

Prueba Xpert® MTB/RIF para el diagnóstico de Tuberculosis en el Instituto Médico La Floresta

Macero Estévez Carolina¹, Moreno Calderón Xiomara², Oliveira Oliveira Débora³

^{1,2,3}Microbiólogas, ²Micólogo clínico. Departamento de Microbiología.
Instituto Médico La Floresta. Caracas. Venezuela.

RESUMEN

La necesidad de un diagnóstico rápido, sensible y específico para tuberculosis es apremiante; se estiman 4 000 muertes cada día y aproximadamente 28 000 personas se contagian de esta enfermedad. La prueba Xpert®MTB/RIF consiste en un ensayo de diagnóstico *in vitro* de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real automatizada, semicuantitativa, que en tan solo dos horas, permite detectar el ácido desoxirribonucleico (ADN) del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y mutaciones asociadas a la resistencia a rifampicina.

Objetivo: Describir la experiencia del ensayo Xpert®MTB/RIF y su valor diagnóstico en Dpto. de Microbiología del Instituto Médico La Floresta, desde abril 2012 hasta abril 2021. **Métodos:** Estudio descriptivo de muestras respiratorias y de otras procedencias, de pacientes con sospecha de tuberculosis, ensayadas por PCR a través del Xpert®MTB/RIF. Adicionalmente se realizó Ziehl-Neelsen y cultivo por el método de Ogawa Kudoh modificado, dependiendo del volumen de muestra recibida. **Resultados:** De 618 PCR realizadas, 58 muestras fueron positivas (9,4 %), 56 correspondieron a adultos y 2 a niños, 81 % se clasificaron como tuberculosis pulmonar y 19 % como extrapulmonar. A 37 se les realizó cultivo, de las cuales 10 no desarrollaron crecimiento, y a 33 adicionalmente Ziehl-Neelsen, de las cuales 12 presentaron baciloscopias negativas. En cinco de las muestras se detectó resistencia a rifampicina.

DOI: <https://doi.org/10.54868/BVI.2022.33.1.5>

ORCID¹: <https://orcid.org/0000-0002-7620-7580>

ORCID²: <http://orcid.org/0000-0002-5924-6158>

ORCID³: <http://orcid.org/0000-0003-3279-1591>

Responsable: Lcda. Carolina Macero.

Correo electrónico: carolinamacero@gmail.com

Historia del artículo:

Recibido en la forma original: 01-05-2022.

Aceptado: 15-05-2022. Publicado On-line: 31-07-2022

Conclusiones: A través de la prueba Xpert®MTB/RIF fue posible detectar MTB en aquellas con baciloscopias negativas, en las que no desarrollaron crecimiento en el cultivo y permitió la rápida instauración de tratamiento en la tuberculosis multirresistente.

Palabras clave: Tuberculosis; Diagnóstico; Xpert®MTB/RIF; *Mycobacterium*; Reacción en cadena de la polimerasa.

SUMMARY

The rapid, sensitive, and specific diagnosis for tuberculosis is urgent; 4 000 deaths are estimated every day and approximately 28 000 people are infected with this disease. The Xpert®MTB/RIF test consists of an automated, semi-quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) *in vitro* diagnostic assay that, in just two hours, allows the detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTB) DNA and mutations associated with resistance to rifampicin. **Objective:** To describe the experience of the Xpert®MTB/RIF assay and its diagnostic value in the Department of Microbiology of the La Floresta Medical Institute, from April 2012 to April 2021. **Methods:** Descriptive study of respiratory samples and other sources, from patients with suspected of tuberculosis, assayed by PCR through Xpert®MTB/RIF. Additionally, Ziehl-Neelsen and culture were performed by the modified Ogawa Kudoh method, depending on the volume of sample received. **Results:** Of 618 PCR performed, 58 samples were positive (9.4 %), 56 corresponded to adults and 2 to children, 81 % were classified as pulmonary tuberculosis and 19 % as extrapulmonary. Culture was performed on 37, of which 10 did not develop growth, and on 33 additionally Ziehl-Neelsen, of which 12 presented negative bacilloscopy. Rifampicin resistance was detected in five of the samples. **Conclusions:** Through the Xpert®MTB/RIF test, it was possible to detect MTB in those with negative bacilloscopy, in which they did not develop growth in the culture and allowed the

rapid establishment of treatment in multidrug-resistant tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis; Diagnosis; Xpert®MTB/RIF; *Mycobacterium*; Polymerase chain reaction.

INTRODUCCIÓN

La prueba Xpert®MTB/RIF está indicada para utilizarse con muestras de pacientes con sospecha clínica de tuberculosis (TB) que no hayan recibido tratamiento antituberculoso o que hayan recibido menos de 3 días de tratamiento. Se usa con el sistema Cepheid GeneXpert® y consiste en un ensayo diagnóstico *in vitro* de PCR (siglas en inglés para Reacción en Cadena de la Polimerasa) automatizada, semicuantitativa y en tiempo real, que permite la detección de fragmentos de ADN del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y de mutaciones asociadas a la resistencia frente a rifampicina (RIF) del gen *rpoB*, a partir de muestras de esputo o sedimentos concentrados que se han preparado de esputo inducido o expectorado, permitiendo un diagnóstico rápido al ofrecer resultados en 2 horas, con una tecnología de sistema cerrado que disminuye el riesgo de contaminación¹.

Con el objetivo de mejorar la sensibilidad de la prueba Xpert®MTB/RIF, Cepheid desarrolló Xpert®MTB/RIF Ultra². Su lanzamiento fue en 2017 y la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo recomienda como reemplazo de la prueba Xpert®MTB/RIF en todos los entornos³. La mayor sensibilidad se logra mediante la incorporación de dos objetivos de amplificación de múltiples copias diferentes, una cámara de reacción de ADN más grande para el diagnóstico de TB, y la transformación de reacciones de PCR semianidadas a completamente anidadas^{2,4}.

En cuanto a la tecnología emergente, en julio de 2020, se lanzó el cartucho Xpert®MTB XDR-TB, para la detección simultánea de mutaciones asociadas con la resistencia a múltiples fármacos antituberculosos de primera y segunda línea o tuberculosis extremadamente resistente a fármacos, pero están pendientes más validaciones y revisiones de la OMS⁵.

En el 2010 se emitieron las consideraciones iniciales para la prueba Xpert®MTB/RIF⁶ y a partir del año 2013, la OMS indicó su uso en adultos y niños para diagnosticar TB pulmonar y formas específicas de TB extrapulmonar en la población pediátrica, mediante las siguientes recomendaciones:

1) El uso del ensayo Xpert MTB/RIF para muestras de esputo, lavado gástrico y aspirado, como

prueba diagnóstica inicial en adultos y en niños con sospecha de TB multirresistente o TB asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (recomendación fuerte, evidencia de alta calidad en pacientes adultos y de muy baja calidad en niños), en lugar de utilizar la microscopía, cultivo y pruebas de susceptibilidad convencionales⁷.

- 2) Se puede utilizar como prueba diagnóstica inicial en todos los adultos y niños con sospecha de tener TB (recomendación condicional, reconociendo las implicaciones de los recursos, con evidencia de alta calidad en adultos y de muy baja calidad en la población pediátrica) en lugar de utilizar la microscopía, cultivo y pruebas de susceptibilidad convencionales⁷.
- 3) Este ensayo puede practicarse como una prueba de seguimiento en adultos con sospecha de TB, pero sin riesgo de TB multirresistente o TB asociada con el VIH, especialmente en muestras con baciloscopia negativa (recomendación condicional, reconociendo las implicaciones de los recursos, con evidencia de alta calidad)⁷.
- 4) En relación con el diagnóstico de TB extrapulmonar, se debe utilizar preferiblemente el ensayo Xpert MTB/RIF a la microscopía y cultivo convencional como la prueba de diagnóstico inicial para muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con sospecha de meningitis tuberculosa (fuerte recomendación dada la urgencia del diagnóstico, evidencia de muy baja calidad)⁷.
- 5) Se puede usar como ensayo de reemplazo para la práctica habitual (incluyendo microscopía, cultivo convencional o histopatología) en especímenes no respiratorios (ganglios linfáticos y otros tejidos) de pacientes con sospecha de TB extrapulmonar (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad)⁷.

Su aplicación en otro tipo de muestras de origen extrapulmonar en adultos y su rendimiento en general ha sido tema de recientes revisiones⁸⁻¹⁰.

La necesidad de contar con un diagnóstico rápido, sensible y específico es apremiante ya que en la actualidad se estima que 4 000 personas mueren cada día a causa de la TB y cerca de 28 000 se contagian de esta enfermedad prevenible y curable¹¹.

En el informe regional de TB en las Américas 2020, se estimó que 88,1 % de los casos se concentraban en 12 países. Un poco más de la mitad correspondieron a Brasil (33,1 %), Perú (13,4 %) y México (10,3 %), mientras que Venezuela ocupó el séptimo lugar (4,5 %). En

cuanto a la carga estimada de TB multirresistente, Perú (28 %) y Brasil (24 %) fueron los más afectados, situándose Venezuela en el séptimo puesto (3 %)¹².

En el contexto de la pandemia de la COVID-19 en curso, también es importante considerar la integración de las pruebas para la tuberculosis y el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ya que los síntomas pueden superponerse¹³. En las Américas, el diagnóstico de nuevos casos de TB se ha visto reducido entre un 15 % y 20 % durante el 2020, motivado a la pandemia¹⁴.

El Instituto Médico La Floresta (IMLF) es un centro de asistencia médica privada del área metropolitana de Caracas, que cuenta con 88 camas y atiende a pacientes que consultan a más de una docena de especialidades médicas, en los servicios de emergencia, hospitalización, terapia intensiva y consulta externa. El departamento de Microbiología adquirió el sistema Cepheid GeneXpert® para realizar la prueba Xpert®MTB/RIF en abril de 2012, tanto a pacientes de la institución como a referidos de otros centros de salud.

El objetivo de este estudio fue describir la experiencia de realizar la prueba Xpert®MTB/RIF y su valor diagnóstico en el Dpto. de Microbiología del Instituto Médico La Floresta, desde abril 2012 hasta abril 2021, en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de muestras respiratorias (esputos, lavados bronquiales, secreciones endotraqueales, líquido pleural, biopsia pleural y pulmonar) y de otras procedencias (orinas, líquido cefalorraquídeo, peritoneal y pericárdico, secreciones articulares y ganglio linfático), obtenidas de pacientes adultos y niños estudiados por sospecha de TB, procesadas en el Dpto. de Microbiología del Instituto Médico La Floresta, entre abril de 2012 y abril de 2021, a partir de los resultados obtenidos mediante la prueba Xpert®MTB/RIF, ingresadas en el sistema informático Kernmic.

La prueba Xpert®MTB/RIF es un cartucho que incluye reactivos para la detección del MTB y la resistencia a RIF, así como un control de procesamiento de muestras para verificar el proceso adecuado de las bacterias diana y monitorizar la presencia de inhibidores en la reacción de PCR. El control de comprobación de la sonda verifica la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad

de las sondas y la estabilidad del fluorocromo. Los cebadores del ensayo Xpert®MTB/RIF amplifican una porción del gen *rpoB* que contiene la región central de 81 pares de bases. Las sondas son capaces de distinguir entre la secuencia natural conservada y las mutaciones en esta región que se asocian a la resistencia a RIF¹.

El resultado de la prueba Xpert®MTB/RIF se reportó con niveles alto, medio y bajo, dependiendo del valor de Ct (por sus siglas en inglés *cycle threshold*), equivalente al número de ciclos necesarios para que cada curva alcance un umbral en la señal de fluorescencia, lo que permitió medir la cantidad de ADN del MTB en la muestra¹.

De acuerdo con el protocolo de procesamiento de las muestras para PCR por este ensayo, se debió incluir el cultivo y la coloración de Ziehl Neelsen. Con respecto a la baciloscopia, permite la tinción de los bacilos debido a los ácidos micólicos de la pared micobacteriana reportados como bacilos ácido resistentes; una baciloscopia positiva puede corresponderse con MTB vivo o muerto, o con otro tipo de micobacteria. Se aplicó la escala adoptada internacionalmente para el informe de los resultados de los extendidos en muestras respiratorias. Para especímenes de otras procedencias solo se reportó la presencia o no de bacilos ácido resistentes^{15,16}.

Con relación al cultivo, se utilizó la técnica de Ogawa Kudoh modificada (mediante una descontaminación por dos minutos de la muestra con hidróxido de sodio al 4 %) para la recuperación de bacilos ácido resistentes, registrándose lecturas una vez a la semana, durante 8 semanas de incubación a 37 °C¹⁷.

Se utilizó la definición de caso de TB bacteriológicamente confirmado, según la OMS como el paciente con una muestra biológica positiva por baciloscopia, cultivo o prueba rápida (como el Xpert®MTB/RIF), y fueron clasificados según la localización anatómica de la enfermedad en tuberculosis pulmonar (TP) y tuberculosis extrapulmonar (TEP)¹⁸.

Los datos estadísticos se describieron mediante porcentajes. Se utilizó Chi-cuadrado con corrección de Yates, con un nivel de significancia de 95 % y un valor de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron por medio del programa Epi Info 7.

RESULTADOS

En el período de tiempo evaluado fueron solicitadas al Dpto. de Microbiología 618 PCR para Tuberculosis, realizadas a través de la prueba Xpert®MTB/RIF; 58 muestras resultaron positivas

por la prueba Xpert®MTB/RIF, sin embargo, algunas de ellas fueron escasas, por lo que solo a 37 se les realizó cultivo, y a 33 se les practicó la coloración de Ziehl Neelsen.

Las 58 muestras positivas (9,4 %) que se obtuvieron de PCR realizadas mediante la prueba Xpert®MTB/RIF, provenían de 56 pacientes adultos (96,5 %) y 2 niños (3,5 %), 33 masculinos (56,7 %) y 25 femeninos (43,3 %).

En cuanto a la localización anatómica de la enfermedad, 46 pacientes fueron clasificados en TP (79,31 %) y 12 en TEP (20,69 %). Las muestras analizadas se describen en el Gráfico

1, representando el 53,50 % esputos; 13,80 % lavados bronquiales; 10,30 % orinas; 6,88 % líquidos biológicos; 6,90 % biopsias; 3,45 % secreciones endotraqueales; 3,45 % secreciones articulares (cadera y cervical) y un ganglio linfático correspondiente al 1,72 %.

Los niveles semicuantitativos de detección de la prueba Xpert®MTB/RIF obtenidos en el análisis de las muestras de los 58 pacientes positivos correspondieron a: 33 con bajo nivel (56,90 %), 14 con nivel medio (24,14 %) y 11 con alto nivel (18,96 %).

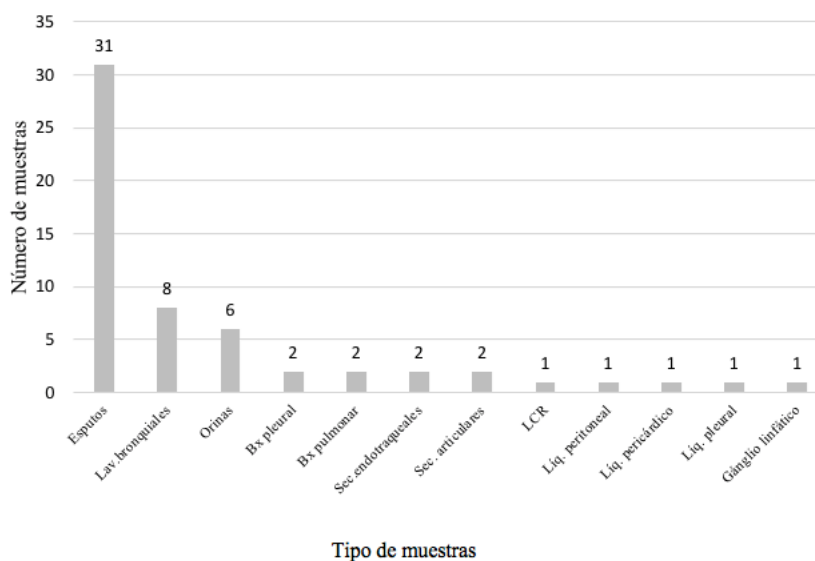


Gráfico 1. Frecuencia de muestras de acuerdo con su procedencia. Fuente: Datos del Departamento de Microbiología del Instituto Médico La Floresta.

Los resultados obtenidos en este estudio al utilizar la prueba Xpert®MTB/RIF con respecto a la clasificación del tipo de TB no fueron estadísticamente significativos ($p > 0,05$), por lo que no hay diferencia en la detección del ADN

del MTB en las muestras ensayadas tanto en pacientes con TP como TEP.

En las muestras obtenidas de pacientes con TP como TEP, el 56,90 % correspondieron al nivel de detección bajo (Tabla 1).

Tabla 1. Niveles de detección de la prueba Xpert®MTB/RIF en pacientes con Tuberculosis extrapulmonar y pulmonar.

Nivel Xpert® MTB/RIF	TEP	TP	Total	Valor de p
Alto	1 (8,33 %)	10 (21,74 %)	11 (18,96 %)	0,1916
Medio	1 (8,33 %)	13 (28,26 %)	14 (24,14 %)	0,1916
Bajo	10 (83,33%)	23 (50,00 %)	33 (56,90 %)	0,1916
Total	12 (20,69 %)	46 (79,31 %)	58 (100,00 %)	

TEP: tuberculosis extrapulmonar, TP: tuberculosis pulmonar, p: significancia estadística. Fuente: Datos del Departamento de Microbiología del Instituto Médico La Floresta.

En el presente estudio se observó que en las 12 muestras donde la coloración de ZN fue negativa, el ensayo Xpert®MTB/RIF detectó 10

muestras con bajo nivel, 1 con nivel medio y 1 con alto nivel, permitiendo un diagnóstico precoz de TB (Tabla 2).

Tabla 2. Niveles de detección de la prueba Xpert®MTB/RIF y Baciloscopia.

Nivel Xpert® MTB/RIF	ZN negativo	ZN positivo (+)	ZN positivo (++)	ZN positivo (+++)	Sin ZN	Total
Alto	1 (8,33 %)	0 (0,00 %)	2 (33,33 %)	5 (62,50 %)	3 (12,00 %)	11 (18,96 %)
Medio	1 (8,33 %)	1 (14,29 %)	4 (66,67 %)	3 (37,50 %)	5 (20,00 %)	14 (24,14 %)
Bajo	10 (83,33 %)	6 (85,71 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	17 (68,00 %)	33 (56,90 %)
Total	12 (20,69 %)	7 (12,07 %)	6 (10,34 %)	8 (13,80 %)	25 (43,10 %)	58 (100,00 %)

ZN: coloración de Ziehl-Neelsen.

Fuente: Datos del Departamento de Microbiología del Instituto Médico La Floresta.

De las 37 muestras cultivadas, 10 de estas no desarrollaron crecimiento, de las cuales el ensayo Xpert®MTB/RIF detectó 8 muestras con

bajo nivel, 1 con nivel medio y 1 con alto nivel, proporcionando un diagnóstico temprano de TB (Tabla 3).

Tabla 3. Niveles de detección de la prueba Xpert®MTB/RIF y Cultivo

Nivel Xpert® MTB/RIF	Sin crecimiento	Crecimiento a las						Total
		3 sem	4 sem	5 sem	6 sem	7 sem	8 sem	
Alto	1 (10 %)	1 (25 %)	2 (50 %)	2 (50 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (25 %)	8 (21,62 %)
Medio	1 (10 %)	2 (50 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	3 (50 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)	9 (24,32 %)
Bajo	8 (80 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	3 (50 %)	1 (100 %)	5 (62,5 %)	20 (54,06 %)
Total	10 (27,03 %)	4 (10,81 %)	4 (10,81 %)	4 (10,81 %)	6 (16,22 %)	1 (2,7 %)	8 (21,62 %)	37 (100 %)

Sem: semanas.

Fuente: Datos del Departamento de Microbiología del Instituto Médico La Floresta.

En las muestras de 5 pacientes (4 esputos y 1 biopsia pulmonar) se detectaron mutaciones asociadas a la resistencia a RIF del gen *rpo*.

DISCUSIÓN

Las técnicas comúnmente utilizadas para la detección de la tuberculosis tienen limitaciones. El cultivo es el estándar de oro o método de referencia para el diagnóstico, requiere un conjunto de precauciones de bioseguridad y lleva tiempo antes de que se puedan obtener resultados. Es así como nuevas y rápidas técnicas de diagnóstico son requeridas para mejorar el diagnóstico de TB y el manejo del paciente^{19,20}.

Durante muchos años, la baciloscopia ha sido el método utilizado para diagnosticar la TB confirmada bacteriológicamente, en particular en los países de ingresos bajos y medios, y sigue siendo la principal técnica de diagnóstico en los centros de atención primaria de la salud. Sin embargo, su sensibilidad es limitada, oscilando entre el 20 % y el 80 %, y se reduce aún más en los individuos inmunosuprimidos, como es el caso de pacientes con infección por el VIH^{19,21}.

El límite de detección de la prueba Xpert®MTB/RIF, que corresponde al número más bajo de unidades formadoras de colonias (UFC) por muestra que se puede distinguir de forma reproducible de las muestras negativas con un

95 % de confianza²², es de cinco copias del genoma de ADN purificado por reacción o 131 UFC por mililitro (ml) en esputo con MTB²³. En comparación, la identificación de los bacilos de la tuberculosis mediante examen microscópico requiere al menos 10 000 bacilos por ml de esputo²⁴ y al igual que el ensayo Xpert®MTB/RIF, no diferencia entre bacterias vivas y muertas²⁵. En este estudio, el 20,6 % de las muestras que resultaron negativas por baciloscopia, pudieron ser bacteriológicamente confirmadas por la prueba Xpert®MTB/RIF.

En un metaanálisis publicado en 2019 por Horne D. et al., que incluyó 86 estudios y 42 091 participantes para determinar la exactitud del Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en el diagnóstico de TB y resistencia a la RIF en adultos, comparándolas con la baciloscopia, el ensayo Xpert®MTB/RIF mostró un aumento absoluto del 23 % en la detección de TB entre los casos confirmados por cultivo, mientras que la sensibilidad combinada en los individuos con ZN negativo y cultivo positivo fue solo del 67 %²⁶.

En la presente investigación el 23,07 % de las muestras que no desarrollaron crecimiento en cultivo fueron detectadas a través de la prueba Xpert®MTB/RIF; otro dato importante es que el 21,62 % de las muestras se aisló MTB a las 8 semanas, lo que implica un retraso significativo para el diagnóstico de TB si únicamente se lleva a cabo el cultivo.

La resistencia a RIF es un indicador fiable de TB multirresistente, puesto que las cepas resistentes solo a este antimicrobiano son poco prevalentes y su tratamiento clínico requiere el empleo de fármacos de segunda línea. Steingart et al. realizaron una revisión sobre la precisión de este ensayo que incluyeron 27 estudios, concluyeron que, para la detección de resistencia a RIF, el Xpert®MTB/RIF mostró una sensibilidad acumulada de 95 % y una especificidad acumulada de 98 %²⁷. En esta investigación el 8,6 % de las muestras analizadas presentaron resistencia a este antimicrobiano, permitiendo el inicio precoz del tratamiento de la TB multirresistente (definida como resistencia al menos a la isoniazida y la RIF, los dos medicamentos antituberculosos de primera línea más importantes)²⁸. Tales resultados fueron obtenidos debido a la implementación de esta prueba, ya que anteriormente no se realizaban ensayos de susceptibilidad en MTB en el departamento.

Referente a la detección de la TP, MacLean et al. realizaron una publicación reciente de más de seis estudios y más de 2 800 participantes, la sensibilidad y especificidad de la prueba

Xpert®MTB/RIF fue del 84,7 % y del 98,4 % respectivamente²⁹. En nuestra investigación se obtuvieron 46 muestras respiratorias (79,31 %) con un bajo nivel de detección en la mitad de ellas, lo que se interpreta como la presencia de escasas copias de ADN del MTB en el 50 % de las muestras.

En pacientes con presunta TB extrapulmonar, la prueba Xpert®MTB/RIF puede ser útil para confirmar el diagnóstico y la sensibilidad varía entre las diferentes muestras extrapulmonares. Sin embargo, para la mayoría de los especímenes la especificidad es alta, la prueba rara vez arroja un resultado positivo para personas sin TB (definida por cultivo); además que es precisa para la detección de resistencia a RIF. Para los pacientes con presunta meningitis tuberculosa, el tratamiento debe basarse en el juicio clínico y no debe condicionarse únicamente en un resultado del ensayo Xpert®MTB/RIF, como es práctica común cuando los reportes del cultivo son negativos⁸.

En un metaanálisis publicado en 2018, por Kohli M, et al., que incluyeron 66 estudios donde evaluaron 16 213 muestras para la detección de TEP y resistencia a la RIF principalmente en adultos, la sensibilidad varió entre los diferentes tipos de ejemplares (83,1 % en aspirados de ganglios linfáticos, 71,1 % en LCR y 94,6 % en tejido óseo o articular). Sin embargo, la especificidad fue relativamente alta entre los tipos de muestras (86 % en aspirados de ganglios linfáticos, 98 % en LCR y 85,3 % en tejido óseo o articular)⁹. En el presente estudio se obtuvieron 12 muestras extrapulmonares (20,69 %) en su mayoría con un bajo nivel de detección, al igual que el obtenido en las muestras pulmonares.

En definitiva, en las 58 muestras positivas, el 56,9 % fueron detectadas por la prueba Xpert®MTB/RIF semicuantitativamente con un bajo nivel, lo que se traduce que en la mayoría de las muestras procesadas la cantidad de copias de ADN de MTB fue baja.

Es importante puntualizar que la nueva tecnología no puede reemplazar a los métodos estándares de diagnóstico: el cultivo y las pruebas de susceptibilidad. La detección molecular de la resistencia es conferida por alguna mutación; sin embargo, mecanismos alternativos de resistencia podrían desarrollarse o aparecer mutaciones que no serían detectadas por el Xpert®MTB/RIF. Para proveer resultados rápidos y confiables para el diagnóstico de TB y cuidado del paciente se necesita de una combinación de pruebas^{8,20}.

Sin duda, la estrategia de control más importante para la TB es la detección temprana y

el tratamiento apropiado de casos infecciosos. Los laboratorios tienen un rol central en su diagnóstico y el reporte de pruebas de susceptibilidad, es así como reforzar su desempeño y capacidad es prioritario para el control de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

La prueba Xpert®MTB/RIF permitió el diagnóstico rápido y precozmente de MTB en aquellas muestras con baciloscopias negativas y en las que no desarrollaron crecimiento en el cultivo, proporcionando la pronta instauración de tratamiento en la TB multirresistente, en un laboratorio que no dispone de una infraestructura necesaria para ensayos moleculares ni la realización de pruebas de susceptibilidad convencionales.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Los autores concibieron, diseñaron y recolectaron los datos de este manuscrito, además, lo redactaron, analizaron e interpretaron. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles bajo petición razonable a los autores responsables o principales.

REFERENCIAS

- Cepheid. Cepheid GeneXpert MTB/Rif. 2019;(August 2019). Available from: <https://www.cepheid.com/Package Insert Files/Xpert-MTB-RIF-ENGLISH-Package-Insert-301-1404-Rev-F.pdf>.
- Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *Nacy CA*, editor. *MBio* [Internet]. 2017 Sep 6;8(4). [cited 2021 Jun 10]. Available from: DOI:10.1128/mBio.00812-17.
- World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: Non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017:10.
- WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB / RIF system. Policy statement [Internet]. World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2011:1-35.
- FIND. New rapid molecular test for tuberculosis can simultaneously detect resistance to first- and second-line drugs [Internet]. 2020:2020.
- 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* [Internet]. 2010 Sep 9;363(11):1005-1015. Available from: DOI:10.1056/nejmoa0907847.
- WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update [Internet]. World Health. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2021 Jun 10]:1-35.
- Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Yao M, Dheda K, Denkinger CM, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [2021 Jan 15]; (1). Available from: DOI:10.1002/14651858.CD012768.pub3.
- Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Dheda K, Denkinger CM, Schumacher SG, et al. Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Aug 27 [cited 2021 Jun 10];2018(8). Available from: DOI:10.1002/14651858.CD012768.pub2.
- Seo YS, Kang J-M, Kim DS, Ahn JG. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in children: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020 Dec 6 [cited 2021 Jun 10];20(1):14. Available from: DOI:10.1186/s12879-019-4745-1.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Campaña de DCO y herramienta de planificación de promoción de la causa: Día Mundial de la Tuberculosis, 24 de marzo del 2021. [cited 2021 Jun 10].
- Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: DOI: 10.37774/9789275324479.
- Cilloni L, Fu H, Vesga JF, Dowdy D, Pretorius C, Ahmedov S, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jun 10];28:100603. Available from: DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100603.
- OPS/OMS. Controlar la COVID-19 en las Américas podría llevar años si continúa el ritmo lento de vacunación actual, advierte la directora de la OPS - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2021 Jun 10].
- Organismo Andino de Salud, Convenio Hipólito Unanue. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Parte 4: Manual de procedimientos de evaluación externa de calidad de los métodos bacteriológicos aplicados al diagnóstico y control de tratamiento de tuberculosis. Lima: Programa "Fortalecimiento de la red de laboratorios de tuberculosis en las Américas"; 2019:1-313.
- D'Alessandro H AM, Mogollón C, de Waard JH. Baciloscopia positiva persistente en fase avanzada de la terapia anti-tuberculosa: No siempre indica fracaso del tratamiento. *Rev Chil Infect* [Internet]. 2008 [cited 2021 Jun 15]; 25(3):209-212. Available from: DOI:10.4067/S0716-10182008000300014.
- Dernburg AF. Manual Dissection and Fixation of Drosophila Egg Chambers for Whole-Mount FISH. *Cold Spring Harb Protoc* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2021 Jun 15];(12):1531-1533. Available from: DOI:10.1101/pdb.prot066894.

18. Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis—Revisión 2013 (actualizado en diciembre de 2014) [Internet]. Ginebra: OMS; 2014:47.
19. Haraka F, Nathavitharana RR, Schumacher SG, Kakolwa M, Denkinger CM, Gagneux S, et al. Impact of diagnostic test Xpert MTB/RIF® on health outcomes for tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Feb 27 [cited 2021 Jun 10];(2):Art. No.: CD012972. Available from: DOI:10.1002/14651858.CD012972.
20. Teran R, de Waard J. Recientes avances en el diagnóstico de tuberculosis en el laboratorio clínico. *eJIFCC*. 2015;26(4):310-325.
21. Harries A, Kumar A. Challenges and Progress with Diagnosing Pulmonary Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries. *Diagnostics* [Internet]. 2018 Nov 23;8(4):78. Available from: DOI:10.3390/diagnostics8040078.
22. 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* [Internet]. 2011 Apr;49(4):1621-1623. Available from: DOI:10.1128/JCM.02214-10.
23. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2010 Jan;48(1):229-237. Available from: DOI:10.1128/JCM.01463-09.
24. Frieden T. Toman's Tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring-questions and answers. 2nd edition. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2004:351.
25. Balabanova Y, Radiulyte B, Davidaviciene E, Hooper R, Ignatyeva O, Nikolayevskyy V, et al. Risk factors for drug-resistant tuberculosis patients in Lithuania, 2002-2008 [Internet]. Vol. 39, *Eur Respir J*. 2012 [cited 2021 Jun 10]; p. 1266-1269. Available from: DOI:10.1183/09031936.00133911.
26. Horne DJ, Kohli M, Zifodya JS, Schiller I, Dendukuri N, Tollefson D, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Jun 7;(6):Art. No.:CD009593. Available from: DOI:10.1002/14651858.CD009593.pub4.
27. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Jan 21;(1):Art. No.: CD009593. Available from: DOI:10.1002/14651858.CD009593.pub3.
28. Cegielski JP. Tuberculosis multidrogo resistente en la era final de la tuberculosis. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2018 Apr 11;35(1):110. Available from: DOI:10.17843/rpmesp.2018.351.3618.
29. MacLean E, Kohli M, Weber SF, Suresh A, Schumacher SG, Denkinger CM, et al. Advances in molecular diagnosis of tuberculosis [Internet]. In: Suzanne Kraft C, editor. Vol. 58. *J Clin Microbiol*. 2020.p.1-13. Available from: DOI:10.1128/JCM.01582-19.