

UNIVERSIDAD GALILEO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
LICENCIATURA EN QUÍMICA BIOLÓGICA

**“Evaluación de desempeño de la prueba molecular Xpert® MTB/RIF para  
detección de *M. tuberculosis* y sensibilidad a la Rifampicina”**



TESIS  
PRESENTADA A LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
POR

**ISELY NOHEMI SANCHEZ MAYORGA**

PREVIO A CONFERIRSELE EL TÍTULO DE

**QUIMICA BIOLOGA**

EN EL GRADO ACADÉMICO DE

**LICENCIADO**

ASESORADO POR

**LICDA. NANCY AYALA  
LICDA. CARMEN MAZARIEGOS**

GUATEMALA, 22 DE SEPTIEMBRE DE 2,021

## **Significado de siglas**

BAAR: Bacilos Ácido-Alcohol-Resistentes

CEPAL: Comisión Económica para América Latina y el Caribe

COVID-19: Enfermedad del Coronavirus 2019

E: Etambutol

FN: Falsos Negativos

FP: Falsos Positivos

H: Isoniazida

HGSJDD: Hospital General San Juan de Dios

InDRE: Laboratorio Supranacional de México

LNS: Laboratorio Nacional de Salud

MDR: Multidrogoresistencia

MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tubes System

MSPAS: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*

MTBC: Complejo *Mycobacterium tuberculosis*

OMS: Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

R: Rifampicina

RR: Resistencia a Rifampicina

RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

TB: Tuberculosis

TB-DR: Tuberculosis Drogoresistente

TB-MDR: Tuberculosis Multidrogoresistente

TB-RR: Tuberculosis con Resistencia a Rifampicina

TDO: Tratamiento Directamente Observado

UCREVE: Unidad Central de Referencia para la Vigilancia Epidemiológica

UFC: Unidades formadoras de colonias

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VN: Verdaderos Negativos

VP: Verdaderos Positivos

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

Z: Pirazinamida

ZN: Ziehl-Neelsen

## INDICE

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN .....                                                         | 1  |
| CAPÍTULO I.....                                                            | 3  |
| MARCO METODOLÓGICO .....                                                   | 3  |
| 1.1 Justificación .....                                                    | 3  |
| 1.2 Planteamiento del problema.....                                        | 4  |
| 1.2.1 Definición del problema .....                                        | 4  |
| 1.3 Hipótesis.....                                                         | 7  |
| 1.4 Objetivos.....                                                         | 7  |
| 1.4.1 Objetivo general.....                                                | 7  |
| 1.4.2 Objetivos específicos .....                                          | 7  |
| 1.5 Métodos, técnicas e instrumentos.....                                  | 8  |
| 1.5.1 Métodos .....                                                        | 8  |
| 1.5.2 Técnicas .....                                                       | 8  |
| 1.5.3 Instrumentos .....                                                   | 8  |
| 1.6 Recursos .....                                                         | 8  |
| CAPÍTULO II.....                                                           | 9  |
| MARCO TEÓRICO .....                                                        | 9  |
| 2.1 Epidemiología .....                                                    | 9  |
| 2.2 Tuberculosis.....                                                      | 10 |
| 2.2.1 Agente causal .....                                                  | 10 |
| 2.2.2 Características del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ..... | 10 |
| 2.2.3 Reservorio .....                                                     | 10 |
| 2.2.4 Patogenia.....                                                       | 11 |
| 2.2.5 Sintomatología.....                                                  | 11 |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.6 Diagnóstico .....                                       | 12 |
| 2.2.7 Tratamiento .....                                       | 13 |
| 2.3 Pruebas diagnósticas a evaluar .....                      | 15 |
| 2.3.1 Cultivo de MTB.....                                     | 15 |
| 2.3.2 Prueba de sensibilidad por método de proporciones ..... | 16 |
| 2.3.3 GeneXpert MTB/RIF ®.....                                | 17 |
| 2.4 Tuberculosis Drogoresistente.....                         | 18 |
| 2.4.1 Clasificación de Tuberculosis Drogoresistente.....      | 20 |
| 2.4.2 Prevención de la Tuberculosis Drogorresistente .....    | 20 |
| CAPÍTULO III.....                                             | 21 |
| RESULTADOS .....                                              | 21 |
| 3.1 Presentación de resultados .....                          | 21 |
| 3.2 Discusión de resultados.....                              | 23 |
| 3.3 Conclusiones .....                                        | 28 |
| 3.4 Recomendaciones .....                                     | 28 |
| 3.5 Referencias Bibliográficas .....                          | 29 |
| Anexos.....                                                   | 33 |

## Índice de tablas

|                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla No.1 Parámetros de desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF para detección del MTCB contra cultivo sólido.....                                       | 22 |
| Tabla No.2 Parámetros de desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF ® para detección de RR contra prueba de sensibilidad por el método de proporciones ..... | 23 |

## INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) está nominada como una de las enfermedades infecciosas humanas más importantes. Resultante a las cifras alarmantes de infectados (2.300 millones), enfermos (9 millones nuevos anuales) y fallecidos (1.5 millones anuales), se señala fallos en la aplicación y seguimiento del tratamiento, debido a que es una enfermedad fácil de diagnosticar en la mayoría de los casos, curable y prevenible desde hace varios años. Además, se estima que, de los 9 millones de casos nuevos anuales, cerca del medio millón de enfermos son portadores de una TB con resistencia a isoniazida (H) y rifampicina (R) esta enfermedad es conocida como Tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR), la dificultad de tratar este tipo de pacientes se basa en la eficacia de estos dos fármacos antituberculosos en el esquema de tratamiento de los pacientes enfermos de TB. En los últimos años han aparecido nuevos recursos de diagnóstico y terapias para lograr el control de la enfermedad. (Calvo et al., 2005)

El diagnóstico de TB desde el inicio ha sido de manera microbiológica y se basa en los métodos convencionales como la microscopía, el cultivo y la posterior identificación fenotípica. El método más barato, sencillo y económico es la baciloscopia, ya que permite la observación de bacilos ácido-alcohol-resistentes (BAAR) mediante tinciones como Ziehl-Neelsen (ZN), entre otras. Sin embargo, debido a su escasa sensibilidad global se ha restringido su capacidad diagnóstica, a diferencia de la microscopía, el cultivo continúa siendo el estándar de oro para diagnóstico de TB, ya que por su buena sensibilidad permite el diagnóstico de la mayoría de especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) y de igual manera se puede acceder a estudios posteriores con el aislado de la micobacteria como identificación, sensibilidad y tipificación. El mayor inconveniente del cultivo es la lentitud del crecimiento del bacilo de la TB, por lo que existe un retraso en el diagnóstico y tratamiento del paciente. (Alcaide, 2017)

En las últimas décadas, las técnicas genéticas o de biología molecular han venido a posicionarse en el diagnóstico de TB a través de la prueba molecular Xpert MTB/RIF®, la cual es una prueba molecular rápida que se basa en la amplificación genética por Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR), para detección de

presencia del MTBC, a partir de una muestra biológica positiva o negativa que contenga como mínimo 131 unidades formadoras de colonias (UFC), de igual manera detecta la resistencia a rifampicina (RR) determinado las mutaciones más comunes del gen rpoB en 2 horas aproximadamente desde el montaje de la prueba. (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS], 2018b)

De esta manera el objetivo de la evaluación de desempeño de la prueba Xpert MTB/RIF® es determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba en comparación con el estándar de oro para detección que es el cultivo sólido, y el estándar de oro de sensibilidad que es la prueba por el método de proporciones en cultivo sólido para comprobar que la prueba molecular Xpert MTB/RIF® es igual de específica y sensible que los estándares de oro para detección del MTBC y RR, obteniendo así resultados seguros, rápidos y confiables para el avanzar de manera favorable en la clínica del paciente, dar el tratamiento adecuado y de esta manera evitar la creación de pacientes con TB-MDR.

# **CAPÍTULO I**

## **MARCO METODOLÓGICO**

### **1.1 Justificación**

La enfermedad de la TB es la enfermedad más antigua que afecta a la especie humana y la que más daño le ha causado (contabilizado en número de muertos y enfermos) a lo largo de la historia. (Luna, 2016)

En el 2019 se presentaron las siguientes estadísticas en las Américas, la incidencia de TB de 29 casos por 100.000 habitantes y el porcentaje de muertes por TB 5-9.9%. El porcentaje de casos nuevos de TB con TB-RR y TB-MDR en 2019 en la región de las Américas es 2.5%, seguidamente el porcentaje de casos de TB previamente tratados con TB-MDR/RR es de 12%. En Guatemala en el año 2019, según el programa de Tuberculosis del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) se detectaron 103 casos TB-MDR y 3.716 casos sensibles de TB. (WHO, 2020; Programa de Tuberculosis del MSPAS, 2019)

De acuerdo al programa de Tuberculosis del MSPAS en Guatemala para el año 2020, se detectaron 2.725 casos sensibles de TB confirmadas bacteriológicamente, 51 casos con RR y 26 casos de pacientes con TB-MDR. (Programa de Tuberculosis del MSPAS, 2020)

Al analizar los datos estadísticos mencionados con anterioridad, se puede observar cifras no favorables a la completa erradicación de la TB (según las metas del milenio para el 2030), por tal razón es importante evaluar el desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF ® comparado con el estándar de oro de detección y sensibilidad para validar la confiabilidad y certeza de los resultados obtenidos, dar un diagnóstico más rápido y seguro a los pacientes, determinar el correcto tratamiento para disminución del riesgo de muerte en los casos detectados y validación del método diagnóstico para implementación dentro del diagnóstico rutinario de TB del Laboratorio Nacional de Salud (LNS) de Guatemala.

La mayoría de las resistencias a los fármacos antituberculosos se da por una terapia inadecuada, lo que se conoce como una resistencia adquirida, evaluando el desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF®, se disminuye el porcentaje de crear pacientes TB-MDR, debido a que se determina de manera rápida la resistencia o sensibilidad a R, cambiando la terapia antituberculosa con medicamentos que sean más eficaces en el paciente.

Identificando los parámetros de evaluación del desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF se estableció si son comparables con los estándares de oro para detección de MTB y RR, de tal forma se garantiza no solo la calidad y validez de los resultados, si estos fueran comparables, si no la detección pronta de TB y RR, mejoría en la evolución clínica del paciente y correcto tratamiento antituberculoso.

## **1.2 Planteamiento del problema**

### **1.2.1 Definición del problema**

Actualmente las cifras y valores de casos nuevos y muertes por TB siguen siendo representativos frente a otras enfermedades infecciosas, siendo esta una enfermedad curable.

El tiempo del diagnóstico mediante los estándares de oro para *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y su sensibilidad a fármacos de primera línea, como R, promedia entre 3 meses, este tiempo es crítico en la evolución de la enfermedad y sintomatología del paciente, puesto que la correcta identificación de RR, ayuda a la selección de la terapia más eficaz para el paciente.

Un diagnóstico rápido y confiable del MTCB y RR, como lo es la prueba molecular Xpert ® MTB/RIF, mejoraría en la selección del tratamiento para el paciente y en la evolución clínica del mismo, evitando así la creación de resistencias adquiridas por malas terapias y de mortalidad en pacientes con TB.

En el algoritmo diagnóstico del LNS para TB, se encuentra implementado el método molecular Xpert MTB/RIF, por tal razón es necesario la evaluación de desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF para determinar si es comparable con los estándares de oro para detección de MTB y RR para obtención de resultados rápidos y de calidad.

Las variables de interés a identificar en el estudio son:

- Detección de MTBC con resultado positivo o negativo mediante cultivo sólido, como estándar de oro contra detección de MTBC por prueba molecular Xpert MTB/RIF® con resultado no detectado o detectado.
- Detección de RR mediante la prueba de proporciones con resultado positivo o negativo contra la detección de RR con la prueba molecular Xpert MTB/RIF® con resultado detectado o no detectado.

El estudio determinó si el resultado de los parámetros de desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF son comparables con los estándares de oro para la validación del diagnóstico de la prueba molecular como método confiable y seguro para detección del MTCB y RR.

## **1.2.2 Delimitación del problema**

### **1.2.2.1 Unidad de análisis**

Muestras de esputo de pacientes catalogados como casos nuevos de TB, es decir, sin haber recibido ninguna terapia antituberculosa, enviados por los Centros de Salud y Hospitales Nacionales de Guatemala al Área de Micobacteriología del LNS del 2015 al 2018.

### **1.2.2.2 Criterios de selección**

#### **Inclusión**

- Muestra de estudio de pacientes categorizados como casos nuevos de TB referidos por los Centros de Salud y Hospitales Nacionales de Guatemala.

- Indistinto género.
- Indistinta edad.
- Indistinta nacionalidad.
- Ingreso de la muestra en los años del 2015 al 2018.
- Resultado de cultivo sólido positivo o negativo.
- Resultado de sensibilidad por método de proporciones sensible o resistente.
- Resultado de prueba molecular Xpert MTB/RIF para detección de MTB y RR detectado o no detectado.

## **Exclusión**

- Muestras pulmonares o extrapulmonares de pacientes en tratamiento o antes tratados referidos por los Centros de Salud y Hospitales Nacionales de Guatemala.
- Ingreso de las muestras en años diferentes del 2015 al 2018.
- Resultado de cultivo sólido contaminado o indeterminado.
- Resultado de sensibilidad por método de proporciones indeterminado.
- Resultado de prueba molecular Xpert MTB/RIF inválido o indeterminado.

### **1.2.2.3 Tamaño de la muestra**

El cálculo de los datos a utilizar se llevó a cabo mediante el software OpenEpi. Se utilizó el porcentaje de positividad de detección de MTB por cultivo sólido (15%) y RR por prueba de sensibilidad por método de proporciones (4%). La función que se utilizó para el cálculo fue proporción de tamaño de la muestra.

Se utilizó 293 datos de la base de datos del área de Micobacteriología del LNS, correspondientes a resultados de muestras de esputo de casos nuevos ingresadas en los años 2015 al 2018 con resultado de cultivo positivo o negativo y resultado de Xpert MTB/RIF® detectado o no detectado para evaluación del desempeño de la detección de MTB en la prueba molecular Xpert MTB/RIF® contra el cultivo.

Se utilizó 46 datos de la base de datos del área de Micobacteriología del LNS correspondientes a resultados de muestras de esputo de casos nuevos ingresadas en

los años 2015 al 2018 con resultado de prueba de sensibilidad por método de proporciones sensible o resistente y resultado de Xpert MTB/RIF ® detectado o no detectado para evaluar el desempeño de sensibilidad a R de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® contra la prueba de sensibilidad por método de proporciones en cultivo sólido.

#### **1.2.2.4 Ámbito geográfico**

El estudio se llevó a cabo en el LNS de Guatemala.

### **1.3 Hipótesis**

Los parámetros de desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF ® son comparables con los estándares de oro para detección del MTCB y RR.

### **1.4 Objetivos**

#### **1.4.1 Objetivo general**

Evaluar el desempeño de la prueba molecular Xpert® MTB/RIF para detección de MTB y sensibilidad a la R, mediante la comparación del cultivo sólido y prueba de sensibilidad en proporciones en cultivo sólido.

#### **1.4.2 Objetivos específicos**

1. Evaluar la sensibilidad y especificidad de la detección de MTB de la prueba Molecular Xpert MTB/RIF® mediante la comparación con cultivo sólido como estándar de oro.
2. Evaluar la sensibilidad y especificidad de la detección de RR de la prueba Molecular Xpert MTB/RIF® mediante la comparación con prueba de sensibilidad por método de proporciones en cultivo sólido.
3. Determinar los valores predictivo positivo y negativo de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® contra el cultivo y la prueba de sensibilidad por método de proporciones en cultivo sólido.

## **1.5 Métodos, técnicas e instrumentos**

### **1.5.1 Métodos**

Estudio retrospectivo de prueba molecular Xpert MTB/RIF® para determinar sensibilidad, especificidad y valores predictivo entre la prueba molecular y los estándares de oro.

La estrategia de selección de muestras se basó en pacientes con casos nuevos, un caso nuevo se define como un paciente que no haya recibido tratamiento antituberculoso anteriormente, captado en las diferentes áreas de salud de Guatemala que refieran las muestras de esputo al área de Micobacteriología del LNS durante los años 2015 al 2018 que cumplan con los criterios de inclusión.

### **1.5.2 Técnicas**

Los métodos, procedimientos y técnicas utilizados para la medición de los datos a utilizar en el estudio cuentan con protocolos validados a nivel internacional por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización Panamericana de la Salud (OPS).

### **1.5.3 Instrumentos**

- Computadora.
- Base de datos del área de Micobacteriología del Laboratorio Nacional de Salud de los años 2015, 2016, 2017 y 2018.
- Excel 2013.
- OpenEpi.

## **1.6 Recursos**

### **1.6.1 Recursos humanos**

Tesista

- Isely Nohemi Sanchez Mayorga

Asesoras

- Licda. Nancy Maritza Ayala
- Licda. Carmen Julia Mazariegos

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 Epidemiología**

En 2019 un total de 1.4 millones de personas murieron de TB y se estima que 10 millones de personas enferman de TB en todo el mundo, 5.6 millones de hombres, 3.2 millones de mujeres y 1.2 millones de niños. La TB está presente en todos los países y grupos de edad, es curable y prevenible. En el año 2019, la TB seguía representando una crisis en salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Se detectaron y notificaron en todo el mundo un total de 206.030 personas con TB-MDR o RR, esto estima un aumento del 10% en comparación al 2018 con 186.883 personas con TB-MDR. (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2020)

En todo el mundo la TB en años anteriores se catalogaba entre las 10 principales causas de muerte y la principal causa por un único agente infeccioso, por encima del virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA). A partir del inicio de la pandemia de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), se ha visto alterada en gran manera la prestación de los servicios de salud debido al confinamiento por lo que se ve afectada las intervenciones de prevención y control de la TB en todos los países, lo que amenaza la reversión de logros alcanzados hacia las metas internacionales. Se plantea que el impacto económico y los niveles de pobreza en la pandemia de COVID-19, representa una década de avance perdido, lo que contribuye a la incrementación de determinantes sociales de la TB. El impacto estimado de la pandemia de COVID-19 en el número de muertes por TB en el mundo es de 500.000 muertes adicionales en el 2020, en comparación al año 2012, representa un retroceso de una década. (Glaziou, 2020; Comisión Económica Para América Latina y el Caribe [CEPAL] & Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2020; OMS, 2020)

Se estima que desde el 2000 se han salvado aproximadamente 63 millones de vidas gracias al diagnóstico oportuno y el tratamiento de la tuberculosis. (OMS, 2020)

## **2.2 Tuberculosis**

La tisis, consunción y plaga blanca son los términos que han sido utilizados en la antigüedad para denominar a una enfermedad infecciosa que se ha vivenciado en la humanidad. (Parra, 2013)

Desde el comienzo de la historia el bacilo de Koch ha acompañado al ser humano, encontrándose en lesiones tuberculosas de momias egipcias y precolombinas, por lo que a esta enfermedad se le confiere la alta morbilidad en Europa y de los siglos XV y XVI. (Bermejo et al., 2007)

### **2.2.1 Agente causal**

El agente causal de esta enfermedad es el MTBC, a este complejo pertenecen 9 especies, *M. bovis*, *M. Orygis*, *M. africanum*, *M. Mungi*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae* y *M. tuberculosis*, este último es el de mayor importancia ya que es el responsable de ocasionar los cuadros patológicos en humanos. (MSPAS, 2018a)

### **2.2.2 Características del complejo *Mycobacterium tuberculosis***

El microorganismo es una bacteria Gram positiva de forma bacilar, su tamaño es de 1 a 4 micras, es aerobio preferencial, de multiplicación lenta, capaz de permanecer en estado latente, no produce toxinas, es sensible al calor y a la luz ultravioleta, su pared celular es compleja por su contenido de ácido micólico le proporciona su capacidad de ser un BAAR, y también resistencia a los agentes químicos, a los mecanismos de defensa natural, a la desecación y al frío. (Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de Salud de la Familia, 2018)

### **2.2.3 Reservorio**

El reservorio principal de MTB, es el hombre sano infectado que no tiene signos ni síntomas que puedan identificarse, es decir, una persona que tiene en su organismo de

manera latente el bacilo, TB latente. Se estima que una tercera parte de la población mundial está infectada y un 10-15% de estos individuos puede desencadenar una infección de TB activa por el bacilo en disminución de las defensas, de igual manera puede encontrarse en los mamíferos. (MSPAS, 2018<sup>a</sup>)

#### **2.2.4 Patogenia**

El contagio de TB se produce con frecuencia por vía aerógena a partir de pacientes bacilíferos que poseen lesiones pulmonares abiertas, estas se encuentran conectadas con el exterior por un bronquio de drenaje. Cuando el paciente tose se generan aerosoles de pequeñas partículas líquidas llamadas gotas de Flügge, en las cuales se encierran uno o dos bacilos. Al evaporarse únicamente el núcleo del bacilo permanece flotando en el medio ambiente el cual tiene la capacidad de ser aspirado por otras personas. Las partículas mayores a 10 µm son detenidas por el sistema de defensa mucociliar mientras que las partículas menores de 10 µm pueden ser capaces de llegar hasta los alvéolos y ocasionar la primo infección. Estos bacilos son viables en ambientes secos y con poca ventilación hasta 8 horas o más. El periodo de incubación es alrededor de 4 a 12 semanas, desde el momento del contacto con la bacteria hasta el apareamiento de las primeras lesiones de la infección, de igual manera pueden transcurrir años hasta que esta infección primaria evolucione a una tuberculosis activa. (Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de Salud de la Familia, 2018; Lozano, 2002)

#### **2.2.5 Sintomatología**

Los síntomas iniciales que presenta la TB pulmonar son poco expresivos e insidiosos en la mayoría de los casos, el diagnóstico puede demorar varios meses, con un promedio, la demora del diagnóstico de TB es de tres meses. Es importante realizar un diagnóstico temprano para evitar el aumento de la morbilidad y el contagio a otras personas. Los síntomas que puede presentar la TB son agudos, subagudos o crónicos. De otra manera, la TB presenta síntomas inespecíficos, los más evidentes, como pérdida de peso, sudoración nocturna, astenia, anorexia, fiebre o febrícula de evolución más o menos prolongada. También se pueden presentar síntomas respiratorios más orientativos tales como tos, expectoración mucopurulenta o hemoptoica, hemoptisis, disnea o dolor

torácico, en adultos los síntomas como tos o expectoración son persistentes hasta más de 15 días. (Calvo et al., 2005)

### **2.2.6 Diagnóstico**

Se requiere combinar diferentes técnicas para el correcto diagnóstico de TB tanto sensibles como específicas. Entre las diversas técnicas utilizadas para el diagnóstico de TB se encuentran hallazgos radiológicos, observación microscópica, cultivo e identificación bacteriana, técnicas de amplificación de ácidos nucleicos y métodos de antibiograma para MTB. (Pérez del Molino et al., 2002)

La TB debe ser diagnosticada de forma microbiológica, ya que se requiere el aislamiento y cultivo de la micobacteria, en este caso del MTBC, la sintomatología clínica puede ayudar al diagnóstico diferencial de la enfermedad, de igual manera se requiere las muestras adecuadas para el diagnóstico microbiológico de la enfermedad. (Calvo et al., 2005)

Anteriormente el diagnóstico microbiológico de la enfermedad de TB consta de tres etapas específicas:

1. Demostración de BAAR mediante tinciones específicas.
2. El aislamiento de MTB en cultivo puro e identificación de especies.
3. Estudio de la sensibilidad a fármacos antituberculosos.

Para realizar este diagnóstico microbiológico se necesita de muestras adecuadas, es decir muestras respiratorias, entre las muestras más fáciles, accesibles y rentable, se encuentra el esputo, es la muestra comúnmente más utilizada para las pruebas diagnósticas microbiológicas de la TB, esta muestra se debe recoger siempre antes de iniciar el tratamiento. (Calvo et al., 2005)

Las bases del diagnóstico de TB siguen recayendo en la sospecha clínica, la radiología y las pruebas microbiológicas, las cuales en los últimos años han tenido grandes innovaciones, dentro de las cuales la más importante es la implementación de técnicas moleculares rápidas. (Luna, 2016)

El diagnóstico microbiológico de la TB se fundamenta en métodos convencionales como la microscopía, el cultivo y la subsiguiente identificación fenotípica. El método más sencillo, rápido y económico es la baciloscopia, este se basa en la observación directa de BAAR mediante diversas tinciones, la más utilizada es ZN. A diferencia de la microscopía, el método de referencia por su buena sensibilidad y permitir el diagnóstico de la mayoría de especies del género *Mycobacterium* es el cultivo sólido o líquido, de igual manera el cultivo permite acceder a estudios posteriores con el aislamiento de la bacteria como identificación, sensibilidad y tipificación. El mayor inconveniente del cultivo sólido es el tiempo de crecimiento del bacilo, el cual tarda hasta 8 semanas, lo que ocasiona atraso en el diagnóstico de la enfermedad. (Alcaide, 2017)

Actualmente el diagnóstico bacteriológico es el de mayor importancia y se basa en la baciloscopia, el cultivo y las pruebas de biología molecular (GeneXpert). (MSPAS, 2018<sup>a</sup>)

### **2.2.7 Tratamiento**

El tratamiento es la mejor medida de prevención para el control de la TB debido al corte de la cadena de transmisión. El Tratamiento Directamente Observado (TDO) es la principal herramienta para el control y seguimiento del tratamiento. (MSPAS, 2018<sup>a</sup>)

El tratamiento de la enfermedad tuberculosa tiene principios fundamentales, desde el punto de vista bacteriológico.

- Es necesaria la asociación de fármacos para prevenir la aparición de resistencias. Toda monoterapia real o encubierta indudablemente llevará al fracaso y a la selección de resistencias.
- Que el tratamiento sea prolongado evita la recidiva de las distintas velocidades de crecimiento de las poblaciones bacilares coexistentes.
- El incumplimiento o abandono del tratamiento facilita la aparición de resistencias. (Calvo et al., 2005)

Los fármacos que se utilizan para el tratamiento antituberculoso se clasifican en grupos:

1. Fármacos de primera línea: Son los fármacos que poseen un grado máximo de eficacia y una toxicidad aceptable. Se tratan con éxito la gran mayoría de pacientes

con casos iniciales de tuberculosis. Los medicamentos antituberculosos de primera línea son: H, R, Pirazinamida (Z) y Etambutol (E).

2. Fármacos de segunda línea: Son fármacos con eficacia más limitada y su balance beneficio/riesgo es menos satisfactorio que los fármacos de primera línea. Con frecuencia se recurre a estos fármacos en aparición de resistencias o por factores personales del paciente. En este grupo se encuentra etionamida, ácido paraaminosalicílico, cicloserina, amikacina, capreomicina y rifabutina.
3. Nuevos medicamentos utilizados en el tratamiento de tuberculosis: A esta categoría pertenecen fármacos anteriormente utilizados para otras enfermedades infecciosas pero que demostraron tener actividad frente a MTB. La utilización de estos medicamentos ha surgido por la multiresistencia de algunas cepas del MTBC, entre estos fármacos se incluyen ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacino, moxifloxacino, amoxicilina/clavulánico, macrólidos, etcétera. (Lozano, 2002)

El tratamiento de la TB se debe combinar y ser prolongado, debido a que una mutación por cada millón de bacilos, puede causar mayor riesgo de crear resistencias. Los regímenes del tratamiento son divididos en dos fases, la inicial o intensiva, donde actúan los medicamentos bactericidas, que son los medicamentos capaces de eliminar rápidamente el volumen de bacilos en fase de multiplicación rápida, y la de continuación o mantenimiento en la cual actúan los medicamentos esterilizantes, los cuales se encargan de matar a los bacilos en fase durmiente o multiplicación intermitente. (PAHO, 2018)

El esquema de tratamiento de primera línea, está indicado para pacientes con casos nuevos o previamente tratados o confirmación de TB sensible. La fase inicial consta de dos meses con cuatro medicamentos, H, R, Z, y E, el objetivo de esta fase es reducir rápidamente el número de bacilo, y por consiguiente el estado de infección del enfermo, se administra de lunes a sábado por dos meses. La fase de continuación consta de dos medicamentos R e H, se administra de lunes a sábado por cuatro meses, para evitar la curación y recaídas de pacientes. (MSPAS, 2018<sup>a</sup>)

## **2.3 Pruebas diagnósticas a evaluar**

Una prueba diagnóstica se define como cualquier proceso, más o menos complejo, que pretende determinar a un paciente la presencia o ausencia de cierta condición, ya sea patológica o no, que no puede ser observable con alguno de los cinco sentidos elementales. Sus fines elementales son: tamizaje de una población, búsqueda de casos, descarte de un diagnóstico, confirmación de un diagnóstico o seguimiento de una patología. Para una correcta evaluación de pruebas diagnósticas se deben determinar los siguientes elementos: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). (Donis, 2012)

### **2.3.1 Cultivo de MTB**

El cultivo es el estándar de oro para el diagnóstico, seguimiento y aseguramiento de la curación de la TB. Actualmente, existen dos tipos y se clasifican de acuerdo al medio de cultivo utilizado, están los cultivos convencionales en medio sólido como el Lowestein-Jensen y en medio líquido como el Mycobacteria Growth Indicator Tubes System (MGIT).

El cultivo es complementario a la baciloscopia, posee la capacidad de evidenciar bacilos viables presentes en escasa cantidad en una muestra, se necesita al menos de 10-100 UFC/ml de muestra para poder ser detectado por el cultivo, mientras que la concentración mínima necesaria para ser detectado por baciloscopia es de 5.000 a 10.000 bacilos. Esto hace que a través del cultivo se aumente la confirmación del diagnóstico de TB en un 15-20% del total de casos y en 20-30% de los casos de TB pulmonar. Considerando el total de casos con diagnóstico de TB pulmonar confirmado bacteriológicamente, la baciloscopia detecta el 70-80% y el cultivo al 20-30% restante. (MSPAS, 2018<sup>a</sup>)

Los medios de cultivo sólidos son de más lento crecimiento, como el medio clásico Lowestein-Jensen, el cual requiere de 8 semanas de incubación. Los medios líquidos son más rápidos. Es recomendable la cuantificación del número de colonias obtenidas por cultivo. (Calvo et al., 2005)

El cultivo por el método de Lowenstein-Jensen es el mayor difundido a nivel mundial. Es un método tradicional, en medio sólido, el cual utiliza huevo coagulado como base con pH cercano a neutro. Este método tiene la ventaja de ser de fácil ejecución, permitir el conteo de colonias y un bajo costo, sin embargo, presenta un crecimiento lento y lectura manual. Se debe contar con un laboratorio altamente equipado, con adecuado nivel de bioseguridad y personal calificado. (Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de Salud de la Familia, 2018)

Algunas de las ventajas de los cultivos es ser más sensible que la baciloscopia, identificación de diferentes especies de micobacterias, permite realizar estudios de sensibilidad a los fármacos antituberculosos, y su negativización certifica la curación del enfermo. (MSPAS, 2018<sup>a</sup>)

Entre sus desventajas se encuentra que tiene un costo mayor, es menos accesible y conlleva más tiempo la entrega de resultados entre 6-8 semanas dependiendo el método utilizado, una mayor capacidad técnica y tecnológica. (Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de Salud de la Familia, 2018)

### **2.3.2 Prueba de sensibilidad por método de proporciones**

Las pruebas de sensibilidad son aquellas que miden la probabilidad de que un determinado fármaco antimicrobiano sea capaz de eliminar o inhibir un patógeno determinado causante de una infección. En el diagnóstico de TB es importante realizar pruebas de sensibilidad para medicamentos de primera y segunda línea, indispensablemente en situaciones donde es frecuente la resistencia a medicamentos antituberculosos. (Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de Salud de la Familia, 2018)

Las pruebas de sensibilidad se dividen en:

1. Fenotípicas: Verificación de la actividad metabólica o crecimiento del bacilo en presencia del medicamento antituberculoso.
2. Genotípicas: Detección de mutaciones en el genoma del bacilo en asociación a resistencias específicas. (MSPAS, 2018<sup>a</sup>)

Entre las pruebas fenotípicas de sensibilidad existen varias técnicas que comprueban el crecimiento de la bacteria. Pueden ser indirectas o directas, en medios sólidos o líquidos, medicamentos de primera y segunda línea. En Guatemala se realizan pruebas de sensibilidad para R, H, Kanamicina, Capreomicina, Amikacina y Ofloxacina con respaldo del Laboratorio Supranacional de México (InDRE). En medios sólidos es de menor costo, se contabiliza las colonias lo que ayuda al seguimiento de los pacientes, permite identificar especies por la velocidad del crecimiento, coloración y forma de colonias, estas pruebas indirectas requieren de cepas de cultivo, entre los métodos de detección más comunes se encuentra:

1. El de proporciones de Canetti y Grosset (estándar de oro).
2. La concentración absoluta.
3. Relación de resistencia.

La prueba de sensibilidad por el método de proporciones se realiza en medio sólido como el Lowenstein-Jensen, a los cuales se les adiciona los antibióticos en concentraciones críticas previamente definidas. Para su posterior lectura es necesario la visualización de las colonias, por lo que, debido al lento crecimiento de MTB, los resultados tardan de 21 a 28 días. Esta tardanza genera grandes inconvenientes para su posterior aplicación en casos clínicos de pacientes. (Del Molino, 2002)

### **2.3.3 GeneXpert MTB/RIF ®**

En la actualidad, existe la detección de MTB por técnicas moleculares, las cuales son de especial relevancia, la prueba denominada GeneXpert, es una técnica sencilla y reproducible, la cual consiste en una RT-PCR, aproximadamente en dos horas se obtienen los resultados, este puede ser positiva en un 70% en baciloscopias negativas y cultivos positivos. Esto es posible al detectar la presencia de ADN de 131 colonias de MTB en la muestra y de igual manera identificar los cambios asociados al gen RpoB, que son los encargados de la creación de RR la cual con presencia de 120 colonias de MTB es posible determinar, este es un fármaco esencial en el tratamiento de TB. Por lo tanto, en menos de dos horas se obtiene un diagnóstico de certeza de TB y RR. La OMS ha recomendado el uso de GeneXpert como prueba diagnóstica inicial en pacientes con

sospecha de VIH y que sean poblaciones susceptibles o en sospecha de RR o TB-MDR. (Luna, 2016)

Los sistemas del instrumento GeneXpert automatizan e integran el procesamiento de muestras, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de las secuencias diana en muestras simples o complejas mediante ensayos de PCR con transcriptasa inversa y de RT-PCR. (Cepheid, 2018)

Es una técnica de RT-PCR, aprobada por la OMS para el diagnóstico rápido de TB y RR, en aproximadamente dos horas, a diferencia del cultivo, que tarda entre 40 a 60 días y la prueba de sensibilidad por el método de proporciones de 3 a 4 meses. Posee una elevada sensibilidad y especificidad. Es importante mencionar que su uso no descarta la baciloscopia, cultivo y prueba de sensibilidad. Por otra parte, un GeneXpert no detectado no descarta la enfermedad, por lo que siempre es necesario evaluar el cuadro clínico y epidemiológico del paciente. (Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de Salud de la Familia, 2018)

Es una técnica que permite la detección directa del MTBC a partir de una muestra biológica positiva o negativa que contenga como mínimo 8 bacilos/ml, es una prueba completamente automatizada, cerrada, altamente reproducible, sencilla y de capacitación sencilla, la cual requiere mínima manipulación de la muestra, esto ayuda a la disminución de producción de aerosoles, permitiendo que el equipo sea utilizado en sitios con los mismos niveles de bioseguridad que la baciloscopia, esto es una gran ventaja ya que puede instalarse en establecimiento sin altos niveles de bioseguridad. (MSPAS, 2018<sup>a</sup>)

## **2.4 Tuberculosis Drogoresistente**

La tuberculosis Drogorresistente (TB-DR) ha surgido como una emergencia mundial, con más frecuencia la TB-MDR. Es ocasionada comúnmente por factores como mala terapia antituberculosa en TB sensibles lo que conlleva a la selección de cepas resistentes conocido como resistencia adquirida y de la transmisión de estas cepas resistentes a otras personas que se refiere a resistencia primaria. En Guatemala se inicia el abordaje de la TB-MDR a partir del 2008, dando apertura a medicamentos de segunda línea, con el tratamiento de estos casos. (MSPAS, 2018<sup>b</sup>)

El término resistencia a drogas antibacilares se define como el concepto microbiológico referente a microorganismos del MTBC aislados de muestras biológicas precedentes de un enfermo de TB, de los cuales se ha determinado la falta de sensibilidad a la acción de uno o más fármacos antibacilares. (Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de Salud de la Familia, 2018)

El MTBC tiene la capacidad de desarrollar resistencias a los efectos de los fármacos antituberculosos. Las resistencias se conocen como primaria cuando el paciente no ha recibido previamente fármacos antituberculosos, es decir, se debe a mutaciones cromosómicas naturales e irreversibles, ya que surgen espontáneamente en bacilos nunca antes expuestos a fármacos; o secundaria o adquirida que se produce cuando el paciente ha tomado fármacos o durante el tratamiento antituberculoso, ya que se seleccionan los bacilos mutantes por malas terapias antituberculosas. (Bermejo et al., 2007; Lozano, 2002)

Aunque las causas de la drogoresistencia dependen de un conjunto de factores microbianos, clínicos y programáticos, la naturaleza de la resistencia de MTB a drogas antituberculosas es sobre todo cromosómica, debido a la proliferación de las poblaciones bacilar, aparecen mutaciones genéticas espontáneas en las constantes divisiones celulares del bacilo, por lo que la intervención humana favorece la selección de cepas resistentes debido a tratamientos inadecuados desde terapias antituberculosas erróneas, falta de supervisión del tratamiento, fármacos de calidad inadecuada, etcétera. Por lo que un tratamiento inadecuado o mal administrado facilita que una cepa drogoresistente se convierta en la cepa dominante en un paciente infectado con TB. (Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de Salud de la Familia, 2018)

Desde el inicio de la detección de casos TB-MDR en Guatemala, del 2006 al 2016 se han diagnosticado 430 casos, ingresando a tratamiento 286 (67%). El 64% de los pacientes ha tenido un resultado exitoso en el tratamiento desde el 2008 al 2014, el tratamiento ha sido con esquemas con duración de alrededor de 24 meses.

### **2.4.1 Clasificación de Tuberculosis Drogoresistente**

Según el perfil de resistencia en base a los resultados de las pruebas de sensibilidad la TB-DR se clasifica en:

- Monoresistencia: Resistencia de MTB in vitro a solo un medicamento anti-TB de primera línea, exceptuando R.
- Poliresistencia: Resistencia de MTB in vitro a más de un medicamento anti-TB de primera línea, que no sea H y R a la vez.
- Multidrogoresistencia (MDR): MTBC con resistencia in vitro al menos a H y R.
- Extensamente Resistente (XDR): MTBC con resistencia in vitro a cualquier fluoroquinolona y al menos a uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), en casos con MDR.
- Pre-Extensamente Resistente (Pre-XDR): Paciente con resistencia a fluoroquinolonas o a uno de los tres inyectables de segunda línea (amikacina, capreomicina y kanamicina) en adición a multiresistencia.
- Resistencia a Rifampicina (RR): MTB con resistencia in vitro a la R ya sea por métodos fenotípicos o genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos anti-TB. Incluye cualquier tipo de resistencia a la R, tanto monoresistencia, multidrogoresistencia, poliresistencia o extensamente resistente. (MSPAS, 2018b)

### **2.4.2 Prevención de la Tuberculosis Drogorresistente**

Entre las principales medidas de prevención recomendadas para evitar la aparición de TB-DR se destaca la detección temprana y tratamiento de alta calidad para los casos de TB sensible, que incluye DOT, consejería, manejo centrado del paciente y familia. La implementación de métodos diagnósticos rápidos e inicio oportuno de tratamientos, tamizaje de grupos de riesgos, inclusión de contactos, estrategias para lograr la adherencia y la facilitación del acceso a los servicios de salud son algunas de las intervenciones para la prevención de la TB-DR. (MSPAS, 2018b)

## **CAPÍTULO III**

### **RESULTADOS**

#### **3.1 Presentación de resultados**

Como se muestra en la Tabla 1 se evaluaron los datos de 293 resultados de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® y cultivo sólido de casos nuevos referidos por Centros de Salud y Hospitales Nacionales al LNS para estimación de parámetros de desempeño de prueba molecular Xpert MTB/RIF® para detección del MTBC. De los 293 datos que cumplían con los criterios de inclusión obtenidos de la base de datos del área de Micobacteriología del LNS, se clasificó los datos para la realización de la tabla de contingencia para el cálculo de los parámetros de desempeño que son la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, para la determinación de estos parámetros se necesitan los valores de verdaderos positivos (VP), Verdaderos Negativos (VN), Falsos Negativos (FN) y Falsos Positivos (FP).

El valor de los VP se estableció identificando los datos que disponen de resultado de prueba Xpert MTB/RIF® “Detectado” y resultado de cultivo sólido “Positivo”, el valor de los VN corresponde a los datos que obtuvieron un resultado de prueba Xpert MTB/RIF® “No Detectado” y resultado de cultivo sólido “Negativo”, el valor de los FN se refiere a los dato que poseen un resultado de prueba Xpert MTB/RIF® “No Detectado” y un resultado de cultivo sólido “Positivo” y el valor de FP se precisa como un dato con resultado de prueba Xpert MTB/RIF® “Detectado” y resultado de cultivo sólido “Negativo”.

El valor de VP fue de 45, los datos VN fueron 232, la cifra de FN fue de 4 y el valor de los datos FP fue de 12, a partir de esto se calculó los parámetros de desempeño como sensibilidad, especificidad, VPP y VPN con sus respectivos intervalos de confianza con un índice de confianza (IC) del 95%.

En la Tabla 1 se pueden observar los resultados de los parámetros de desempeño para la detección del MTBC de la prueba molecular Xpert MTB/RIF®, una sensibilidad de

91.84% (80.81-96.78), especificidad de 95.08% (91.60-97.16), el VPP fue de 78.95% (66.71-87.53) y un VPN de 98.31% (95.72-99.34).

Los parámetros para la evaluación del desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® para detección de gen de resistencia a R (rpoB) en contraste de la prueba de sensibilidad por el método de proporciones, se encontró que 46 datos cumplían con los criterios de inclusión, para obtener los valores de las variables para el cálculo de los parámetros se clasificó de la siguiente manera, el VN es el dato que tiene un resultado de prueba Xpert MTB/RIF® “No Detectado” y un resultado de prueba de proporciones “Sensible”, un dato VP es el que cuenta con un resultado de prueba Xpert MTB/RIF® “Detectado” y un resultado de prueba de proporciones “Resistente”, el FP es el que posee un resultado de prueba Xpert MTB/RIF® “Detectado” y un resultado de prueba de proporciones “Sensible”, y lo contrario con los FN el resultado de prueba Xpert MTB/RIF® es “No Detectado” y un resultado de prueba de proporciones “Resistente”.

En la Tabla 2 se describe el resultado de los parámetros de desempeño con su intervalo de confianza de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® para detección de RR con un IC de 95%, entre los cuales se encontró la sensibilidad con un 100% (34.24-100), especificidad 100% (91.97-100), VPP 100% (34.24-100) y VPN de 100% (91.97-100).

Tabla 1. Parámetros de desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF para detección del MTBC contra cultivo sólido.

| Parámetros de desempeño |    |    |     |    |       |                  |             |                   |             |         |             |         |             |
|-------------------------|----|----|-----|----|-------|------------------|-------------|-------------------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|
| Prueba                  | VP | FP | VN  | FN | Total | Sensibilidad (%) | IC95%       | Especificidad (%) | IC95%       | VPP (%) | IC95%       | VPN (%) | IC95%       |
| GeneXpert MTB/RIF®      | 45 | 12 | 232 | 4  | 293   | 91.84            | 80.81-96.78 | 95.08             | 91.60-97.16 | 78.95   | 66.71-87.53 | 98.31   | 95.72-99.34 |

Fuente: Base de datos del área de Micobacteriología del LNS de Guatemala.

Tabla 2. Parámetros de desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF ® para detección de RR contra prueba de sensibilidad por el método de proporciones.

| Parámetros de desempeño |    |    |    |    |       |                  |           |                   |           |         |           |         |           |
|-------------------------|----|----|----|----|-------|------------------|-----------|-------------------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|
| Prueba                  | VP | FP | VN | FN | Total | Sensibilidad (%) | IC95%     | Especificidad (%) | IC95%     | VPP (%) | IC95%     | VPN (%) | IC95%     |
| GeneXpert MTB/RIF®      | 2  | 0  | 44 | 2  | 46    | 100              | 34.24-100 | 100               | 91.97-100 | 100     | 34.24-100 | 100     | 91.97-100 |

Fuente: Base de datos del área de Micobacteriología del LNS de Guatemala.

### 3.2 Discusión de resultados

La implementación de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® dentro del algoritmo para el diagnóstico de TB utilizado en el LNS de Guatemala requiere una evaluación del desempeño de la prueba para poder ser validada como prueba diagnóstica.

En el estudio se utilizó 293 datos para la evaluación del desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® con muestras de esputo para determinación de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de detección de MTB en comparación al estándar de oro, cultivo sólido.

En un estudio realizado por Cepheid se analizaron 1448 muestras de esputo para análisis de rendimiento de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® en varios países de Asia, Europa, África y América del Sur como Perú, Sudáfrica, India y Azerbaiyán con los cuales se comparó con pruebas para diagnóstico de TB como baciloscopia, cultivo sólido y sensibilidad por método de proporciones, la sensibilidad reportada en dicho estudio comparando las diferentes metodologías para detección del MTBC en todos los países fue de 99.5% (IC 95%:98.4-99.8) y de 90% (IC 95%:84.6-93.7). (Cepheid, 2018)

En Ecuador se realizó un estudio donde se comparó el desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF con el desempeño del cultivo solido en 1592 muestras pulmonares de grupos de riesgo como pacientes contactos con TB-MDR, fracasos de tratamiento, inmunosupresión, personas privadas de libertad, entre otras, donde se obtuvo una sensibilidad de 99,8% (IC 95%: 99,1-100). (Ortiz et al., 2019)

En un estudio del ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de TB llevado a cabo en Chile, se evaluó la prueba molecular frente al estándar de oro de detección de MTB, cultivo sólido, donde se determinó la sensibilidad de la prueba a través de 384 muestras respiratorias, donde incluían esputo, aspirado bronquial y lavado bronco alveolar, el resultado de la sensibilidad fue de 93.94% (IC95%: 80.39-98.32). (Vallejo et al., 2015)

En cuanto a estudios realizados en Guatemala, en el Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD) de Guatemala se desarrolló una evaluación de desempeño de la prueba Xpert MTB/RIF® contra cultivo solido en muestras pulmonares entre las cuales se encuentran el esputo, aspirado orotraqueal, lavado bronquial, entre otros y muestras extrapulmonares, los resultados obtenidos de la sensibilidad de la prueba Xpert MTB/RIF® en muestras pulmonares de las cuales en su mayoría eran esputos, fue de 95.65% (IC95%: 85.14 –100.00). (Villalobos et al, 2018)

En el estudio llevado a cabo en el LNS de Guatemala con los 293 datos para determinación de la sensibilidad de la prueba molecular Xpert MTB/RIF, en cuanto a la detección del MTBC, se obtuvo una sensibilidad de 91.84% (IC95%: 80.81-96.78), se realizó una comparación de este resultado con las sensibilidades obtenidas en los diferentes estudios nacionales como el estudio del HGSJDD 95.65% (IC95%:85.14 – 100.00), en los diferentes continentes del mundo 99.5% (IC 95%:98.4-99.8) y 90% (IC 95%:84.6-93.7), en Ecuador 99,8% (IC 95%: 99,1-100) y en Chile 93.94% (IC95%: 80.39-98.32).

La especificidad es la capacidad que tiene una prueba para identificar a aquellos que no tienen la enfermedad, en cuanto a especificidad la prueba molecular Xpert MTB/RIF® para detección de TB, según el estudio realizado por Cepheid en total de todos los países de los diversos continentes fue de 97,9% (IC95%: 96.4-98.8). (Cepheid, 2018; Donis, 2012)

En la validación de la prueba Xpert MTB/RIF® para el diagnóstico de TB desarrollada en Ecuador, se alcanzó una especificidad de las de 93,2% (IC95%: 91,7-94,7) en las 1592 muestras evaluadas. (Ortiz et al., 2019)

En Chile, se llevó a cabo la ejecución del estudio del ensayo Xpert MTB/RIF® de 384 muestras en evaluación, se obtuvo una especificidad de 95.16% (IC95%: 92.38-96.95). (Vallejo et al, 2015)

En el estudio realizado en el HGSJDD de Guatemala de la evaluación de una técnica RT-PCR para el diagnóstico molecular del MTBC, se obtuvo una especificidad de 86.49% (IC 95%:80.64-92.33) en las muestras pulmonares estudiadas. (Villalobos et al, 2018)

En el LNS de Guatemala se desarrolló el estudio de evaluación de desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF, donde se determinó una especificidad de 95.08% (IC 95%: 91.60-97.16), en comparación de los diferentes estudios para detección de la especificidad de la prueba molecular donde los valores obtenidos fueron de 97,9% (IC95%: 96.4-98.8), 93,2% (IC95%: 91,7-94,7), 95.16% (IC95%: 92.38-96.95) y 86.49% (IC 95%:80.64-92.33).

Al comparar los resultados del estudio realizado en el LNS y los estudios realizados en los diferentes países, no se observó diferencia estadísticamente significativa en la sensibilidad y especificidad de la prueba molecular Xpert MTB/RIF®, es decir, que la prueba molecular Xpert MTB/RIF® tiene la capacidad de detectar al mayor porcentaje de los verdaderos enfermos y verdadero sanos de TB en aproximadamente dos horas y media, lo que establece que la prueba molecular Xpert MTB/RIF® se valida como prueba diagnóstica inicial para ser utilizada dentro del algoritmo para el diagnóstico de TB en el LNS de Guatemala.

El VPP de una prueba diagnóstica es la probabilidad que tiene un individuo de estar enfermo cuando el resultado de la prueba diagnóstica es positivo. En el estudio realizado

en Ecuador, el resultado del VPP en muestras pulmonares fue de 83,3% (IC95%: 79,8-86,7). (Ortiz et al., 2019)

En el estudio de evaluación de la prueba RT-PCR realizado en el HGSJDD de Guatemala se obtuvo un VPP de 52.38% (IC 95%: 36.09-68.68) en las muestras pulmonares que se incluyeron en el estudio. (Villalobos et al., 2018)

El VPP que se obtuvo en el estudio realizado en el LNS de Guatemala para detección de MTB de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® fue de 78% (IC95%: 66.71-87.53, en comparación con los otros estudios para la detección del VPP de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® en Ecuador fue de 83,3% (IC95%: 79,8-86,7) y en HGSJDD fue de 52.38% (IC 95%: 36.09-68.68) únicamente en muestras pulmonares, se determina que los valores se correlacionan en los estudios anteriormente mencionados, dado que el desempeño de la prueba molecular depende de la detección de ADN de al menos 131 UFC de MTB para detección de la enfermedad de la TB, esta prueba determina presencia o ausencia de ADN del MTBC no viabilidad del mismo, por lo que este factor aumenta la sensibilidad de la prueba diagnóstica.

El VPN se define como la probabilidad que posee un individuo de obtener un resultado negativo en la prueba, no tenga la enfermedad o este sano. El VPN obtenido en el estudio de validación de la prueba Xpert MTB/RIF® en Ecuador, fue 99,9% (IC95%: 99,7-100). (Ortiz et al., 2019; Sergas, s/f)

El resultado obtenido del VPN en el estudio realizado en el HGSJDD fue de 99.22% (IC 95: 97.32-100) para muestras pulmonares. (Villalobos et al., 2018)

El VPN para detección del MTBC realizado en el LNS de Guatemala es de 98% (IC 95%: 95.72-99.34), la prueba molecular Xpert MTB/RIF tiene un VPN aceptable, el cual es comparable con los resultados de VPN de los otros estudios mencionados anteriormente.

Según las recomendaciones y este estudio de validación, la prueba molecular Xpert MTB/RIF® puede ser utilizada como prueba diagnóstica inicial rápida para el diagnóstico

de TB, bajo las condiciones del área de Micobacteriología del LNS de Guatemala. (WHO, 2021)

Del estudio realizado por Cepheid, en total por todos los países, la prueba molecular Xpert MTB/RIF® en comparación con la prueba de sensibilidad por el método de proporciones para detección de RR fue de 97.2% (IC95%: 93.1-98.9) y una especificidad de 98.3% (IC95%: 96.6-99.2). (Cepheid, 2018)

En Ecuador, se evaluó en un estudio la sensibilidad y especificidad de la prueba Xpert MTB/RIF® para detección de RR en comparación con la prueba de proporciones en 282 muestras con presencia de MTB, el resultado de sensibilidad fue de 91,4% (IC 95%: 83,3-99,5), en cuanto a especificidad de la prueba Xpert MTB/RIF® se determinó que fue de 95,5% (IC 95%: 92,6-98,5). (Ortiz et al., 2019)

No se pueden utilizar los datos obtenidos en el estudio del HGSJDD de Guatemala de los parámetros de desempeño para la detección de RR de la prueba Xpert MTB/RIF® ya que el método de comparación utilizado para la evaluación fue con MGIT, y esa no fue la metodología utilizada en el estudio como estándar de oro.

En el estudio realizado en el LNS de Guatemala, se determinó la sensibilidad y especificidad de detección de RR de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® en 46 datos que cumplían con los criterios de inclusión establecidos en comparación con la prueba de proporciones, donde se obtuvo una sensibilidad de 100% (IC 95%: 34.24-100) y especificidad del 100% (IC 95%: 91.97-100).

Por ende, la prueba molecular Xpert MTB/RIF® tiene la capacidad de detectar la resistencia o sensibilidad a R en todos los casos sin excepción alguna, esto es porque la detección de la RR en la prueba molecular se basa específicamente en la detección de un cambio o mutación del Gen *rpoB*.

La detección de mutaciones específicas en el gen *rpoB* de MTB de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® validan el resultado de la prueba para poder ser utilizada dentro del algoritmo diagnóstico dentro del LNS de Guatemala.

En el estudio realizado en el LNS de Guatemala se obtuvo un VPP de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® para detección de RR de 100% (IC 95%: 34.24-100) y de igual manera el VPN de la prueba es de 100% (IC 95%: 91.97-100), por lo que la prueba es capaz de detectar pacientes con casos de TB sensible a R y con casos de TB-RR en su totalidad.

La validación del desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF como prueba de diagnóstica inicial rápida en el diagnóstico de TB, permite su implementación en el algoritmo diagnóstico de casos sospechosos de TB en el LNS.

### **3.3 Conclusiones**

- Los parámetros de desempeño obtenidos en la evaluación de la prueba molecular Xpert MTB/RIF ® para detección de MTB en comparación con el cultivo sólido, son de 91.84% (IC95%: 80.81-96.78) de sensibilidad, 95.08% (IC95%: 91.60-97.16) de especificidad, 78% (IC95%: 66.71-87.53) de VPP y 98% (IC95%: 95.72-99.34) de VPN.
- La evaluación de la RR de la prueba molecular Xpert MTB/RIF ® contra la prueba de sensibilidad por el método de proporciones obtuvo un 100% (IC95%: 34.24-100) de sensibilidad, 100% (IC95%: 91.97-100) especificidad, 100% (IC95%: 34.24-100) VPP y 100% (IC95%: 91.97-100) de VPN.

### **3.4 Recomendaciones**

- La prueba molecular Xpert MTB/RIF ® es válida para utilización como prueba diagnóstica inicial dentro del algoritmo diagnóstico de TB en el LNS de Guatemala.
- Realizar un estudio de evaluación de desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF ® con mayor número de muestras para la detección de RR en comparación al método de sensibilidad por la prueba de proporciones.

- Realizar una evaluación del desempeño de la prueba molecular Xpert MTB/RIF® con cada cambio realizado en el algoritmo diagnóstico utilizado en el LNS de Guatemala.

### 3.5 Referencias Bibliográficas

- Alcaide, F. (2017). Diagnóstico microbiológico actual de la tuberculosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(7), 399–402. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.06.003>
- Bermejo, M. C. (2007). *Epidemiología de la tuberculosis*. SciELO. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272007000400002](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400002)
- Calvo Bonachera, J., & Bernal Rosique, M. S. (2005). Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento. *Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología*, 487–497.
- Caminero Luna, J. (2016). Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Revista Clínica Española*, 216(2), 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>
- Caminero Luna, J. A. (2015). Tuberculosis pulmonar. Hoy y mañana. *Medicina Respiratoria*, 35–46.
- Cepheid. (2018). *Xpert MTB/RIF®*.
- del Molino, M. P. L. (2002, 1 marzo). *Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis | Medicina Integral*. ELSEVIER. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-diagnostico-microbiologico-tuberculosis-13029946>

- Donis, J. H. (2012, 2 diciembre). *Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica*. Redalyc.org. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331328015005>
- Glaziou, P. (2020). Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.20079582>
- Gómez González, C., & Pérez Castán, J. (2007). Capítulo 8: Pruebas diagnósticas. Concordancia. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 33(10), 509–519. [https://doi.org/10.1016/s1138-3593\(07\)73955-2](https://doi.org/10.1016/s1138-3593(07)73955-2)
- Jaramillo-Grajales, M., Torres-Villa, R. A., Pabón-Gelves, E., Marín-Muñoz, P. A., Barrientos-Urdinola, K., Montagut-Ferizzola, Y. J., & Robledo-Restrepo, J. A. (2015). Diagnóstico de tuberculosis: desde lo tradicional hasta el desarrollo actual. *Medicina y Laboratorio*, 21(7–8), 311–332. <https://doi.org/10.36384/01232576.129>
- Lozano, J. A. (2002). Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *OFFARM*, 21(8), 102–110.
- Luna, J. C. A. (2016, 1 marzo). *Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar | Revista Clínica Española*. Revista Clínica Española. <https://www.revclinesp.es/es-actualizacion-el-diagnostico-tratamiento-tuberculosis-articulo-S0014256515002301>
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2015). *Manual de normas y procedimientos para la toma de muestra y su envío al Laboratorio Nacional de Salud*. <http://portal.lns.gob.gt/media/attachments/2018/12/14/manual-toma-de-muestras-lcs.pdf>
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2018a). *Manual de atención para el manejo del paciente con Tuberculosis*.

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2018b). *Manual para el manejo clínico y programático de la Tuberculosis Drogorresistente*.

Organización Mundial de la Salud. (2020, 14 octubre). *Informe Mundial de Tuberculosis 2020*. OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/documentos/informe-mundial-tuberculosis-2020-oms>

Organización Mundial de la Salud. (2020, 14 octubre). *Tuberculosis*. OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

Organización Panamericana de la Salud. (2017). *OPS OMS | Tuberculosis | Guías*. OPS. [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=rdmore&cid=5565&Itemid=2064&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=5565&Itemid=2064&lang=es)

Ortiz-Jiménez, J. (2019). *Validación e implementación de GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico de tuberculosis en Ecuador*. Redalyc.org. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=373061540006>

Parra, J. C. C. (2013). Breve historia de la Tuberculosis. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 145–150.

Programa de Tuberculosis del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2020). *Estadísticas de Tuberculosis del 2019 en Guatemala*.

SERGAS. (s/f). *Pruebas Diagnósticas*. <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1932/6-Ayuda%20Pruebas%20diagnosticas.pdf>

Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de Salud de la Familia. (2018). *Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis*.

[http://dgvs.mspbs.gov.py/webdgvs/views/paginas/webtb/docs/guia\\_nacional\\_tb\\_interior\\_2018.pdf](http://dgvs.mspbs.gov.py/webdgvs/views/paginas/webtb/docs/guia_nacional_tb_interior_2018.pdf)

Shapiro, A. E., Ross, J. M., Yao, M., Schiller, I., Kohli, M., Dendukuri, N., Steingart, K. R., & Horne, D. J. (2021). Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra assays for screening for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults, irrespective of signs or symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013694.pub2>

VALLEJO V, P., RODRÍGUEZ D, J. C., SEARLE M, A., & FARGA C, V. (2015). Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 31(2), 127–131. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482015000200010>

Villalobos Morales, C., Soberanis López, S., & Guzmán Escobar, B. (2018). *Evaluación de una técnica de PCR en tiempo real para el diagnóstico molecular del complejo Mycobacterium tuberculosis y su resistencia a rifampicina*. Universidad de San Carlos de Guatemala.

World Health Organization. (2021). Operational Handbook on Tuberculosis. Module 3: Diagnosis. Rapid diagnostics for tuberculosis detection

## Anexos

### Anexo 1. Tabla 2x2. Cálculo de las características de las pruebas diagnósticas

|                    |   | Enfermedad                 |                             |         |                                         |
|--------------------|---|----------------------------|-----------------------------|---------|-----------------------------------------|
|                    |   | Presente                   | Ausente                     |         |                                         |
| Prueba diagnóstica | + | Verdadero positivo<br>a    | Falso positivo<br>b         | a+b     | Valor predictivo positivo<br>$=a/(a+b)$ |
|                    | - | Falso negativo<br>c        | Falso negativo<br>d         | c+d     | Valor predictivo negativo<br>$=d/(c+d)$ |
|                    |   | a+c                        | b+d                         | a+b+c+d | Prevalencia<br>$=a+c/(a+b+c+d)$         |
|                    |   | Sensibilidad<br>$=a/(a+c)$ | Especificidad<br>$=d/(b+d)$ |         |                                         |

Gómez González, C., & Pérez Castán, J. (2007). Capítulo 8: Pruebas diagnósticas.

Concordancia. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 33(10), 509–519.

[https://doi.org/10.1016/s1138-3593\(07\)73955-2](https://doi.org/10.1016/s1138-3593(07)73955-2)