

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

## Gene Xpert MTB/RIF Ultra utility for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Study in Uruguayan population, January-December 2021

LUCÍA FERNÁNDEZ CAGGIANI(1), CECILIA RODRÍGUEZ FLORES(1), ISABEL VILLANUEVA SEQUEIRA(1), ANNA BOGGIO SANTURIO(2), VIRGINIA DORREGO PÉREZ(2), LADY DE LEÓN PÉREZ(2), DIEGO DI LORENZO PRÍNCIPE(2), CAMILA GARCÍA HUGO(2), JAIME GARCÍA LEMOS(2)

(1) Docente supervisor. Instituto del Tórax - Cátedra de Clínica Neumológica, Hospital Maciel, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

(1) Estudiantes Ciclo de Metodología Científica II 2022, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

(2) Instituto del Tórax - Cátedra de Clínica Neumológica. Hospital Maciel.

Anna Boggio. Email: aboggio@estudio12ideas.com.  
Virginia Dorrego. Email: virginadorrego07@gmail.com.  
Lady De León. Email: ladylaura2602@gmail.com.  
Diego Di Lorenzo. Email: diegodilorenzo98@gmail.com.  
Camila García. Email: cgh1997@hotmail.com  
Jaime García. Email: jaimegarcialemos@gmail.com

### RESUMEN

La tuberculosis, enfermedad causada por Mycobacterium Tuberculosis Complex es un problema de salud pública global, con incidencia en aumento en Uruguay desde hace dos décadas y con regresión por la pandemia de COVID-19. La plataforma cerrada de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real CepheidTM GeneXpert MTB/RIF® aporta mayor sensibilidad y especificidad que la baciloscopia. Desde 2020 se dispone en Uruguay la versión Ultra®, próxima en rendimiento al cultivo.

El presente estudio, observacional, analítico y de corte transversal, con una muestra de 2.174 sujetos tomados de la fuente primaria TBSofT®, software de gestión del Laboratorio Nacional de Referencia de la CHLA-EP, desarrolla una evaluación del rendimiento diagnóstico de Ultra en comparación con el cultivo en medio sólido, para distintas muestras respiratorias y discrimina el aporte del resultado "trazas", derivado del nuevo límite de detección de la técnica.

En el total de muestras Xpert Ultra arrojó una sensibilidad de 95,32% y especificidad de 95,71% comparado contra cultivo. En términos de seguridad diagnóstica el valor predictivo positivo de Ultra cae 4,24% y el negativo mejora 0,09% contra el cultivo (Tabla 5). Al discriminar entre los diferentes tipos de muestra los resultados se heterogeinizan, siendo el aporte a la sensibilidad del resultado trazas de 2,15% (Tabla 6) en muestras de expectoración y nulo en lavado bronquio alveolar (Tabla 7).

Xpert Ultra mejora su rendimiento diagnóstico con relación a su antecesora, Gene X-Pert, tanto en términos de validez como de seguridad. La técnica además, informa mejor desempeño en muestras de expectoraciones.

**Palabras clave:** Tuberculosis; tuberculosis pulmonar; técnicas de diagnóstico molecular; Xpert MTB/RIF Ultra; Mycobacterium tuberculosis complex

### ABSTRACT

Tuberculosis, disease caused by Mycobacterium tuberculosis complex, is a global public health problem, with an increasing incidence in Uruguay for two decades, currently regressing due to the COVID-19 pandemic. The CepheidTM GeneXpert MTB/RIF® closed real-time polymerase chain reaction platform provides greater sensitivity and specificity to TBC diagnostic in comparison to the bacilloscopy. The Ultra® version has been available in the country since 2020, and it shows a performance very similar to the culture.

The present observational, analytical and cross-sectional study, with a sample of 2,174 subjects taken from the primary source TBSofT®, management software of the National Reference Laboratory of the CHLA-EP, develops an evaluation of the diagnostic performance of Ultra compared to the culture's performance for different types of respiratory samples, and it includes the contribution of the trace results detection to the study.

Among the total of patient samples, Xpert Ultra showed a sensitivity of 95.32% and specificity of 95.71% compared to the culture. Additionally, in terms of diagnostic security, the positive predictive value of Ultra falls 4.24%, while the negative predictive value improves 0.09% (Table 5). When different samples are analyzed side by side, results become heterogeneous. The trace results detection adds a diagnostic sensibility of 2.15% (Table 6) to the sputum samples and 0% in bronchoalveolar lavage samples (Table 7).

In conclusion, Xpert Ultra shows a better diagnostic performance compared to its predecessor (Gene X-Pert), both being compared against culture in solid medium as the gold standard diagnostic method. In terms of validity, the new Xpert Ultra version improves its performance with a great S/E ratio. In terms of security, it improves with a great PPV/NPV ratio.

The usefulness of the technique reports better diagnostic performance in sputum samples.

**Key words:** Tuberculosis; pulmonary tuberculosis; molecular diagnostic techniques; Xpert MTB/RIF Ultra; Mycobacterium tuberculosis complex

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La TB pulmonar, enfermedad bacteriana de carácter reemergente en Uruguay, ha mostrado una incidencia creciente, con pequeñas variaciones en las últimas dos décadas, alcanzando en el pasado 2020 los 32 casos por cada 100.000 habitantes, según reportó el PNT de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP)(1). Esta incidencia posicionó al país por encima de la región de las Américas (29/100 habitantes), cambiando su historia epidemiológica y denunciando la urgente necesidad de mayor intervención en las políticas sanitarias. Hasta la aparición de la pandemia por COVID-19, la TB era la primera causa de muerte por un único agente infeccioso; el año 2020 enfermaron de TB 9,9 millones las personas y más de 1,5 millones murieron por su causa(1, 2).

El aumento sostenido en la incidencia de tuberculosis (TB) pulmonar en las últimas dos décadas ha hecho que el sistema sanitario vuelva a poner foco en esta enfermedad. Una de las variables de mayor impacto sobre esta realidad epidemiológica es la del diagnóstico oportuno. La pandemia por COVID 19 transversalizó la asistencia sanitaria en todo el mundo, revirtiendo años de progreso, tanto en los servicios para la atención de pacientes con TB como en la carga de la enfermedad<sup>3</sup>. Uruguay no fue ajeno a esto; la tasa de incidencia de la enfermedad en 2021 descendió a 26,8/100.000 habitantes, con diagnósticos en etapas más avanzadas de enfermedad<sup>4</sup>. Esto sugiere que el descenso en la tasa de incidencia sea un indicador de subdiagnóstico(4). Cuando el diagnóstico es oportuno posibilita un tratamiento más eficaz, que evita la progresión de los casos, la transmisión de la enfermedad y el aumento en los niveles de generación de resistencia al tratamiento antibiótico. Un diagnóstico tardío conduce a un aumento exponencial de las tasas de contagio y a la persistencia de la enfermedad en la comunidad.

El Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) lleva adelante desde el 2018 un plan nacional de descentralización diagnóstica, orientado a la consolidación de una Red de Laboratorios de Tuberculosis (RLTB). En este marco, es necesario disponer de técnicas diagnósticas más ágiles que el patrón de oro (el cual demanda de 4 a 12 semanas), en todo el territorio nacional, con especial énfasis en pruebas de biología molecular en "formato express", como Cepheid<sup>TM</sup> GeneXpert<sup>®</sup>, recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Dentro de los estudios bacteriológicos empleados para la

detección de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) se emplean: examen directo por microscopía (baciloscopia), cultivo en medios especiales (reservado a laboratorios de referencia), y técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (de más amplio acceso), como lo es la plataforma cerrada de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) Cepheid<sup>TM</sup> GeneXpert MTB/RIF<sup>®</sup> (de aquí en más: Xpert/GeneXpert)(5, 6, 7). Ésta aporta mayor sensibilidad y especificidad que la baciloscopia, en un tiempo de procesamiento menor a 2 horas, notablemente menor que el cultivo, método patrón de oro, dependiendo del tipo de medio y método utilizados. En 2016 se lanzó la variante Cepheid<sup>TM</sup> GeneXpert MTB/RIF<sup>®</sup> ULTRA (de aquí en más: Ultra/GeneXpert Ultra) versión mejorada de esta plataforma(8). Se ha demostrado que Ultra presenta mayor sensibilidad y menor especificidad que su antecesor, acercándose a la performance del cultivo para el diagnóstico de TB pulmonar activa en publicaciones recientes de otras regiones del mundo(9, 10). En Uruguay el PNT incorporó al vademécum del LNR la técnica en el mes de agosto de 2020. No existen datos nacionales sobre el rendimiento diagnóstico de esta técnica, de aquí hace a la pertinencia del presente trabajo. Resulta imperativo para el país generar conocimiento científico que sustente la implementación de estas técnicas y optimice al máximo el uso en función de su rendimiento, necesidad tanto a nivel macro, en lo que es el diseño de política sanitaria, como a nivel micro, en la propia asistencia a los pacientes. Si bien desde el programa se anunció en enero de 2021 la intención de llevar adelante una evaluación del rendimiento diagnóstico de Ultra, utilizando un "gold standard compuesto" (por cultivo, cuadro clínico-evolutivo y radiológico), aún no se han publicado resultados oficiales<sup>8</sup>. Otra necesidad públicamente expresada es la de valorar objetivamente el rendimiento diagnóstico del resultado positivo de menor carga bacteriana de la nueva versión, el denominado "trazas", derivado de un mayor límite de detección, en el contexto del medio local, especialmente, para el caso de muestras pasibles de generar dificultades de interpretación, como los lavados broncoalveolares (LBA).

El valor social de los resultados obtenidos y su uso en el contexto del PNT, será sin lugar a duda, muy evidente, dado que atenderán a una prioridad de investigación del país y la región. La información obtenida al final del proyecto será de carácter público, y aspirará a aportar conocimiento científico basado en la evidencia a las instituciones encargadas de establecer los algoritmos diagnósticos de TB, así como para todos los prestadores del SNIS, dándosele la más amplia divulgación al alcance del grupo de trabajo y su afiliación institucional. Finalmente,

## Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

cabe señalar que los beneficiarios últimos serán los pacientes, para los que, ulteriormente a todo, a través del estudio de una muestra, se pretende una mejora diagnóstica, en oportunidad, celeridad y confiabilidad.

### ASPECTOS GENERALES DEL AGENTE ETIOLÓGICO Y LA ENFERMEDAD

Las micobacterias son un grupo bacteriano diverso, agentes etiológicos de variados procesos infecciosos humanos, con importante morbilidad y mortalidad, gravitando aquí su importancia clínica. La TB es causada por el Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) compuesto por *M. tuberculosis* y *M. africanum* principales responsables de la enfermedad en humanos, y otras especies con diferente afinidad por distintos animales, y continúa siendo de las enfermedades infecciosas más letales, a pesar de ser fácilmente tratable y prevenible(5,6).

La transmisión de la TB se da mayoritariamente por vía respiratoria mediante gotitas de pflugge o núcleos de Wells, existiendo excepcionalmente la vía oral-oral, la cutáneo-mucosa y la digestiva(6). El agente etiológico tiene reservorio humano, teniendo una muy antigua relación filogenética con la especie. Cualquier persona sana puede ser susceptible a infectarse, a pesar de existir inmunidad pasiva para la enfermedad, que forma parte del esquema de vacunación del Uruguay, y cuya función es prevenir las formas graves y diseminadas. La manifestación clínica puede ser pulmonar, en la amplia mayoría de los casos -localización a nivel de este parénquima- por diseminación dentro del árbol bronquial, o extrapulmonar, por diseminación hematogena -encontrándose más frecuentemente a nivel de pleura o ganglios linfáticos-(5, 6). Clásicamente, las formas de presentación avanzadas eran características de pacientes con inmunosupresión severa, por VIH u otras causas, pero, en los últimos años, se ha constatado un aumento de las mismas, tanto en adultos como en niños(2). Presentaciones pulmonares cavitadas y extrapulmonares (meníngeas y óseas) han determinado el fallecimiento de personas jóvenes e inmunocompetentes, y, entre las hipótesis planteadas como causa se incluyen el diagnóstico tardío, asociado a la pandemia por COVID-19, aunque no puede descartarse la propia virulencia de las cepas circulantes a nivel local(2, 11).

Taxónomicamente, se ubican en el orden Actinomycetales, familia Mycobacteriaceae, género *Mycobacterium*, con 189 especies reconocidas(5, 6). Dentro de la familia las especies se organizan en tres grupos, donde se encuentra el MTBC en el que agrupan 10 especies, todas causantes de tuberculosis; siendo *M. tuberculosis* y *M. africanum*, las dos más importantes debido a su patogenicidad para el hombre.

Su distribución en el mundo es heterogénea, predominando la segunda solamente en el continente africano, y la primera, en el resto del mundo, con varios linajes y sublinajes asociados a cada región que han sido filogenéticamente estudiados y molecularmente caracterizados, incluso en Uruguay. Morfológicamente se trata de bacilos pequeños (2-10µm), delgados, inmóviles, no esporulados, que presentan una pared celular de alto contenido lipídico (20-60% de su estructura) que constituye su principal factor de virulencia(5, 6). Esta particularidad es la responsable de muchas de sus propiedades características, como, por ejemplo, la resistencia a antibióticos de uso frecuente, a detergentes y a la decoloración con mezclas de ácido y alcohol, su lento crecimiento, y su interacción con la respuesta inmunitaria del hospedador, generadora de patología cronificable(6). Esta pared determina que se tiñan débilmente al Gram, requiriendo alternativas para su investigación microscópica, como pueden ser la coloración de Ziehl-Neelsen (ZN), que implica la decoloración con una mezcla de etanol y ácido clorhídrico, a la que resisten y les define como bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR)(5). Su fisiología tampoco está exenta de particularidades, siendo la mayoría de las especies del género aerobias estrictas, de desarrollo lento -entre 7 y 30 días, según la especie-, a temperaturas entre 22 y 42 °C, en medios especiales ricos en ácidos grasos como el de Lowenstein-Jensen elaborado en base a yemas de huevo(5, 6).

El tratamiento de la enfermedad es de largo aliento, siendo la pauta antibiótica más habitual la combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida, durante dos meses, que se continúa por cuatro más solamente con los dos primeros(12). La resistencia a fármacos en TB es un problema creciente a nivel mundial, por lo cual se han desarrollado esquemas terapéuticos con drogas de segunda línea, como las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos, entre otras, para las que también se han desarrollado mecanismos de resistencia.

### TUBERCULOSIS EN URUGUAY

Según el avance del informe epidemiológico del año 2021 presentado por el PNT en la celebración del día mundial de la TB 2022, fueron notificados 951 casos nuevos y recaídas(4). El 54.7% de los casos se encuentran en el departamento de Montevideo, seguido por los departamentos de Canelones, Maldonado y Paysandú. De ese total de casos, un 87% fueron de localización pulmonar -o respiratoria-, con una tasa de incidencia específica de 24 cada 100.000 habitantes y un 13% extrapulmonar(4). Dentro de éstas últimas predomina la localización pleural

## Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

ampliamente por sobre el resto, en una proporción del 58% del total de casos. La epidemia de TB en Uruguay se da en forma concentrada, con epicentro en la capital del país, única metrópolis, y con especial asiento en los municipios con mayor cantidad de factores de riesgo sociodemográficos para la transmisión. Predomina en el sexo masculino y las edades entre los 30 y 60 años y tiene elevada incidencia en poblaciones de riesgo como la de contactos convivientes de caso (CCC) ascendiendo a 2.236/100.000 habitantes o la de personas privadas de libertad (PPL) y personas viviendo con VIH (PVVIH) donde ronda los 800/100.000 habitantes en promedio para ambos grupos(4).

La CHLA-EP es la encargada del diagnóstico, tratamiento y control de la TB en Uruguay, y entre las tareas específicas de su Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) se encuentra, además de la confirmación bacteriológica de los casos de TB, la vigilancia epidemiológica de las cepas circulantes y la resistencia a drogas antituberculosas(12). El adverso contexto epidemiológico nacional, incluso previo a la pandemia, motivó que el MSP y la CHLA-EP implementaran un cambio en el modelo de atención centralizada instalado, estimulando un plan de descentralización de la asistencia de la TB. En ese marco se desarrolló la RLTB con el fin de disminuir la tasa de incidencia a través de un diagnóstico rápido y eficaz(13). Este nuevo esquema evita el retraso por centralización de las pruebas de diagnóstico rápidas, y maximiza el acceso a la información sobre resultados al trabajar en red. Las muestras luego de realizado el extendido para microscopía o PCR en su respectivo prestador se deben enviar para cultivo independientemente del resultado del examen directo (positivo o negativo) y deberán ser registradas en TB-SOFT, el Software de Gestión del LNR. A éste, se accede como *webservice* pudiendo cada institución ingresar a dicho paciente, muestra y resultado de microscopía o PCR, además de consultar resultados y gestionar sus muestras procesadas y enviadas(13).

El LNR realiza pruebas de sensibilidad a drogas a todas las muestras de pacientes al momento del diagnóstico, y desde noviembre de 2020, éstas se realizan directamente de la muestra clínica respiratoria si la misma tiene una baciloscopia positiva, sin necesidad de esperar el desarrollo del cultivo, mejorando el tiempo de emisión de los resultados, de 2 meses a 1 semana.

### TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS IMPLEMENTADAS EN EL LNR Y EN URUGUAY

Para el diagnóstico de TB existen métodos directos e indirectos, los primeros se clasifican en bacteriológicos -

como la baciloscopia y el cultivo- o moleculares -como la PCR-, y los segundos, en bioquímicos o inmunológicos. También hay disponibles en el mundo técnicas de proteómica, basadas en espectrofotometría de masas que no se comercializan de momento en Uruguay(7).

Los llamados **métodos indirectos**, son los menos utilizados a nivel internacional, y menos aún en el contexto local, dado que aportan a la presunción diagnóstica de la infección tuberculosa, pero no son confirmatorios. Son la determinación de la enzima Adenosin Deaminasa (ADA) en líquidos biológicos, útil para apoyar el diagnóstico de TB extrapulmonar, la intradermoreacción y el ensayo de liberación de IFN gamma(7, 14). Dentro de los **métodos directos bacteriológicos tradicionales**, la **baciloscopia** es una técnica de microscopía que se puede implementar con dos tinciones diferentes como las más usadas, la clásica de Ziehl Neelsen (ZN) o la de fluorescencia (TF) -técnica de Auramina-rodamina, o Auramina exclusiva-(14). Estas técnicas se basan en la citada propiedad de ácido-alcohol resistencia que tienen las micobacterias, que les da la capacidad de unir en su pared celular fucsina fenicada o auramina y retenerlas después de la decoloración con ácido-alcohol(7, 12, 14). Los BAAR se visualizan como pequeños bacilos fucsia-rojos o fluorescentes (amarillos) sobre una coloración de fondo que facilita su visualización, según cada tinción. En caso de utilizar la técnica de ZN, ésta puede realizarse en laboratorios de cualquier nivel de complejidad mientras se cuente con un microscopio óptico con lente de inmersión(14). El desempeño de la TF es mejor, superando la sensibilidad del ZN (60-70%) en un 10% más, y permitiendo una observación más rápida debido a que al usar un aumento menor el campo visual es mayor(7, 14).

Mediante el **cultivo** es posible multiplicar in vitro los bacilos presentes en una muestra hasta obtener colonias identificables fenotípica y genotípicamente en un medio, el que puede ser sólido (cultivo común o clásico) o líquido (cultivo automatizado o rápido)(15). Para el caso del cultivo clásico, común o manual, se utilizan medios a base de huevos (Löwenstein Jensen u Ogawa) fabricados en el propio laboratorio. El tiempo en el que se detecta un cultivo positivo depende de las condiciones del laboratorio, características de las cepas, carga bacilar de la muestra y periodo durante el cual se ha administrado tratamiento antituberculoso al paciente, oscilando entre las 4 y las 8 semanas para *M. tuberculosis*. Para el caso del cultivo automatizado o rápido, se utilizan medios líquidos comerciales, que mejoran la sensibilidad y logran una identificación más rápida de *M. tuberculosis*, en un tiempo de 10 a 14 días(14, 15). Permiten además la determinación de sensibilidad a fármacos antituberculosos, y han

## Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

sustituido a las técnicas clásicas en medio sólido para estos fines, como el método de las proporciones(16).

Las técnicas de cultivo complementan a la baciloscopia, permitiendo diagnosticar como positivos casos negativos al examen microscópico, al poner en evidencia bacilos presentes en escasa cantidad, teniendo, en consecuencia, mayor sensibilidad y constituyendo la técnica el patrón de oro para el diagnóstico. Actualmente se utilizan la baciloscopia y el aislamiento en cultivo de forma combinada para el diagnóstico de TB(7, 15).

Dentro de los **métodos directos moleculares** de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) la **reacción en cadena de la polimerasa** (PCR), reacción enzimática *in vitro* que amplifica millones de veces una secuencia específica de ADN durante varios ciclos repetidos en los que la secuencia blanco es copiada, es la más utilizada internacionalmente<sup>7</sup>. Los kits comerciales Hain Lifescience™ GenoType MTBDRplus® y Mycobacterium CM® diseñados para NAAT por PCR en formato *in house* son los utilizados en el LNR para la identificación genotípica de MTBC y micobacterias atípicas respectivamente así como de las mutaciones más frecuentes asociadas con la resistencia a isoniacida (INH) y rifampicina (RIF)(17).

Las limitaciones descritas para la técnica son que debe ser realizada en laboratorios con infraestructura adecuada, equipamiento y personal entrenado, implicando alta inversión(7, 16). En Uruguay naturalmente solo se llevan adelante en la UBM del LNR, tanto para cultivos crecidos como para muestras de pacientes con examen directo positivo como se citó líneas arriba.

Paralelamente en el mercado se han desarrollado técnicas de NAAT por RT-PCR en formato *express* por varios proveedores, varias de las cuales ya han sido validadas por OMS(13). Desde el año 2014 en Uruguay se utiliza Cepheid™ Xpert MTB/RIF®, por ser la primera recomendada por OMS y en estar disponible en el mercado local. En 2020 se introdujo al país su nueva versión Ultra®, objeto de análisis en este estudio, la que mejora su rendimiento diagnóstico comparativamente con su antecesora, según lo que declara el fabricante y algunos estudios llevados adelante en otras latitudes, destacándose los resultados obtenidos en la revisión sistemática de Zifodya y cols. de 2021(9). En términos interpretativos un resultado negativo se lee en el software como MTB NOT DETECTED y se informa NEGATIVO, en tanto que los positivos se semicuantifican en 4 posibles categorías de mtb detected: VERY LOW, LOW, MEDIUM y HIGH y se informan POSITIVO seguido de su carga de ADN y el resultado correspondiente de la sensibilidad de la Rifampicina. Esto último es informado por el software como

Rif Resistance DETECTED o Rif Resistance NOT DETECTED, el no detectado se informa SENSIBLE A RIFAMPICINA y el detectado, RESISTENTE A RIFAMPICINA una vez que resultó positivo en la segunda muestra. Finalmente existen otras opciones de resultados como NO VALID, el que indica que un control interno del cartucho ha fallado y no se ha procesado correctamente o se ha inhibido la PCR(8, 9, 16).

Para el caso de la versión Ultra® los cambios en la tecnología mejoran el límite de detección casi 8 veces, lo que aporta una nueva categoría de identificación a los resultados positivos, por debajo de la menor de la versión anterior, es decir la VERY LOW. Este nuevo resultado se denomina TRACE (trazas) y ha generado controversia desde su aparición, sobre todo entre los clínicos, poniendo en duda la real "positividad" de las muestras, sobre todo ante escenarios clínicamente no concluyentes(8, 9). En este contexto, entre los objetivos de este trabajo está valorar el verdadero cambio en sensibilidad y especificidad de la técnica tras su optimización, específicamente en el marco de las muestras pulmonares, a la luz de los resultados obtenidos contra el patrón de oro.

Dentro de las limitaciones descritas para la técnica, cabe destacar, en especial para la versión Ultra, que en pacientes con historia de TB previa se pueden detectar bacilos remanentes después de la quimioterapia, inactivos, lo cual genera falsos positivos y atenta contra su especificidad(8, 9, 18). No se ha determinado el plazo durante el cual se pueden detectar falsos positivos post curación, manejando algunos autores hasta la notable cifra de 5 años(9, 10). Por esta razón, el sistema no debe ser empleado para evaluar la eficacia del tratamiento en un paciente bajo quimioterapia, aunque puede ser empleado durante el tratamiento para detectar la aparición de RR, y la investigación de las muestras debe ser completada con el cultivo, especialmente para detectar TB con muestras paucibacilares(18, 19).

La elevada especificidad de las sondas por sus dianas permite que la técnica detecte con una alta certeza la presencia de MTBC y la RR en una muestra clínica<sup>18</sup>. Los valores de sensibilidad dependen de la muestra utilizada y de la cantidad de bacilos presentes. En cuanto a la sensibilidad analítica, se ha informado que el límite de detección del cartucho Xpert MTB/RIF corresponde a 5 copias de genoma de *M. tuberculosis*, y a 131 UFC/mL en muestras de expectoración, mientras que para Xpert Ultra es de 11-16 UFC/ml<sup>8,9</sup>. Según la citada revisión sistemática de Zifodya y cols. que comparó entre más de 10 estudios el desempeño de ambas versiones de la tecnología para la detección de TB pulmonar y RR en adultos,

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

encontró en el pool de estudios un aumento de la sensibilidad de la prueba para todas las muestras a 90,9% (IC: 86,2-94,7) en Ultra contra 84,7% (IC: 78,6-89,9) en la versión anterior y un descenso de especificidad a 95,6% (IC: 93,0-97,4) en ultra desde 98,4% (IC: 97,0-99,3) del antecesor<sup>10</sup>. Entre las conclusiones a las que arribó el estudio se destacan que Ultra demostró mayor sensibilidad y menor especificidad que su antecesor, especialmente en pacientes con baciloscopia negativa y personas viviendo con VIH, que la especificidad de Xpert Ultra es menor en pacientes con antecedentes de TB, y que para la detección de RR ambos cartuchos tienen similar desempeño<sup>(10)</sup>.

## HIPÓTESIS

Se plantean las siguientes hipótesis a contrastar a la luz de los datos obtenidos para la población estudiada:

-GeneXpert Ultra presenta un rendimiento diagnóstico cercano al cultivo en medio sólido para el diagnóstico de TB pulmonar activa en términos de validez, seguridad y precisión.

-GeneXpert Ultra presenta un mayor rendimiento diagnóstico que su antecesora GeneXpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB pulmonar.

-Con respecto a la sensibilidad y el valor predictivo positivo de GeneXpert Ultra; es mayor en el grupo de pacientes con muestras de tipo LBA en comparación con esputo.

## OBJETIVOS

### GENERAL

-Valorar la utilidad de la técnica de GeneXpert Ultra para el diagnóstico de TB pulmonar activa en sujetos inmunocompetentes en Uruguay en el período comprendido entre enero y diciembre de 2021, en comparación con el cultivo en medio sólido definido como patrón de oro.

### ESPECÍFICOS

-Evaluar la validez de la prueba diagnóstica GeneXpert Ultra a través de los parámetros de sensibilidad y especificidad calculados para la muestra de población estudiada.

-Evaluar la seguridad de la prueba diagnóstica GeneXpert Ultra a través de los parámetros valor predictivo positivo y valor predictivo negativo calculados para la muestra de población estudiada.

-Evaluar la precisión de la prueba diagnóstica GeneXpert Ultra a través de los parámetros razón de probabilidad o verosimilitud positiva y razón de probabilidad negativa

calculados para la muestra de población estudiada.

-Discriminar en particular el rendimiento de GeneXpert Ultra en el diagnóstico de TB pulmonar activa según tipo de muestra respiratoria pulmonar estudiada, para las subpoblaciones de muestras de esputo y muestras de LBA.

-Discriminar el aporte a la sensibilidad que constituye el resultado trazas de la técnica según tipo de muestra respiratoria pulmonar estudiada, para las subpoblaciones de muestras de esputo y muestras de LBA en comparación con GeneXpert MTB/RIF.

## METODOLOGÍA

### TIPO DE ESTUDIO, POBLACIÓN, MUESTRA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Se desarrolló un estudio observacional, de diseño analítico y corte transversal, sobre una fuente primaria de información. Los datos fueron relevados desde el software de gestión del LNR, previamente sometidos a un proceso de anonimización irreversible en el que datos patronímicos, documentos de identidad y números de identificación de muestra fueron disociados. El universo de estudio estuvo definido por el de aquellos pacientes con sospecha de TB pulmonar a los que se les solicitaron pruebas diagnósticas para la enfermedad en el período citado en todo el territorio nacional y cuyas muestras fueron enviadas al LNR. La muestra estudiada fue de 2996 observaciones y estuvo constituida por las muestras respiratorias de la totalidad de pacientes sintomáticos respiratorios con solicitud de GeneXpert Ultra con fines diagnósticos ingresados al LNR, en el período comprendido entre enero y diciembre de 2021. En este contexto el muestreo fue no probabilístico o de conveniencia, en términos de sujetos disponibles.

Los criterios de inclusión definidos para la muestra estuvieron dados por: pacientes inmunocompetentes, sintomáticos respiratorios, con solicitud de estudio de TB con fines diagnósticos (no pesquisa sistemática, no contactos de caso, ni demás criterios de solicitud definidos por el PNT) En tanto que por su parte los criterios de exclusión estuvieron dados por: pacientes con diagnóstico de VIH, pacientes inmunodeprimidos no VIH, y todo paciente al que no se le haya realizado cultivo en medio sólido por resultar incluido en el algoritmo de cultivo en medio líquido del LNR.

### VARIABLES, INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y SOPORTE ESTADÍSTICO

Las variables operacionalizadas fueron:

-tipo de muestra, que para el caso, dado que se

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

circunscribió al estudio a muestras pulmonares, tuvo expresión operacional de variable nominal con los valores posibles esputo (EXP), lavado bronquioalveolar (LBA) y secreciones bronquiales/aspirado traqueal (SB/AT).

-tipo de prueba diagnóstica empleada, con expresión operacional de variable nominal dicotómica con los valores posibles GeneXpert ultra o cultivo en medio sólido,

-resultado posible de la prueba GeneXpert ultra, con expresión operacional de variable cualitativa nominal dicotómica con los valores posibles Negativo o Positivo, de la que a su vez se categorizaron para el positivo, ordinalmente 5 categorías crecientes: positivo trazas, Positivo muy bajo, Positivo bajo, Positivo medio y Positivo alto,

-resultado posible de la prueba cultivo en medio sólido, con expresión operacional de variable cualitativa nominal dicotómica con los valores posibles Negativo o Positivo, de la que a su vez se categorizan para el positivo, ordinalmente cuatro categorías crecientes posibles: positivo <20 colonias, Positivo una cruz, Positivo dos cruces, y Positivo tres cruces,

Otras variables descriptoras de la población estudiada fueron operacionalizadas en los términos corrientes de uso, como ser la edad, variable cuantitativa continua que se nominalizó en cuatro categorías ordinales, supeditadas a la distribución de frecuencias etarias que muestren los resultados, y el sexo biológico, variable cualitativa nominal, binarizada en términos de masculino y femenino, por citar dos ejemplos clásicos.

En cuanto a las técnicas de recolección de datos el diseño de estudio no ameritó el desarrollo de ningún instrumento, utilizándose únicamente la matriz provista por el LNR resultado de aunar los datos extraídos de TBSOft®, y la del PNT de donde provinieron datos clínicos como el patrón radiológico. Los datos presentes en la primera fueron los resultados de las pruebas diagnósticas y los datos poblacionales obtenidos a partir del Formulario Único Nacional (FUN) de solicitud de pruebas diagnósticas de TB del PNT (adjunto en Anexo segundo).

Definido el cultivo en medio sólido como estándar de referencia, entendiéndose por ello como la técnica que hasta el momento constituye la mejor alternativa existente para la identificación de enfermos de TB en términos de validez y seguridad diagnóstica, contra el que se valoran nuevas pruebas, se procedió a ejecutar el plan de análisis de rendimiento de Genexpert ultra en los siguientes términos generales:

1-discriminación de dos grupos de sujetos a estudio: enfermos y no enfermos de TB pulmonar (clasificados por el estándar de referencia),

2-categorización de los individuos en estudio como positivos o negativos para TB pulmonar según GeneXpert Ultra, prueba diagnóstica en evaluación,

3-valoración de la validez a partir de la aplicación de las definiciones operativas de sensibilidad y especificidad, y cálculo los valores correspondientes con sus respectivos intervalos de confianza, a partir de tablas de contingencia,

4-valoración de la seguridad a partir de la aplicación de las definiciones operativas de los valores predictivos positivo y negativo, y cálculo de los valores correspondientes y sus respectivos intervalos de confianza,

5-valoración de la precisión a partir de la aplicación de las definiciones operativas de las razones de probabilidad positiva y negativa, y cálculo de los valores correspondientes y sus respectivos intervalos de confianza,

6-valoración de la exactitud diagnóstica a partir de la confección de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para GeneXpert ultra e interpretación de la misma,

7-comparación de los resultados obtenidos con el patrón de oro y contraste de las hipótesis alternativas planteadas, a partir de la aplicación de test estadísticos acordes a las características poblacionales de las distribuciones de datos obtenidos,

8-discriminación del rendimiento de la técnica en el diagnóstico de TB pulmonar activa según la presentación radiológica, para las subpoblaciones de pacientes con y sin cavitaciones y según tipo de muestra respiratoria pulmonar estudiada, para las subpoblaciones de muestras de EXP, LBA y SB/AT.

9-discriminación del aporte a la sensibilidad que constituye el resultado trazas de la técnica según tipo de muestra respiratoria pulmonar estudiada, según edad de los pacientes y según patrón radiológico.

Finalmente, en cuanto al soporte informático, además de utilizarse para la gestión de la matriz de datos las prestaciones de la planilla de cálculo Microsoft Corporation™ Office Excel®, se utilizaron para el análisis estadístico el paquete de herramientas interoperables de código abierto Epi Info™ versión 3.5.3 y el webservice Open Epi versión 3.01, calculadora estadística de código abierto, con la que se operacionalizó el rendimiento con el Método de Puntos de Wilson con un intervalo de confianza del 95% para todos los parámetros definidos.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de trabajo de este estudio en su versión 1.1 fue aprobado el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, y el Comité de Ética del Hospital Maciel, donde se presentó entendido éste como

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

pertinente en virtud de la afiliación institucional y la población estudiada, de alcance nacional, atendida por el PNT, que implica la totalidad del SNIS sin circunscribirse a prestadores de salud puntuales. También fue presentado ante la División de Evaluación Sanitaria de la Dirección General de la Salud del Ministerio de Salud Pública para Solicitud de registro a proyectos de investigación en seres humanos, de acuerdo con la normativa vigente.

En cuanto al manejo de los datos es menester señalar que el procedimiento central de garantía de los aspectos éticos es la anonimización irreversible, lo que desestima la necesidad de un consentimiento informado por parte de los pacientes. A su vez, los resultados obtenidos no tendrán aplicación en el contexto particular de los participantes en términos de medidas diagnósticas o terapéuticas inmediatas, sino que será a nivel de política sanitaria.

Los autores y tutores involucrados en el presente trabajo de investigación declaran no encontrarse en ninguna situación de conflicto de intereses real, potencial o evidente, propio, o en relación con un tercero, que pueda tener un interés comercial, financiero, político o de otro tipo, derivado de la promoción de marcas o protocolos técnicos registrados, que se nombren a lo largo de todo el documento.

## DEFINICIONES OPERATIVAS

Los estudios de rendimiento de las pruebas de laboratorio gravitan en torno a la determinación de tres atributos: validez, seguridad y precisión. El primero implica la capacidad de diferenciar correctamente las personas sanas de las enfermas, y no llevar a resultados falsos positivos o falsos negativos, y está determinada por los parámetros sensibilidad y especificidad. El segundo es la seguridad o confiabilidad que implica la capacidad de la prueba de clasificar correctamente a las personas enfermas estando enfermas y las sanas siendo sanas, es decir la utilidad clínica, individualizada, -a diferencia de la validez cuyos parámetros carecen de utilidad en la práctica clínica- y está determinada por los valores predictivos de las pruebas. Y el tercero es la precisión, exactitud o eficiencia pronóstica, en pruebas que no tienen resultados dicotómicos, es independiente de la prevalencia de la enfermedad, y está determinada por las razones de verosimilitud o cocientes de probabilidad positiva y negativa. A efectos operativos se desarrollan las definiciones utilizadas de cada uno de estos parámetros y las respectivas fórmulas de cálculo.

**Sensibilidad:** se definió como la capacidad que tiene un método o prueba para detectar o clasificar los verdaderos enfermos, es decir la probabilidad de obtener un resultado positivo cuando el paciente tiene la enfermedad en estudio.

$$\text{Sensibilidad (Se)} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}} \times 100$$

**Especificidad:** se definió como la capacidad que tiene un método o prueba para detectar o clasificar los pacientes sanos, es decir la probabilidad de obtener un resultado negativo cuando el paciente no tiene la enfermedad en estudio.

$$\text{Especificidad (Es)} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}} \times 100$$

**Valor predictivo positivo (VPP):** se definió como la probabilidad de que se presente la enfermedad si se obtiene un resultado positivo.

$$\text{Valor predictivo positivo (VPP)} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos positivos}} \times 100$$

**Valor predictivo negativo (VPN):** se definió como la probabilidad de no presentar la enfermedad cuando se tiene un resultado negativo.

$$\text{Valor predictivo negativo (VPN)} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{falsos negativos}} \times 100$$

**Razón de verosimilitud positiva:** se definió como el cociente entre la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos y la probabilidad de un resultado positivo en los sanos.

$$\text{Razón de verosimilitud positiva} = \frac{\text{Prob de un result. positivo en pac. enfermos}}{\text{Prob de un result. positivo en pac. sanos}}$$

**Razón de verosimilitud negativa:** se definió como el cociente entre la probabilidad de un resultado negativo en presencia de la enfermedad y la probabilidad de un resultado negativo en su ausencia.

$$\text{Razón de verosimilitud negativa} = \frac{\text{Prob. de un result. negativo en pac. enfermos}}{\text{Prob. de un result. negativo en pac. sanos}}$$

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De un total original en base de datos de 3.113 muestras respiratorias o pulmonares de pacientes, es decir expectoraciones, lavados bronquioalveolares, secreciones bronquiales y aspirados traqueales se depuraron 2.174 observaciones operacionalizables finales. Fueron excluidas 806 a las que se les aplicó cultivo en medio líquido y 133 que cumplieron con los otros criterios de exclusión o bien tuvieron un resultado no útil para alguna de las dos pruebas como "muestra escasa", "error" o "inválido". Entre el total de muestras operacionalizadas se encontró que 249 mostraron resultado positivo para Xpert Ultra, representando un 11,45%, de los que a su vez 18 tuvo

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

resultado trazas, es decir un 7,23% del total de positivos. En cuanto a la caracterización poblacional, se observó que la mayoría de pacientes estudiados con sospecha de TB pulmonar fueron hombres (64,2%), CON UN 48,2% de la población en el rango de edad de entre 51 y 77 años, y que proceden principalmente de los departamentos de Montevideo, Canelones y Maldonado. El motivo por excelencia por el cual fueron solicitadas las pruebas en estos pacientes fue categóricamente el diagnóstico, correspondiendo sólo a dos los casos ya diagnosticados y en seguimiento, naturalmente, dado que la prueba GeneXpert no tiene utilidad ni indicación en el control de tratamiento -salvo que se sospeche resistencia a rifampicina-. De todos modos, en virtud de los falsos positivos para la técnica. Del total de pacientes valorados la inmensa mayoría fueron adultos, resultando solo 110 de ellos menores de 15 años, lo que corresponde a un 5,6%.

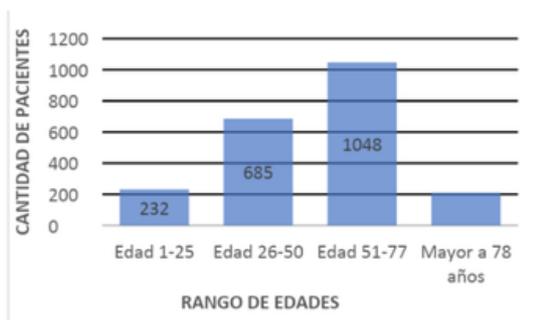


Figura 1. Distribución etaria de la población total  
Fuente: Elaboración propia.

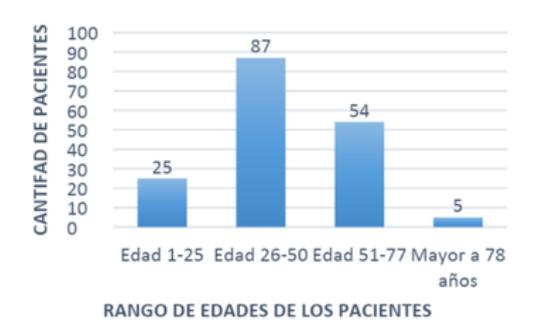


Figura 2. Distribución etaria pacientes con cultivo medio sólido positivo  
Fuente: Elaboración propia.

En términos de incidencia, considerando como casos aquellos que presentan desarrollo de MTBC en el cultivo (N= 171) congruentemente con el comportamiento de la población general y lo que informa el PNT, la capital concentra el 61,8% del total de los positivos, pero en cuanto a la edad, moda y mediana se ubican en la categoría de entre 26 y 50 años acumulando el 50,9% del total de muestras de pacientes con cultivo positivo como se ve en la figura 2, a diferencia de los que es la tendencia de distribución de edades de la población toda.

Dentro de los cuatro tipos de muestras pulmonares de

pacientes documentados en la base de datos un 46,2% correspondió a expectoraciones (EXP), un 50,4% a lavados broncoalveolares (LBA) y un 3,4% a la sumatoria de especímenes ingresados bajo los nombres de muestra de secreciones bronquiales y muestra de aspirados traqueales (SB/AT). En los tres grupos se reportaron resultados trazas, por lo que en los tres grupos de muestras se pudo llevar a cabo el análisis del aporte al rendimiento de la nueva versión de la tecnología en comparación con la anterior. De los 171 resultados positivos para cultivo, 74 fueron LBA, 93 correspondieron a EXP y sólo 4 a SB/AT, en tanto que, de los 249 que fueron positivos para Xpert, corresponden 113, 131 y 5 a cada tipo de muestra, respectivamente, manteniéndose las proporciones, pero representando tasas de positividad más elevadas como se ilustra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Tasas de positividad para ambas técnicas discriminadas por tipo de muestra y proporción del resultado trazas en GenXpert dentro de cada tipo de muestra

TIPO DE MUESTRA	Tasa positividad GeneXpert			Tasa positividad con cultivo medio sólido positivo	
	N	%	p (%) Trazas	N	%
Expectoración (N=1.004)	131	13,05%	5,34%	93	9,26%
Lavado Broncoalveolar (N=1097)	113	10,30%	7,96%	74	6,75%
Secreciones Bronquiales/Aspirado Traqueal (N=73)	5	6,85%	40,00%	4	5,48%
<b>GLOBAL (N= 2.174)</b>	<b>249</b>	<b>11,45%</b>	<b>7,23%</b>	<b>171</b>	<b>7,87%</b>

Fuente: Elaboración propia

Al considerar la tasa de positividad para ambas técnicas discriminada entre mayores y menores de 15 años se observó que en éstos últimos las mismas fueron inferiores en ambas técnicas, disminuyendo muy notoriamente de 11,77% a 5,45% para Xpert Ultra y de 8,14% a 2,73% para cultivo, en consonancia con lo reportado internacionalmente para este tipo de muestras en estas edades.

De las 249 observaciones con resultado positivo para Xpert Ultra, 86 resultaron discordantes, es decir sin desarrollo en cultivo, lo que las posicionó como falsos positivos contra la prueba patrón de oro, lo que cabe señalar que no implica que no fueran casos de TB, sin confirmación microbiológica. Por su parte de las 171 observaciones con resultado positivo para cultivo fueron 8 las que tuvieron resultado negativo para Xpert Ultra, correspondiendo a falsos negativos. Se desestimaron previamente 11 muestras que desarrollaron micobacterias no tuberculosas en el cultivo, las cuales no son detectadas por la técnica molecular, diseñada para MTB, por lo que muestras con cultivo desarrollado eran 182. La tabla global tetracórica para la los cálculos de rendimiento para la totalidad de las muestras (N=174) sin discriminación de las categorías de resultado positivo de la técnica en estudio se expone a continuación.

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

Tabla 2. Tabla global tetracórica de resultados

N = 2174		CULTIVO		
		Negativo	Positivo	
GENE X-PERT	Negativo	1917	8	1925
	Positivo	86	163	249
Falsos Positivos	86	2003	171	2174
Falsos Negativos	8	2174		

Fuente: Elaboración propia

En la **Tabla 3** y su **Figura 3** se desglosan los resultados positivos de Xpert Ultra entre sus 5 categorías posibles de acuerdo con la carga de ADN bacilar, destacándose un 32% de muestras con alta carga, y la ya citada proporción de trazas del 7,2%.

Tabla 3. Xpert Ultra con resultado positivo

Xpert Ultra con resultado positivo	
Positivo trazas	18
Positivo muy bajo	48
Positivo bajo	60
Positivo medio	43
Positivo alto	80
<b>Total</b>	<b>249</b>

Fuente: Elaboración propia

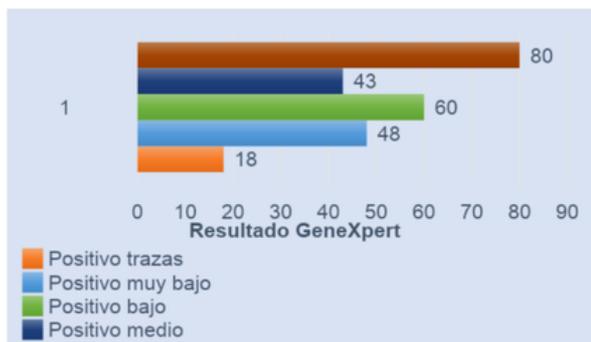


Figura 3. Xpert Ultra con resultado positivo

Fuente: Elaboración propia.

En la consideración de las categorías de los resultados positivos para el análisis de rendimiento de la técnica de prueba puede discriminarse el cambio en los parámetros analíticos que implica determinar el punto de corte de la técnica en una u otra de las dos primeras cuando se aplica el método de puntos de Wilson. Esto es que, para el caso de los dos primeros puntos de corte los parámetros corresponden a la técnica midiendo hasta el resultado trazas, en tanto que para los siguientes puntos corresponden al resultado MUY BAJO, menor categoría de la tecnología antecesora MTB/RIF. Esto permite rápidamente comparar el desempeño de ambas versiones de la tecnología y concluir acerca del aporte a los

parámetros de validez del resultado TRAZAS, menor categoría de la versión Ultra.

Tabla 4. Tabla global de resultados para todo tipo de muestras con la prueba de tamizaje categorizada

N = 2174		PULMONARES			
		Cultivo medio sólido			
GeneXpert	Negativo	1917	8	1925	
	Positivo	T	16	2	18
		VL	33	15	48
		L	29	31	60
		M	7	36	43
		H	1	79	80
		86	163		
	2003	171	2174		

Fuente: Elaboración propia

A partir de la calculadora estadística de código abierto Open Epi, en su versión 3.01 en formato webservice puede aplicarse el Método de Puntos de Wilson para obtener el análisis de rendimiento en términos de validez, seguridad y precisión, como se expone a continuación en las **Tablas de la 5 a la 8**, y la resultante curva (Receiving Operator Characteristic) de sensibilidad en función de especificidad para valorar gráficamente a través de su área la validez interna de la prueba.

Tabla 5. Resultados de la aplicación del método de puntos de Wilson para la población en estudio para todo tipo de muestras según categorías de positividad de GeneXpert Ultra

	Puntos de corte nivel 1 y 2		Puntos de corte nivel 2 y 3		Delta S, E, VPs (%)
	Parámetro	IC 95%	Parámetro	IC 95%	
Sensibilidad	95.32%	(91.04, 97.61)	94.15%	(89.57, 96.79)	ΔS 1,17
Especificidad	95.71%	(94.73, 96.51)	96.51%	(95.61, 97.22)	ΔE -0,8
Valor Predictivo Positivo	65.46%	(59.36, 71.09)	69.7%	(63.49, 75.26)	ΔVPP -4,24
Valor Predictivo Negativo	99.58%	(99.18, 99.79)	99.49%	(99.06, 99.72)	ΔVPN 0,09
PDg	95.68%	(94.74, 96.45)	96.32%	(95.44, 97.03)	
RVPP	22.2	(21.69 - 22.73)	26.94	(26.18 - 27.73)	N = 2174
RVPN	0.04888	(0.03826 - 0.06246)	0.0606	(0.04981 - 0.07372)	Falsos Positivos = 86
	454.2	(216.3 - 953.7)	444.6	(224.8 - 879.2)	Falsos Negativos = 8
	Xpert Ultra		Xpert MTB/RIF		

Soporte estadístico: <https://www.openepi.com/> -ver3.01- [Open source]

Fuente: Elaboración propia

Como puede apreciarse en los resultados obtenidos del soporte estadístico, Xpert MTB/RIF tiene una sensibilidad de 94,15% y una especificidad de 96,51% comparado contra cultivo en medio sólido como patrón de oro, para todo tipo de muestras pulmonares, en tanto que Xpert Ultra muestra una mejora de 1,17 puntos porcentuales en sensibilidad llegando al 95,32%, a expensas de una caída de la especificidad de 0,8%. En cuanto a los valores predictivos, como es de esperar en este contexto resulta discretamente mejorado el VPN en virtud de la mejora en la sensibilidad que disminuye la probabilidad de falsos negativos y notoriamente más perjudicado el VPP en virtud

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

de la caída en la especificidad, que aumenta la probabilidad de falsos positivos. El primero asciende 0,09% hasta 99,58%, y el segundo desciende un 4,24% hasta 69,7%. Por su parte la precisión presenta variaciones poco significativas de las razones de verosimilitud positiva y negativa que la hacen descender globalmente de 96,32% a 95,68%.

Si se discrimina el desempeño en cada uno de los tipos de muestras extrapulmonares procesadas, los resultados naturalmente se heterogeneizan, destacándose importantes diferencias de rendimiento, como se puede apreciar en las siguientes tablas de desempeño.

Tabla 6. Resultados de la aplicación del método de puntos de Wilson para muestras de expectoración según categorías de positividad de Xpert Ultra

	Puntos de corte nivel 1 y 2		Puntos de corte nivel 2 y 3		Delta S, E, VPs (%)	
	Parámetro	IC 95%	Parámetro	IC 95%		
Sensibilidad	97.85%	(92.49, 99.41)	95.7%	(89.46, 98.31)	ΔS	2,15
Especificidad	95.61%	(94.08, 96.76)	96.16%	(94.7, 97.22)	ΔE	-0,55
Valor Predictivo Positivo	69.47%	(61.12, 76.7)	71.77%	(63.29, 78.95)	ΔVPP	-2,30
Valor Predictivo Negativo	99.77%	(99.17, 99.94)	99.55%	(98.84, 99.82)	ΔVPN	0,22
PDg	95.82%	(94.39, 96.89)	96.12%	(94.73, 97.15)		
RVPP	22.29	(21.21 - 23.42)	24.91	(23.53 - 26.37)	N =	1004
RVPN	0.02249	(0.008441 - 0.05994)	0.04473	(0.0274 - 0.07302)	Falsos Positivos =	40
	990.8	(235.6 - 4167)	556.9	(193.5 - 1603)	Falsos Negativos =	2
	Xpert Ultra		Xpert MTB/RIF			

Soporte estadístico: <https://www.openepi.com/> [Open source]  
Fuente: Elaboración propia

Tabla 7. Resultados de la aplicación del método de puntos de Wilson para muestras de lavado bronquio-alveolar según categorías de positividad de Xpert Ultra

	Puntos de corte nivel 1 y 2		Puntos de corte nivel 2 y 3		Delta S, E, VPs (%)	
	Parámetro	IC 95%	Parámetro	IC 95%		
Sensibilidad	94.59%	(86.91, 97.88)	94.59%	(86.91, 97.88)	ΔS	0,00
Especificidad	95.8%	(94.39, 96.86)	96.68%	(95.39, 97.61)	ΔE	-0,88
Valor Predictivo Positivo	61.95%	(52.74, 70.37)	67.31%	(57.82, 75.57)	ΔVPP	-5,36
Valor Predictivo Negativo	99.59%	(98.96, 99.84)	99.6%	(98.97, 99.84)	ΔVPN	0,23
PDg	95.72%	(94.35, 96.76)	96.54%	(95.28, 97.47)		
RVPP	22.5	(21.47 - 23.59)	28.46	(26.82 - 30.2)	N =	1097
RVPN	0.05643	(0.03456 - 0.09211)	0.05591	(0.03425 - 0.09127)	Falsos Positivos =	43
	398.8	(139.2 - 1143)	509	(175.7 - 1475)	Falsos Negativos =	4
	Xpert Ultra		Xpert MTB/RIF			

Soporte estadístico: <https://www.openepi.com/> [Open source]  
Fuente: Elaboración propia

Tabla 8. Resultados de la aplicación del método de puntos de Wilson para muestras de secreciones bronquiales/aspirado traqueal según categorías de positividad de Xpert Ultra

	Puntos de corte nivel 1 y 2		Puntos de corte nivel 2 y 3		Delta S, E, VPs (%)	
	Parámetro	IC 95%	Parámetro	IC 95%		
Sensibilidad	50,00%	(15, 85)	50,00%	(15, 85)	ΔS	0
Especificidad	95,65%	(87,98, 98,51)	98,55%	(92,24, 99,74)	ΔE	-2,9
Valor Predictivo Positivo	40,00%	(11,76, 76,93)	66,67%	(20,77, 93,85)	ΔVPP	-26,67
Valor Predictivo Negativo	97,06%	(89,9, 99,19)	97,14%	(90,17, 99,21)	ΔVPN	-0,08
PDg	93,15%	(84,95, 97,04)	95,89%	(88,6, 98,59)		
RVPP	11,5	(2,246 - 58,89)	34,5	(1,824 - 652,6)	N =	73
RVPN	0,5227	(0,1959 - 1,395)	0,5074	(0,1903 - 1,352)	Falsos Positivos =	3
	22	(2,259 - 214,2)	68	(4,21 - 1098)	Falsos Negativos =	2
	Xpert Ultra		Xpert MTB/RIF			

Soporte estadístico: <https://www.openepi.com/> [Open source]  
Fuente: Elaboración propia

De acuerdo con estos resultados el aporte a la sensibilidad de la técnica que hace la nueva versión de la tecnología es bien heterogéneo en comparación con los resultados en términos globales para todo tipo de muestra, siendo del orden de 2,15% para expectoraciones, aparentemente nulo para los lavados bronquioalveolares y nulo para aspirados traqueales y secreciones bronquiales, si bien el N de este grupo de muestras comparativamente a los demás no tiene la misma potencia estadística para inferir conclusiones útiles. Resultan llamativos los resultados obtenidos para los LBA, muestras para las que parecería la nueva versión de la tecnología tener un aporte insignificante. Considerando las citadas dificultades interpretativas que se han generado con el resultado trazas, del que se presume la posibilidad de falsos positivos por contaminación de los equipos de fibrobroncoscopia, para arrojar más luz a este respecto sería oportuno comparar el desempeño de la técnica molecular no contra cultivo sino contra un gold estándar clínico, es decir contra la definición de caso, para obtener resultados más consistentes. Esto se basa en que el cultivo en medio sólido en el contexto del LNR resulta un mal parámetro de comparación en virtud de ciertas limitaciones técnicas. Éstas son, el tiempo que transcurre entre la toma de muestra y la siembra, mayor al recomendado en función de la centralización del mismo en el LNR, y el proceso de decontaminación al que son sometidas las muestras, que inviabiliza hasta un 30% de bacilos.

En este marco, este grupo de trabajo pondera como especialmente útil la continuidad de esta línea de investigación ampliando el análisis de rendimiento a un número mayor de muestras, a fin de diversificar aún más la población y en comparación con parámetros más exigentes como el cultivo en medio líquido y el citado gold estándar compuesto, a fin de llegar a resultados más integrales y estadísticamente incluso más firmes.

Para todos los subtipos de muestra la pérdida de la especificidad es irrisoria en comparación con la ganancia en sensibilidad, arrojando un excelente ratio S/E que destaca el rendimiento en términos de validez de la técnica para todo tipo de muestra y aún acentuado en el caso de los LBA y las SB. En términos de seguridad por su parte los valores predictivos se comportan de manera algo diferente, mejorando el VPN discretamente para el caso de EXP y LBA y perdiéndose -pero muy discretamente también- para SB/AT, en tanto que el VPP cae desde ligeramente en las EXP (un 2,30%) hasta estrepitosamente para SB/AT (un 26,67%).

En cuanto al análisis de curvas ROC, siguen a continuación las figuras de comportamiento para todos los tipos de muestra y para cada uno de los tres subgrupos.

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

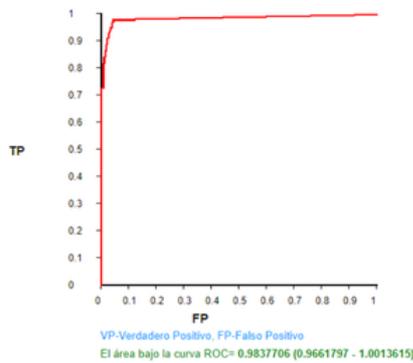


Figura 4. Curva ROC a partir del método de puntos de Wilson para la globalidad de las muestras. Soporte estadístico: <https://www.openepi.com/> [Open source] Fuente: Elaboración propia.

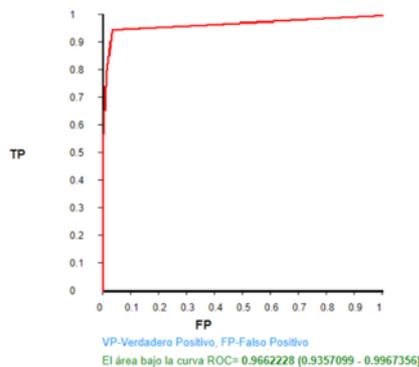


Figura 5. Curva ROC a partir del método de puntos de Wilson para muestras de expectoración. Soporte estadístico: <https://www.openepi.com/> [Open source] Fuente: Elaboración propia.

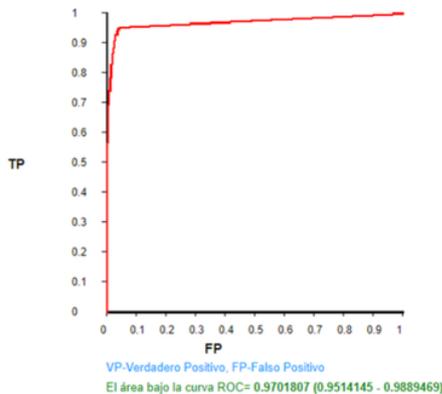


Figura 6. Curva ROC a partir del método de puntos de Wilson para muestras de LBA. Soporte estadístico: <https://www.openepi.com/> [Open source] Fuente: Elaboración propia.

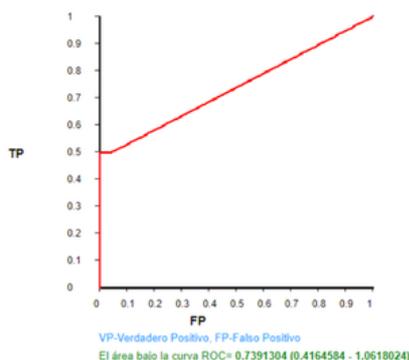


Figura 7. Curva ROC a partir del método de puntos de Wilson para muestras de SB/AT. Soporte estadístico: <https://www.openepi.com/> [Open source] Fuente: Elaboración propia.

## CONCLUSIONES

Como ha quedado claro a partir de los resultados discutidos la versión de la tecnología de Cepheid™ GeneXpert MTB/RIF Ultra® mejora su rendimiento diagnóstico con relación a su antecesora GeneXpert MTB/RIF® comparadas ambas contra el cultivo en medio sólido como patrón de oro. En específico en términos de validez, se mejora el desempeño con un buen ratio S/E para la nueva versión de la tecnología, lo que alinea con los resultados obtenidos a nivel internacional para en todo tipo de muestras, y en particular para menores de 14, población en la que se ha descrito mejor performance, conjuntamente a otras que no fueron valoradas en este estudio pero que se recomienda ampliamente, a fin de analizar con completitud el desempeño en población nacional. En términos de seguridad, también resulta claro que se mejora el desempeño con un muy buen ratio VPP/VPN para la nueva versión de la tecnología. Del análisis de resultados por grupo muestra las diferencias de rendimiento dejan ver utilidad de la técnica varía según el tipo de muestra, siendo dentro de las estudiadas, las expectoraciones, para las que la probabilidad de obtener un diagnóstico válido, seguro y sobre todo oportuno es mejor, pero de acuerdo a las limitaciones técnicas expuestas para los LBA no se descarta que el desempeño sea igualmente bueno, o incluso superior.

A criterio de este grupo de trabajo sería muy recomendable la proyección de este análisis en una población global mayor de muestras, a fin de aumentar la validez interna de futuros estudios, así como de poder arribar a conclusiones en otras subpoblaciones de muestras, como todas las extrapulmonares en las que se acentúan las dificultades diagnósticas en el uso de las técnicas clásicas por presentar una amplia proporción de muestras paucibacilares y donde sería especialmente útil valorar el aporte de una técnica tan mejorada en sensibilidad. Por otro lado también, llevar adelante la comparación de la técnica contra el gold estándar compuesto con el que se definen los casos de la enfermedad a nivel del programa nacional de tuberculosis, que considere además del cultivo, elementos clínico-radiológico-evolutivos, un cánón aún más exigente, dado que implica además a los pacientes que no tuvieron confirmación bacteriológica. Finalmente, a la luz de los resultados obtenidos cabe poner en consideración si es adecuado, para el estado de arte de la tecnología, continuar utilizando el cultivo como patrón de oro, (independientemente de la necesidad para el estudio fenotípico de la sensibilidad a drogas) y cuál debe ser la posición de las pruebas moleculares en los algoritmos.

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

## AGRADECIMIENTOS

A Cecilia, Lucía e Isabel, tutoras de este proyecto, por su excelente disposición y compromiso con el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Claudia Gutiérrez Correa, directora técnica del LNR por su notable generosidad y apoyo al abrir las puertas de la institución para que este grupo de trabajo pudiera desarrollar la investigación en un contexto de gran comodidad y libertad.

A la Dra. Silvina Bartesaghi, coordinadora del curso de Metodología Científica II por el asesoramiento continuo y su inspiradora vocación científica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. CHLA-EP. Informe nacional de la situación de la tuberculosis en Uruguay 2020. Montevideo, Uruguay; 2021.
2. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Alene, K. A., Wangdi, K., & Clements, A. C. A. (2020). Impact of the COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Control: An Overview. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 5(3).  
<https://doi.org/10.3390/tropicalmed5030123>
4. Amaya, G. (Marzo de 2022). <https://chlaep.org.uy/>. Obtenido de <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2022/03/Dia-de-la-TB-2021-Informe-epidemiologico.pdf>
5. Murray P, G, Rfaller M, Rosenthal K. *Microbiología Médica*. 9na ed.: Barcelona: Elsevier; 2021.
6. Koneman, E., & Procop, G. (2018). *Koneman diagnóstico microbiológico* (7th ed.). Barcelona [etc.]: Wolters Kluwer
7. CDC. (2018). *Pruebas de detección de tuberculosis* [Ebook]. Atlanta. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/pdf/Pruebas-de-detecci%C3%B3n-de-tuberculosis.pdf>
8. Contrera M, et al. (2021) Diagnóstico de Tuberculosis utilizando las nuevas técnicas moleculares rápidas en Uruguay XpertMTB/RIF Ultra. LNR-PNT-CHLA-EP. <https://chlaep.org.uy/>. Obtenido de <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2021/02/Xpert-Ultra-CHLAEP-2021.pdf>
9. Dorman SE, S. S. (Enero de 2018). Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *The lancet*, 76-84.
10. Zifodya, J. S., et al. (2021). Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub5>
11. Amaya, G., Moreira, V., Sisto, G., Amaya, G., Moreira, V., & Sisto, G. (2022). Tuberculosis en tiempos de COVID-19. Situación de la tuberculosis pediátrica en Uruguay en 2020. *Archivos de Pediatría Del Uruguay*, 93 (NSPE1). <https://doi.org/10.31134/ap.93.s1.5>
12. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes, Ministerio de Salud Pública, Universidad de la República. (2016). *Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis* [Ebook] (3rd ed.). Montevideo. Disponible en: <http://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2020/02/1-Guia-Nacional-de-Tuberculosis-2016.pdf>
13. CHLA-EP. *Guía para Proceso de Descentralización y consolidación de la red de Laboratorios de Tuberculosis en Uruguay*. 2018.
14. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. parte 1: manual de actualización de la baciloscopia Programa "Fortalecimiento de la Red de Laboratorios de Tuberculosis en la Región de las Américas" -- Lima: ORAS - CONHU; 2018., Imprenta: de C.V. Segunda Edición, Diseñarte, S.A, Lima, 2018
15. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis parte 2: cultivo. Programa "Fortalecimiento de la Red de Laboratorios de Tuberculosis en la Región de las Américas" -- Lima: ORAS - CONHU, Primera Edición, 2008. Diseñarte, S.A, Lima.
16. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. parte 3: pruebas de sensibilidad, Programa "Fortalecimiento de la Red de Laboratorios de Tuberculosis en la Región de las Américas" -- Lima: ORAS - CONHU, Diseñarte, S.A, Lima, 2018.
17. Greif G, Coitinho C, Rivas C, van Ingen J, Robello C. Molecular analysis of isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Uruguay. *INT J TUBERC LUNG DIS* 16(7):947-949; <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0559>.
18. Cadavid C, et al. Contribución del uso de XPERT MTB/RIF y su costo-efectividad en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y la resistencia a rifampicina: una comparación con métodos diagnósticos no moleculares. *Infect*. [Internet]. 2022 Junio [citado el 22 de mayo de 2022] ; 26( 2 ): 121-127. Disponible en: 13. Balderramos C, Borreras F, Chotola G, Cuadro J, Cuña J, Spinetti J. Alfabetización en salud y su impacto en pacientes Hemato Oncológicos. 2021. 37 páginas.
19. Amaya Gabriela, Contrera Mariela, Arrieta Fernando, Montano Alicia, Pirez Catalina. Rendimiento del GeneXpert en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en la edad pediátrica. *Arch. Pediatr. Urug*. [Internet]. 2020 Dic [citado 2022 Mayo 22] ; 91( Supl 2 ): 12-23. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492020000800012&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492020000800012&lng=es). Epub 01-Dic-2020. <https://doi.org/10.31134/ap.91.s2.2>.

Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

ANEXOS

ANEXO 1: FORMULARIO ÚNICO NACIONAL (FUN) DE SOLICITUD DE ESTUDIOS PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS DE LNR CHLA-EP (FRENTE)



COMISIÓN HONORARIA DE LA LUCHA ANTITUBERCULOSA Y ENFERMEDADES PREVALENTES  
LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA

Solicitud de examen de Tuberculosis

**SOLICITA**

Institución / Servicio \_\_\_\_\_ Fecha    /    /   

Solicitante \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Sello \_\_\_\_\_

**PACIENTE**

Documento Identidad \_\_\_\_\_ Nombre completo \_\_\_\_\_ Fecha nacimiento    /    /    Sexo F  M

Dirección / esquina \_\_\_\_\_ Localidad \_\_\_\_\_ Departamento \_\_\_\_\_

Teléfono / celular \_\_\_\_\_ Servicio de Salud \_\_\_\_\_

**PRUEBA SOLICITADA\***

Baciloscopia  Xpert MTB/RIF  Cultivo  ADA  Sensibilidad a medicamentos  Tipificación

\* Se realizarán siguiendo las normas del Programa Nacional de Tuberculosis.

**MOTIVO DE LA PRUEBA**

**Diagnóstico** Sintomático respiratorio  Contacto de caso con TB  Presuntivo TB-RR / MDR

**Seguimiento** Mes de tratamiento \_\_\_\_\_ Fracaso

**Previamente tratado TB** Recaida  Pérdida en el seguimiento  Desconocido

**GRUPO DE RIESGO O VULNERABILIDAD**

Diabetes  EPOC  VIH  Inmunosuprimido  Trabajador salud  Privado de libertad  Indigente  Migrante

Alcohólico  Drogodependiente  Tabaquismo  Embarazo  Otro (especificar) \_\_\_\_\_

**MUESTRAS**

Nº	Fecha de toma	Material	Observaciones
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

FO/IM\_026.1 - CHLA-EP / www.tb.rtf.uy/voluntad.pdf

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

## ANEXO 1: FORMULARIO ÚNICO NACIONAL (FUN) DE SOLICITUD DE ESTUDIOS PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS DE LNR CHLA-EP (DORSO)

### Instructivo para completar el formulario de solicitud de examen de Tuberculosis

**Sintomático Respiratorio (SR):** Es toda persona que presenta tos y expectoración por más de 15 días.

**Atención:** es imprescindible completar todos los datos solicitados

#### SOLICITA

**Institución/Servicio:** Escribir el nombre de la institución y servicio.

**Nombre, firma y sello del solicitante:** Escribir el nombre y la firma de la persona que está solicitando la prueba y el sello de la institución correspondiente.

**Fecha** de realizada la solicitud.

#### PACIENTE

**Documento de identidad:** Para cédula uruguaya escribir el número con el dígito verificador. Para otros documentos indicar tipo y documento.

**Nombre del paciente:** Con letra legible, escribir el nombre completo del paciente.

**Fecha de nacimiento:** Escribir la fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA) del paciente.

**Sexo:** Marcar según corresponda el sexo del paciente.

**Dirección:** Colocar la dirección completa del paciente.

**Localidad:** Indicar la localidad (ciudad, pueblo, barrio).

**Departamento:** Indicar el departamento.

**Teléfono/Celular:** Ingrese el teléfono de contacto del paciente

**PRUEBA SOLICITADA:** Verificar el tipo de prueba que se está solicitando y marcar la que corresponda (baciloscopia, Xpert MTB/RIF, cultivo, ADA, sensibilidad a medicamentos o tipificación).

**MOTIVO DE PRUEBA:** Verificar según corresponda. Si la muestra enviada corresponde a un paciente **diagnóstico, seguimiento de tratamiento o previamente tratado**. En caso de que sea un paciente **diagnóstico**, consignar si el paciente es sintomático respiratorio, contacto de caso con TB, presuntivo de TB resistente a rifampicina (RR) o presuntivo de TB multidrogorresistente (MDR). Si el motivo de la prueba es para **seguimiento**, indicar el **mes** de tratamiento en que se encuentra el paciente o si es un fracaso de tratamiento. En caso que el paciente sea **previamente tratado**, indicar si corresponde a una recaída, pérdida de seguimiento o se desconoce.

**GRUPO DE RIESGO O VULNERABILIDAD:** Marcar el o los grupos de riesgo o vulnerabilidad en que se encuentra el paciente.

**MUESTRAS.** Indique el número, la fecha de recepción, material y observaciones de cada muestra.

**Recaída:** Paciente previamente tratado por TB con diagnóstico presuntivo de TB recurrente, que completó su tratamiento.

**Fracaso:** Paciente con TB cuya baciloscopia o cultivo de esputos es positivo en el mes 5 o posterior durante el tratamiento.

**Pérdida en el seguimiento:** Paciente con TB que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 2 meses consecutivos o más.

**TB:** Tuberculosis

**TB RR:** Tuberculosis resistente a la rifampicina

**TB MDR:** Tuberculosis multidrogorresistente.

FORM 026.1 - CHLA-EP / www.tbep.org.uy/solicitud.pdf

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

## ANEXO 2: PROTOCOLO DE INCLUSIÓN DEL LNR PARA LA REALIZACIÓN DE LA TÉCNICA DE GENEXPERT ULTRA



### **Protocolo de inclusión de muestras a GeneXpert MTB/RIF®**

El LNR tiene capacidad para realizar 16 estudios de GeneXpert diarios. Por tanto, se aplica un algoritmo de inclusión donde se priorizan grupos de riesgo y muestras de sitios normalmente estériles.

Se realizará la técnica a muestras diagnósticas de pacientes sintomáticos respiratorios. A muestras de seguimientos se realizará solamente en las excepciones que se detallan a continuación.

No se realizará la técnica si ya tiene un resultado positivo en una muestra inmediata anterior, dentro del plazo de un tratamiento

**El orden de inclusión de muestras es el siguiente:**

1. Muestras de sitios normalmente estériles: Líquido cefalorraquídeo, líquidos de serosas (pleural, pericárdico, peritoneal, sinovial), biopsias, líquidos de punciones, etc.
2. Todas las muestras de pacientes portadores de HIV.
3. Todas las muestras de niños menores de 14 años inclusive.
4. Todas las muestras de pacientes ingresados en CTI.
5. Todas las muestras de pacientes inmunosuprimidos.
6. Muestras de pacientes contactos con multidrogoresistentes o resistencia a rifampicina.
7. Muestras de pacientes con sospecha de fracaso de tratamiento (baciloscopia positiva al 4to mes de tratamiento).
8. Muestras de pacientes con abandono de tratamiento.
9. Muestras de pacientes con sospecha de recaída.
10. Solicitudes de GeneXpert por médicos supervisores del PNT - CHLAEP.
11. Solicitud de GeneXpert por médico tratante.
12. Todas las muestras de LBA.

-Se requiere de un volumen mínimo diferente según tipo de muestra para poder realizar GeneXpert y cultivo que se detallan en la Tabla 1. En caso de que el volumen sea menor se priorizará el cultivo salvo en muestras de LCR.

-Se rechazarán muestras hemolizadas, con alto contenido de sangre, con restos de alimentos o cuerpos extraños.

-En caso de no llenar el cupo de 16 muestras diarias con los criterios anteriores podrán incluirse muestras diagnósticas de pacientes adultos que no cumplan con los criterios antes mencionados valorando la calidad de la muestra.

# Utilidad de GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Estudio en población Uruguaya, enero-diciembre de 2021

Fernández Caggiani L, Rodríguez Flores C, Villanueva Sequeira I, Boggio Santurio A, Dorrego Pérez V, De León Pérez L, Di Lorenzo Príncipe D, García Hugo C, García Lemos J.

## LISTADO DE ABREVIATURAS EN EL DOCUMENTO

TB: Tuberculosis  
TBsoft: Software de gestión LNR CHLA-EP Pleka Ltda™ TBsoft®  
MTBC: Mycobacterium tuberculosis complex  
ZN: Ziehl Neelsen  
BAAR: Bacilo ácido-alcohol resistente  
LNR: Laboratorio Nacional de Referencia  
CC: Contactos de caso  
PPL: Personas Privadas de Libertad  
PVVIH: Personas Viviendo con VIH  
MSP: Ministerio de Salud Pública  
CHLA-EP: Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes.  
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa  
UBM: Unidad de Biología Molecular  
ADA: Adenosin Deaminasa  
IGRA: iniciales del nombre en idioma inglés Interferon Gamma Release Assay  
PPD: Derivado Proteico Purificado  
BCG: Bacilo de Calmette-Guerin  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
MGIT: iniciales del nombre en idioma inglés Mycobacteria Growth Indicator Tube  
OADC: ácido oleico, albúmina, dextrosa y catalasa  
UFC: unidades formadoras de colonia  
LED: iniciales del nombre en idioma inglés Light Emitting Diode  
NAAT: iniciales del nombre en idioma inglés Nucleic Acids Amplification Tests  
INH: Isoniacida  
RIF: Rifampicina  
MDR: multidrogorresistente  
RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real  
RR: resistencia a rifampicina  
VP: Verdaderos positivos  
VN: Verdaderos negativos  
ELISA: Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzima  
S: Sensibilidad  
E: Especificidad  
FP: Falsos positivos  
FN: Falsos negativos  
BCP: Baciloscopia  
CR: cultivo en medio líquido (de la expresión coloquial Cultivo Rápido)  
CC: cultivo en medio sólido (de la expresión coloquial Cultivo Común)  
GX: Técnica de PCR express Xpert MTB/Rif® de Cepheid™ GeneXpert®