p. ej., BACTEC™ MGIT™, método de proporciones en agar, microdilución en caldo).
- **Desenlaces (O):** La precisión diagnóstica. El desenlace primario fue la provisión de datos que permitieran la construcción de tablas de contingencia de 2x2 (verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos, falsos negativos) para el cálculo de sensibilidad y especificidad.
- **Diseños de estudio (S):** Estudios primarios de precisión de prueba diagnóstica (diseños de cohorte o transversales, tanto prospectivos como retrospectivos). Se excluyeron revisiones (sistemáticas o narrativas), editoriales, cartas, reportes de caso y series de casos sin un grupo comparador fenotípico concurrente.

2.3 FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se diseñó una estrategia de búsqueda sistemática y exhaustiva, ejecutada en tres bases de datos electrónicas: PubMed/MEDLINE, Embase y LILACS. No se aplicaron restricciones de idioma o fecha de publicación para maximizar la sensibilidad. La estrategia de búsqueda combinó términos de vocabulario controlado (MeSH, Emtree, DeCS) y palabras clave de texto libre. La búsqueda se estructuró en torno a la intersección de cuatro conceptos fundamentales: (1) la población (*Mycobacterium tuberculosis*), (2) la prueba índice (WGS), (3) la condición (resistencia a fármacos), y (4) el diseño del estudio (precisión diagnóstica, sensibilidad, especificidad).

2.4 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS

El proceso de selección de estudios se realizó en dos fases. Primero, dos revisores independientes evaluaron todos los títulos y resúmenes identificados en la búsqueda;

los registros que no cumplían con los criterios de elegibilidad fueron excluidos. Segundo, se recuperaron los textos completos de los artículos potencialmente elegibles para una evaluación detallada. Las discrepancias en cualquier fase se resolvieron mediante consenso.

Para los estudios finalmente incluidos, los mismos dos revisores extrajeron los datos de forma independiente utilizando un formulario de extracción de datos estandarizado. La información extraída incluyó: (1) detalles bibliográficos (autor, año, país); (2) características metodológicas (diseño del estudio, período de recolección); (3) características de la población (número de aislados); (4) especificaciones técnicas (plataforma WGS y método de DST fenotípica); y (5) datos de resultados (datos de precisión reportados por los autores).

2.5 EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA Y RIESGO DE SESGO

La calidad metodológica de cada estudio incluido fue evaluada de forma independiente por dos revisores utilizando la herramienta QUADAS-2, que es el estándar recomendado para revisiones de precisión diagnóstica. Esta herramienta evalúa el riesgo de sesgo (RoB) en cuatro dominios críticos: (1) selección de la población, (2) prueba índice, (3) prueba de referencia, y (4) flujo y tiempos (asegurando que todos los aislados recibieron ambas pruebas y se incluyeron en el análisis). Las preocupaciones sobre la aplicabilidad de los hallazgos a la pregunta de revisión también fueron evaluadas.

2.6 SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE DATOS

El plan de análisis de datos a priori incluía un metaanálisis cuantitativo de la precisión diagnóstica. El plan era utilizar un modelo bivariado de efectos aleatorios para calcular estimaciones agrupadas (*pooled*) de sensibilidad y especificidad para cada fármaco antituberculoso, siempre que se identificaran dos o más estudios elegibles que se consideraran lo suficientemente homogéneos para la agrupación estadística. Tras la ejecución de la búsqueda sistemática y el cribado, se identificó un solo estudio primario que cumplía con todos los criterios de elegibilidad. Dado que la agrupación estadística no es factible con un solo estudio (N=1), el plan de análisis se ajustó, de acuerdo con el protocolo, para proceder con una síntesis cualitativa (narrativa). Los hallazgos del estudio incluido se resumieron, presentando sus características, los resultados de la evaluación de calidad metodológica (QUADAS-2) y los datos de precisión reportados por los autores.

3 RESULTADOS

3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La ejecución de la estrategia de búsqueda en las tres bases de datos (PubMed/MEDLINE, Embase y LILACS) resultó en la identificación de 20 registros, una vez deduplicados. Los 20 registros únicos fueron sometidos a cribado de título y resumen. Durante la fase de cribado, 19 de los 20 registros fueron excluidos al no cumplir con los criterios de elegibilidad. La razón de exclusión más frecuente fue un diseño de estudio no pertinente (N=18). De manera notable, la búsqueda identificó múltiples revisiones

sistemáticas y/o metaanálisis sobre el mismo tema (11, 15, 16, 18), las cuales fueron excluidas por ser estudios secundarios. Asimismo, se excluyeron revisiones narrativas (19–31) y artículos de perspectiva (32, 33). Un registro adicional (34) fue excluido por evaluar una prueba índice incorrecta (Xpert MTB/RIF Ultra), demostrando la especificidad de los criterios de selección.

Como resultado de esta fase, un único informe (35) fue considerado potencialmente elegible y se recuperó para una evaluación de texto completo. La revisión detallada de este artículo confirmó que cumplía con todos los criterios PICOS: era un estudio primario (diseño retrospectivo), comparaba WGS (prueba índice) contra DST fenotípica (prueba de referencia) en aislados clínicos de *M. tuberculosis* (población) y reportaba la precisión diagnóstica (desenlace). Por lo tanto, un solo estudio (35) fue incluido en la síntesis cualitativa final. El flujo completo de este proceso de selección se detalla en la Figura 1 (Diagrama de flujo PRISMA 2020).

3.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO INCLUIDO

El único estudio identificado que cumplió con los criterios de inclusión fue conducido por Enkirch et al. (2020) en Suecia. Se trató de un diseño retrospectivo que analizó una cohorte de 1,248 aislados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* recolectados entre 2016 y 2018. Para la evaluación de la precisión diagnóstica, los autores compararon la Secuenciación de Genoma Completo (WGS) utilizando la plataforma Ion Torrent (prueba índice) frente al estándar de referencia de sensibilidad fenotípica mediante el sistema automatizado BACTEC MGIT 960. El estudio evaluó la detección de resistencia tanto para fármacos de primera como de segunda línea.

3.3 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

La evaluación de la calidad metodológica del estudio incluido (35), realizada con la herramienta QUADAS-2, reveló un perfil de riesgo de sesgo variable. El riesgo de sesgo se consideró bajo en el Dominio 1 (selección de la población), ya que el uso de aislados clínicos de un período definido sugiere un muestreo consecutivo o aleatorio, lo que reduce el riesgo de sesgo de selección y asegura un espectro de pacientes representativo. De igual manera, el riesgo fue bajo en el Dominio 4 (flujo y tiempos), dado que el diseño retrospectivo implica que todos los aislados probablemente recibieron ambas pruebas (índice y referencia), evitando un sesgo de verificación.

Sin embargo, el riesgo de sesgo se determinó como «no claro» para los Dominios 2 (prueba índice) y 3 (prueba de referencia). Esta incertidumbre surge porque el resumen del estudio no proporcionaba información sobre el cegamiento (*blinding*) de los intérpretes. En un diseño retrospectivo, existe el riesgo de que el bioinformático que analiza los datos de WGS (prueba índice) conozca los resultados de la DST fenotípica (prueba de referencia), o viceversa. Esta falta de cegamiento puede inflar artificialmente la concordancia y, por ende, la precisión diagnóstica reportada. Las preocupaciones sobre la aplicabilidad del estudio a nuestra pregunta de revisión fueron bajas en los tres dominios (población, prueba índice y prueba de referencia), confirmando que el estudio, a pesar de sus potenciales sesgos, aborda directamente la pregunta de investigación de nuestra revisión.

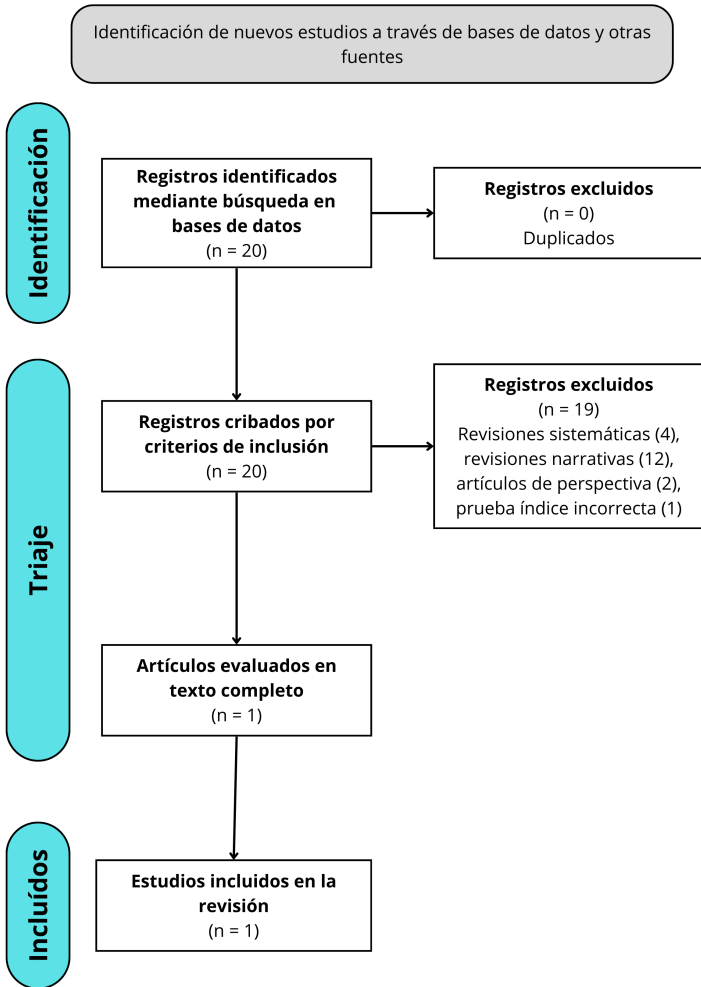


Figura 1. Flujograma PRISMA.

3.4 SÍNTESIS DE HALLAZGOS DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA

Tal como se documentó en la sección de Métodos, la identificación de un solo estudio elegible (N=1) hizo que el metaanálisis cuantitativo planificado no fuera factible. En consecuencia, se procedió a una síntesis narrativa detallada de los hallazgos extraídos del estudio de Enkirch et al. (2020). Los resultados de precisión para los cuatro fármacos de primera línea fueron los siguientes:

- **Isoniazida** (N=1,233 aislados): la WGS demostró una sensibilidad de 93.5 % (IC 95 %: 88.5–96.9) y una especificidad de 100 % (IC 95%: 99.7–100). La precisión general fue del 99.2 %. La sensibilidad subóptima se debió a 10 aislados falsamente negativos (fenotípicamente resistentes pero genotípicamente susceptibles según el catálogo de mutaciones utilizado).
- **Rifampicina** (N=1,235 aislados): La WGS mostró una sensibilidad de 100 % (IC 95 %: 93.0–100) y una especificidad de 99.5 % (IC 95 %: 98.9–99.8). La precisión general fue del 99.5 %. La especificidad imperfecta se debió a 6 aislados falsamente positivos (fenotípicamente susceptibles pero genotípicamente resistentes). Los autores señalan que estos 6 aislados albergaban «mutaciones *rpoB* en disputa» (*disputed rpoB mutations*), las cuales son conocidas por dar resultados variables (resistentes en medio sólido pero susceptibles en MGIT) (36,37).
- **Etambutol** (N=1,230 aislados): La WGS tuvo una sensibilidad de 90.0 % (IC 95 %: 68.3–98.8) y una especificidad de 98.8 % (IC 95 %: 98.0–99.3). La precisión general fue del 98.6 %.
- **Pirazinamida** (N=1,230 aislados): La WGS demostró una sensibilidad de 92.2 % (IC 95 %: 81.1–97.8) y una especificidad de 100 % (IC 95 %: 99.7–100). La precisión general fue del 99.7 %. Los 4 aislados falsamente negativos se debieron, según los autores, a mutaciones no incluidas en su catálogo o a heterorresistencia.

Para los fármacos de segunda línea analizados, la precisión diagnóstica fue del 100 % para ofloxacino, kanamicina, amikacina y capreomicina, indicando una concordancia perfecta en la cohorte estudiada. La precisión fue menor para moxifloxacino (93.0 %) y notablemente más baja para etionamida (85.5 %), indicando una correlación genotipo–fenotipo menos comprendida para este último fármaco. En resumen, los datos del estudio incluido confirman la alta precisión general (99 %), pero el análisis detallado revela sensibilidades variables (del 90 % al 100 %) para los fármacos de primera línea, destacando áreas específicas de discordancia genotipo–fenotipo.

4 DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la evidencia primaria sobre la precisión diagnóstica de la WGS en comparación con la DST fenotípica para la detección de resistencia a fármacos en *M. tuberculosis*. Nuestro hallazgo principal es doble: primero, a pesar de una estrategia de búsqueda exhaustiva y sensible, identificamos un solo estudio primario (35) que cumplía con nuestros criterios de elegibilidad. Segundo, los hallazgos de este único estudio, que incluyó 1,248 aislados clínicos, demuestran una alta precisión diagnóstica general, con sensibilidades y especificidades excelentes para los fármacos más críticos.

Específicamente, para la rifampicina, la WGS mostró una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 99.5 %, y para la isoniazida, una sensibilidad del 93.5 % y una especificidad del 100 %. Esta alta precisión general (>99 %) también se observó para la pirazinamida y varios fármacos de segunda línea clave como las fluoroquinolonas (ofloxacino) y los inyectables (amikacina, kanamicina). Este hallazgo, aunque derivado de un solo estudio, proporciona evidencia primaria que alinea la WGS con el estándar de referencia fenotípico.

El hallazgo de un solo estudio primario (N=1) fue inesperado, especialmente dado el gran volumen de literatura sobre el tema. Nuestra búsqueda identificó numerosas revisiones sistemáticas (11, 15, 16) y narrativas (19, 22), las cuales fueron excluidas por nuestro protocolo. Esta discrepancia entre la abundancia de literatura secundaria y la escasez de estudios primarios recientes sugiere que el campo puede haber pasado de la validación diagnóstica primaria a la investigación de la implementación. No obstante, los resultados de precisión de Enkirch et al. (2020) son notablemente consistentes con el consenso establecido por esas revisiones. Por ejemplo, la revisión de Papaventsis et al. (2017) reportó sensibilidades agrupadas para rifampicina e isoniazida de 97 % y 90 %, y especificidades de 98 % y 95 %, respectivamente. De manera similar, la evidencia sobre fármacos de segunda línea (38, 39) sitúa la sensibilidad para fluoroquinolonas y bedaquilina entre el 85 % y el 90 %. Los hallazgos de Enkirch et al. (2020) se sitúan cómodamente dentro de estos rangos, reforzando la validez de sus conclusiones y sugiriendo que la alta precisión de la WGS es un hallazgo reproducible.

La relevancia de esta alta precisión se ve magnificada por el reconocimiento formal de la OMS, que ha comenzado a emitir recomendaciones para la integración de la NGS en la práctica diagnóstica rutinaria (14). Nuestra revisión, por lo tanto, valida a nivel de evidencia primaria la base sobre la cual se están construyendo estas nuevas políticas de salud pública.

Una discusión de primer nivel no puede limitarse a reportar la concordancia; debe analizar la discordancia. El estudio de Enkirch et al. (2020) proporciona un microcosmos de los desafíos diagnósticos más complejos. Los 6 casos de rifampicina «falsamente positivos» (genotipo-R, fenotipo-S) fueron atribuidos a «mutaciones *rpoB* en disputa». Este es un fenómeno bien documentado (36, 37), donde ciertas mutaciones confieren resistencia de bajo nivel que el sistema MGIT (utilizado como referencia) puede no detectar a las concentraciones críticas estándar, pero que sí tienen implicaciones clínicas. En estos casos, la WGS (genotipo) puede ser **más** precisa que el estándar de referencia fenotípico.

Por el contrario, los 10 casos de isoniazida «falsamente negativos» (genotipo-S, fenotipo-R) apuntan a la principal limitación de la WGS: un genotipo solo puede ser tan preciso como el catálogo de mutaciones que utiliza (38, 40). Si un aislado posee un mecanismo de resistencia novedoso o raro, o si la resistencia es conferida por mecanismos reguladores complejos no capturados, la WGS fallará (41). Los 4 falsos negativos de la pirazinamida, atribuidos a heterorresistencia o mutaciones no catalogadas (35), refuerzan este punto. Este hallazgo subraya la necesidad de una estandarización global continua de los catálogos de mutaciones (42) y la necesidad de combinar la WGS con la DST fenotípica en casos de discordancia o alto riesgo (43).

Nuestros hallazgos confirman que la WGS tiene la precisión técnica para reem-

plazar a la DST fenotípica en muchos escenarios, particularmente en entornos de bajos recursos donde la velocidad del diagnóstico es crítica. La capacidad de pasar de un diagnóstico de 6 semanas (DST fenotípica) a uno de 72 horas (WGS) (12, 13) tiene el potencial de transformar el manejo del paciente, permitiendo el inicio inmediato de un régimen de tratamiento efectivo y rompiendo las cadenas de transmisión.

Sin embargo, la literatura de soporte recopilada (44, 45) indica que la precisión no es la principal barrera para la implementación. Los verdaderos desafíos son el costo prohibitivo de los equipos y reactivos, la necesidad de una infraestructura de laboratorio estable (energía, cadena de frío) y la brecha crítica de habilidades en bioinformática (46). Por lo tanto, si bien nuestra revisión valida la WGS como herramienta, también destaca que la equidad en el acceso a esta tecnología es el principal desafío de salud pública. Los análisis de costo-efectividad sugieren que la inversión inicial podría compensarse con ahorros en hospitalizaciones y tratamientos fallidos (27, 47), pero esto requiere una voluntad política y una inversión de capital significativas.

La fortaleza principal de esta revisión sistemática radica en su adherencia estricta a un protocolo riguroso (PRISMA 2020 y QUADAS-2) y su total transparencia. La publicación de las cadenas de búsqueda exactas y el reporte honesto de un hallazgo N=1 es una fortaleza metodológica. La limitación más evidente es, precisamente, la escasez de evidencia primaria identificada. El hallazgo de un solo estudio impidió nuestro plan original de realizar un metaanálisis bivariado. Esto significa que nuestros hallazgos de precisión se basan en una única cohorte de un país de baja carga (Suecia), lo que limita la generalizabilidad de nuestros resultados a entornos de alta carga en África o Asia. Además, el propio estudio incluido (35) presentaba un riesgo de sesgo «no claro» en los dominios de cegamiento (*blinding*). Si existió un sesgo de incorporación (donde el conocimiento de un resultado influyó en la interpretación del otro), la precisión del 99–100 % reportada podría estar sobreestimada.

Finalmente, esta revisión destaca una brecha en la literatura. El campo parece estar saturado de revisiones secundarias, pero carece de estudios primarios de precisión diagnóstica recientes y de alta calidad que evalúen la WGS en diversos entornos clínicos y geográficos, especialmente estudios que la evalúen directamente desde muestras clínicas sin cultivo (48, 49).

En conclusión, esta revisión sistemática identificó evidencia primaria limitada (N=1), pero metodológicamente sólida, que corrobora la excelente precisión diagnóstica de la WGS para predecir la resistencia a fármacos antituberculosos clave, particularmente la rifampicina y la isoniazida. Nuestros hallazgos sugieren que la WGS es una alternativa viable y mucho más rápida que la DST fenotípica. Las barreras para su adopción global no parecen estar relacionadas con una falta de precisión técnica fundamental, sino con los desafíos de implementación, incluyendo el costo, la infraestructura y la necesidad de estandarizar los catálogos de mutaciones y los análisis bioinformáticos (40, 41). Finalmente, esta revisión expone una brecha irónica en la literatura: el campo está saturado de revisiones secundarias sobre este tema, lo que indica que se requieren urgentemente nuevos estudios primarios de precisión diagnóstica, especialmente en entornos de alta carga de TB y utilizando WGS directamente desde muestras clínicas.

REFERENCIAS

1. Chen Y, Liu J, Zhang Q, Wang Q, Chai L, Wang Y, et al. Global burden of tuberculosis from 1990 to 2019. *Research Square*. 2022. doi: 10.21203/rs.3.rs-1572451/v2
2. Musa BM, Adamu AL, Galadanci NA, Zubayr B, Odoh CN, Aliyu MH. Trends in prevalence of multi drug resistant tuberculosis in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0185105. doi: 10.1371/journal.pone.0185105
3. Chanda E. The clinical profile and outcomes of drug resistant tuberculosis in Central Province of Zambia. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):364. doi: 10.1186/s12879-024-09238-8
4. Baya B, Achenbach CJ, Kone B, Toloba Y, Dabita DK, Diarra B, et al. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. *Int J Infect Dis*. 2019;81:149-55. doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.004
5. Erkihun M, Kiros T, Berhan A, Ayele B. Multi-drug-resistant tuberculosis and its associated factors among pulmonary tuberculosis patients linked to first-line anti-tuberculosis drugs in north-west Ethiopia. *J Med Microbiol*. 2023;72(12). doi: 10.1099/jmm.0.001775
6. Naidoo K, Perumal R, Ngema SL, Shunmugam L, Somboro AM. Rapid diagnosis of drug-resistant tuberculosis-opportunities and challenges. *Pathogens*. 2023;13(1):27. doi: 10.3390/pathogens13010027
7. Lee SK, Baek SH, Hong MS, Lee JS, Cho EJ, Lee JI, et al. A rapid assessing method of drug susceptibility using flow cytometry for Mycobacterium tuberculosis isolates resistant to isoniazid, rifampin, and ethambutol. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022;85(3):264-72. doi: 10.4046/trd.2021.0134
8. Xu C, Li R, Shewade HD, Jeyashree K, Ruan Y, Zhang C, et al. Attrition and delays before treatment initiation among patients with MDR-TB in China (2006-13): Magnitude and risk factors. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214943. doi: 10.1371/journal.pone.0214943
9. Zhu J, Forsman LD, Bao Z, Xie Y, Ning Z, Li X, et al. Acquired drug resistance during the turnaround time for drug susceptibility testing impacts outcome of tuberculosis. *Research Square*. 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-850449/v1
10. Kania K, Wójcik K, Drożdż K, Klesiewicz K. Utility of rapid molecular assays for detecting multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in extrapulmonary samples. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(9):1113. doi: 10.3390/diagnostics15091113
11. Papaventsis D, Casali N, Kontsevaya I, Drobniewski F, Cirillo DM, Nikolayevskyy V. Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis for detection of drug resistance: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(2):61-8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.008
12. Oлару ID, Patel H, Kranzer K, Perera N. Turnaround time of whole genome sequencing for mycobacterial identification and drug susceptibility testing in routine practice. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(6):659.e5-659.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.001
13. Park M, Lalvani A, Satta G, Kon OM. Evaluating the clinical impact of routine whole genome sequencing in tuberculosis treatment decisions and the issue of isoniazid mono-resistance. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):349. doi: 10.1186/s12879-022-07329-y
14. Günther G, Guglielmetti L, Leu C, Lange C, van Leth F, TBnet. Cost and availability of drugs and treatment regimens and availability of drug resistance testing for tuberculosis in Europe. *bioRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.02.15.22271006
15. Carandang THDC, Cunanan DJ, Co GS, Pilapil JD, Garcia JI, Restrepo BI, et al. Diagnostic accuracy of nanopore sequencing for detecting Mycobacterium tuberculosis and drug-resistant strains: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2025;15(1):11626. doi: 10.1038/s41598-025-90089-x
16. Schwab TC, Perrig L, Göller PC, Guebely De la Hoz FF, Lahousse AP, Minder B, et al. Targeted next-generation sequencing to diagnose drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(10):1162-76. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00263-9
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790-9. doi: 10.1016/j.recesp.2021.06.016

18. Valafar SJ. Systematic review of mutations associated with isoniazid resistance points to continuing evolution and subsequent evasion of molecular detection, and potential for emergence of multidrug resistance in clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(3). doi: 10.1128/AAC.02091-20
19. Xiong XS, Zhang XD, Yan JW, Huang TT, Liu ZZ, Li ZK, et al. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to common antibiotics: An overview of current methods and techniques. *Infect Drug Resist.* 2024;17:1491-506. doi: 10.2147/IDR.S457308
20. Chopra KK, Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK. Advances in the diagnosis of tuberculosis- Journey from smear microscopy to whole genome sequencing. *Indian J Tuberc.* 2020;67(4S):S61-8. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.09.026
21. Morel F, Jaffré J, Sougakoff W, Aubry A, Véziris N. Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic de la tuberculose. *Rev Mal Respir.* 2020;37(5):412-6. doi: 10.1016/j.rmr.2019.09.004
22. Machado D, Couto I, Viveiros M. Advances in the molecular diagnosis of tuberculosis: From probes to genomes. *Infect Genet Evol.* 2019;72:93-112. doi: 10.1016/j.meegid.2018.11.021
23. MacLean E, Saravu K, Pai M. Diagnosing active tuberculosis in people living with HIV: an ongoing challenge. *Curr Opin HIV AIDS.* 2019;14(1):46-54. doi: 10.1097/COH.0000000000000512
24. Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, Leung CC, Udawadia Z, Dheda K. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology.* 2018;23(7):656-73. doi: 10.1111/resp.13304
25. Tarashi S, Fateh A, Mirsaedi M, Siadat SD, Vaziri F. Mixed infections in tuberculosis: The missing part in a puzzle. *Tuberculosis (Edinb).* 2017;107:168-74. doi: 10.1016/j.tube.2017.09.004
26. Goldman RC. Why are membrane targets discovered by phenotypic screens and genome sequencing in *Mycobacterium tuberculosis*? *Tuberculosis (Edinb).* 2013;93(6):569-88. doi: 10.1016/j.tube.2013.09.003
27. Pankhurst LJ, Del Ojo Elias C, Votintseva AA, Walker TM, Cole K, Davies J, et al. Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(1):49-58. doi: 10.1016/s2213-2600(15)00466-x
28. Truffot-Pernot C, Véziris N, Sougakoff W. Modern diagnosis of tuberculosis. *Presse Med.* 2006;35(11 Pt 2):1739-46. doi: 10.1016/S0755-4982(06)74892-8
29. Suzuki K, Tomita M, Kinoshita Y, Yoshida A, Yoshida S, Tsuyuguchi K, et al. Present trends of drug-resistant tuberculosis and how to manage it by mycobacterial laboratories. *Rinsho Byori.* 2002;50(9):847-52.
30. Wyplosz B, Truffot-Pernot C, Robert J, Jarlier V, Grosset J. The bacteriology of tuberculosis and non-tuberculosis mycobacterial infections. *Rev Mal Respir.* 1997;14 Suppl 5:S33-48.
31. Abe C. Rapid diagnosis of tuberculosis. *Kekkaku.* 1997;72(12):659-72.
32. Gupta NK, Ish P. Tuberculosis with discordant drug resistance patterns- A diagnostic dilemma. *Indian J Tuberc.* 2022;69(1):8-11. doi: 10.1016/j.ijtb.2021.05.003
33. Mahomed S, Naidoo K, Dookie N, Padayatchi N. Whole genome sequencing for the management of drug-resistant TB in low income high TB burden settings: Challenges and implications. *Tuberculosis (Edinb).* 2017;107:137-43. doi: 10.1016/j.tube.2017.09.005
34. Horne DJ, Zifodya JS, Shapiro AE, Church EC, Kreniske JS, Kay AW, et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;7(7):CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub6
35. Enkirch T, Werngren J, Groenheit R, Alm E, Advani R, Lind Karlberg M, et al. Systematic review of whole-genome sequencing data to predict phenotypic drug resistance and susceptibility in Swedish *Mycobacterium tuberculosis* isolates, 2016 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5). doi: 10.1128/AAC.02550-19
36. Rigouts L, Gumusboga M, de Rijk WB, Nduwamahoro E, Uwizeye C, de Jong B, et al. Rifampin resistance missed in automated liquid culture system for *Mycobacterium tuberculosis* isolates with specific *rpoB* mutations. *J Clin Microbiol.* 2013;51(8):2641-5. doi: 10.1128/jcm.02741-12

37. Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks AM, Emerson C, et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J*. 2017;50(6):1701354. doi: 10.1183/13993003.01354-2017
38. He G, Zheng Q, Shi J, Wu L, Huang B, Yang Y. Evaluation of WHO catalog of mutations and five WGS analysis tools for drug resistance prediction of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China. *Microbiol Spectr*. 2024;12(8):e0334123. doi: 10.1128/spectrum.03341-23
39. Gröschel MI, Owens M, Freschi L, Vargas R Jr, Marin MG, Phelan J, et al. GenTB: A user-friendly genome-based predictor for tuberculosis resistance powered by machine learning. *Genome Med*. 2021;13(1):138. doi: 10.1186/s13073-021-00953-4
40. Meehan CJ, Goig GA, Kohl TA, Verboven L, Dippenaar A, Ezewudo M, et al. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis*: current standards and open issues. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(9):533-45. doi: 10.1038/s41579-019-0214-5
41. Dookie N, Khan A, Padayatchi N, Naidoo K. Application of next generation sequencing for diagnosis and clinical management of drug-resistant tuberculosis: Updates on recent developments in the field. *Front Microbiol*. 2022;13:775030. doi: 10.3389/fmicb.2022.775030
42. Flandrois JP, Lina G, Dumitrescu O. MUBII-TB-DB: a database of mutations associated with antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *BMC Bioinformatics*. 2014;15(1):107. doi: 10.1186/1471-2105-15-107
43. Qadir M, Faryal R, Khan MT, Khan SA, Zhang S, Li W, et al. Phenotype versus genotype discordant rifampicin susceptibility testing in tuberculosis: implications for a diagnostic accuracy. *Microbiol Spectr*. 2024;12(1):e0163123. doi: 10.1128/spectrum.01631-23
44. Ng MM, Firth J, Minen M, Torous J. User engagement in mental health apps: A review of measurement, reporting, and validity. *Psychiatr Serv*. 2019;70(7):538-44. doi: 10.1176/appi.ps.201800519
45. Rivière E, Heupink TH, Ismail N, Dippenaar A, Clarke C, Abebe G, et al. Capacity building for whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* and bioinformatics in high TB burden countries. *Brief Bioinform*. 2021;22(4). doi: 10.1093/bib/bbaa246
46. Kozyreva VK, Truong CL, Greninger AL, Crandall J, Mukhopadhyay R, Chaturvedi V. Validation and implementation of Clinical Laboratory Improvements Act-compliant whole-genome sequencing in the public health microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2017;55(8):2502-20. doi: 10.1128/jcm.00361-17
47. Cabibbe AM, Spitaleri A, Battaglia S, Colman RE, Suresh A, Uplekar S, et al. Application of targeted next-generation sequencing assay on a portable sequencing platform for culture-free detection of drug-resistant tuberculosis from clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2020;58(10). doi: 10.1128/jcm.00632-20
48. Brown AC, Bryant JM, Einer-Jensen K, Holdstock J, Houniet DT, Chan JZM, et al. Rapid whole-genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates directly from clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2015;53(7):2230-7. doi: 10.1128/jcm.00486-15
49. Doyle RM, Burgess C, Williams R, Gorton R, Booth H, Brown J, et al. Direct whole-genome sequencing of sputum accurately identifies drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* faster than MGIT culture sequencing. *J Clin Microbiol*. 2018;56(8). doi: 10.1128/jcm.00666-18