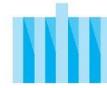




UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela

Diagnóstico de tuberculosis: estudio comparativo de baciloscopia y GeneXpert frente a cultivo microbiológico

Hospital de Clínicas 2020-2022
Montevideo, Uruguay

Ciclo de Metodología Científica II- 2023
Grupo 11

Autores:

¹Br. Debia, Miguel, ¹Br. Favaro, Isabella, ¹Br. Gutierrez, Florencia,
¹Br. Guisande, Andres, ¹Br. González, Martina, ¹Br. Ortiz, Camila

Orientadores:

¹Prof. Adj. Dra. Gadea, Pilar, ²Asist. Dr. Munilla, Santiago

¹Ciclo de Metodología Científica II 2023- Facultad de Medicina- Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

²Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital de Clínicas- Facultad de Medicina- Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Índice:

Lista de abreviaciones:	4
Resumen.....	5
Abstract:	6
Introducción	7
Epidemiología.....	7
Microbiología	7
Infección y enfermedad	7
Salud pública, situación social y pandemia.....	9
Algoritmo y técnicas diagnósticas	10
Tratamiento antituberculoso	13
Justificación	14
Objetivos	15
Objetivo general:.....	15
Objetivos específicos:.....	15
Metodología.....	15
Tipo de estudio.....	15
Población.....	15
Criterios de selección	15
Variables operacionales	16
Recolección de datos.....	17
Plan de análisis	17
Aspectos éticos.....	17
Resultados	18
Distribución de muestras	18
Estudios microbiológicos.....	19
Baciloscopia.....	22
GeneXpert MTB/RIF (GX)	23
Incidencia	24
TB resistente a fármacos.....	25
Discusión	25
Conclusiones:	27
Referencias bibliográficas:	29
Anexos.....	31

Índice de gráficos:

Gráfico 1: Distribución de tipos de muestras diagnósticas	18
Gráfico 2: Distribución de casos positivos según sexo y rango etario	19
Gráfico 3: Distribución anual de estudios de baciloscopia, cultivo y GeneXpert realizados según tipo de muestra pulmonar y extrapulmonar	19
Gráfico 4: Número total de muestras discriminadas por técnica diagnóstica, resultado positivo/negativo y año	20
Gráfico 5: Número total de muestras discriminadas por técnica diagnóstica, positivo/negativo, año y tipo de muestra	21
Gráfico 6: Distribución de resultados de baciloscopias positivas en expectoración y LBA	22
Gráfico 7: Variación de la incidencia de TB durante el período de estudio	25

Índice de tablas:

Tabla 1: Distribución de resultados de técnicas diagnósticas según año de realización en muestras pulmonares y extrapulmonares.....	22
Tabla 2: Resultado baciloscopia y cultivo de MTBC acumulado a 3 años	23
Tabla 3: Resultado de baciloscopia y GeneXpert MTB/RIF Ultra acumulado a tres años	24
Tabla 4: Resultado de GeneXpert MTB/RIF Ultra y cultivo MTBC acumulado a tres años.....	24

Lista de abreviaciones:

BAAR: Bacilos ácido-alcohol resistente

CC: Cultivo común

CHLA-EP: Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes

CR: Cultivo rápido

E: Especificidad

F: Fluorescencia

GX: GeneXpert MTB/RIF Ultra

HC: Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela

ITBL: Infección tuberculosa latente

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LNR: Laboratorio Nacional de Referencia

MGIT: Mycobacterium Growth Indicator Tube

MNT: Micobacterias no tuberculosas

MTBC: Mycobacterium tuberculosis complex

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PIAS: Programa Integral de Atención en Salud

RNLDT: Red Nacional de Laboratorios para el Diagnóstico de Tuberculosis

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

S: Sensibilidad

Sars-Cov 2: Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo Tipo 2

TB-MDR: Tuberculosis multidrogorresistente

TB: Tuberculosis

Ultra: GeneXpert MTB/RIF Ultra

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

Xpert: GeneXpert MTB/RIF

ZN: Ziehl-Neelsen

Resumen

Introducción: La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infectocontagiosas más importantes a nivel mundial. En Uruguay, en el año 2022 la tasa de incidencia fue de 31,7/100.000 habitantes, lo que representa una incidencia media-alta a nivel regional, con una letalidad del 11 %. Uruguay cuenta con un programa de descentralización diagnóstica de la TB, con el objetivo de acelerar los tiempos diagnósticos, el cual se desarrolla a través de una Red Nacional de Laboratorios para el Diagnóstico de Tuberculosis (RNLDT) donde cada prestador de salud integrante de la Red, incluido el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela (HC), realiza estudios diagnósticos de TB a través de baciloscopia y/o técnicas moleculares (GeneXpert MTB/RIF Ultra) y el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP), realiza el cultivo (técnica *gold standard*), la identificación y las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos de las muestras derivadas.

Objetivo: Comparar el rendimiento diagnóstico de la baciloscopia realizada en el HC y el rendimiento del GeneXpert MTB/RIF Ultra (GX), realizado en ambos laboratorios, con respecto al cultivo bacteriológico realizado en el LNR de la CHLA-EP.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, comparando las tres pruebas diagnósticas mencionadas mediante la utilización de la base de datos anonimizada extraída del laboratorio de microbiología del HC, entre los años 2020 y 2022, con diagnóstico presuntivo de TB, a los cuales se les realizó baciloscopia y/o GX y cultivo.

Resultados: Se obtuvieron un total de 1136 muestras pertenecientes a 906 usuarios del HC. La baciloscopia obtuvo una sensibilidad global de 67,13 % (IC 95 %: 59,07-74,3) y una especificidad de 98,99 % (IC 95 %: 98,15-99,45), mientras que el GX obtuvo una sensibilidad global de 90,91 % (IC 95 %: 78,84-96,41) y una especificidad de 92,84 % (IC 95 %: 90,25-94,79). La incidencia de TB en el HC en el año 2020 fue de 0,14, 0,16 en el 2021 y 0,17 en el 2022.

Conclusiones: La baciloscopia sigue siendo una técnica microbiológica, vigente, con buen rendimiento para el diagnóstico de TB en el HC, sobre todo en muestras pulmonares. La incidencia de TB no mostró aumentos significativos en el período 2020-2022.

Palabras claves: Tuberculosis, Baciloscopia, GeneXpert MTB/RIF Ultra, Cultivo, Uruguay

Abstract:

Introduction: Tuberculosis (TB) is one of the main communicable diseases worldwide. During the year 2022, in Uruguay, the incidence was 31.7/100,000 individuals, which represents a medium-high incidence at a regional level and a case fatality rate of 11%. Uruguay has a plan for decentralizing the diagnosis of TB with the objective of reducing diagnostic delays, developed through the National Laboratory Network for the Diagnosis of Tuberculosis (RNLDT), integrated, among others, by the Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela (HC) and the National Reference Laboratory (LNR) of the Honorary Commission for the Fight Against Tuberculosis and Prevalent Diseases (CHLA-EP). The samples are analyzed through an Acid-Fast Bacillus Smear Microscopy (AFB Smear Microscopy) and/or molecular techniques (GeneXpert MTB/RIF Ultra) by each health provider, including HC, while LNR performs the culture (gold standard technique), identification, and antimicrobial susceptibility tests.

Objective: To compare the diagnostic performance of AFB Smear Microscopies at HC and the performance of GeneXpert MTB/RIF Ultra (GX) at both HC and LNR with the bacteriological cultures conducted by LNR.

Materials and methods: A descriptive, retrospective observational study was performed, which included all patients from HC between 2020 and 2022 with a presumptive diagnosis of TB, and were subjected to an AFB Smear Microscopy and/or GX, and a culture. The study compared the three diagnostic tests mentioned, through the use of an anonymized database obtained from the HC microbiology lab.

Results: There were a total of 1136 samples corresponding to 906 HC users between 2020 and 2022. The AFB Smear Microscopy had a global sensitivity of 67.13% (CI 95%: 59.09-74.3) and a specificity of 98.99% (CI 98.15-99.45), while the GX had a global sensitivity of 90.91% (CI 95 %: 78.84-96.41) and a specificity of 92.84% (IC 95%: 90.25-94.79). The incidence of TB in HC during 2020 was 0.14, 0.16 in 2021 and 0.17 in 2022.

Conclusions: The AFB Smear Microscopy is still a valid method with an accurate performance for diagnosing TB, performing even better on pulmonary samples. There were no significant increases in incidence of TB during the 2020-2022 period.

Keywords: Tuberculosis, AFB Smear Microscopy, GeneXpert MTB/RIF Ultra, Culture, Uruguay

Introducción

Epidemiología

La TB es una enfermedad infectocontagiosa que constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, con 10,6 millones de casos y 1,6 millones de muertes en 2021 (1). En las Américas, en el año 2021, la tasa de incidencia de esta enfermedad fue de 28,5/100.000 habitantes (2). En Uruguay, esta tasa en 2022 fue de 31,7/100.000 habitantes, diagnosticándose tres personas por día con TB (3), lo que representa una incidencia media-alta a nivel regional, con una letalidad del 11 %, superior al 7 % promedio registrada en las Américas según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (1).

Microbiología

El agente etiológico de la tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, fue descrito por primera vez por Robert Koch en 1882. Pertenece al género *Mycobacterium* incluido en la familia *Mycobacteriaceae* que agrupa más de 120 especies, la mayoría de ellas ambientales y no patógenas, y a las que se conoce como micobacterias no tuberculosas (MNT). La especie *M. tuberculosis* integra el *M. tuberculosis complex* (MTBC) con otras 5 especies: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti* y *M. canetti*, siendo *M. tuberculosis* la más frecuente en el mundo y en nuestro país. Es un bacilo Gram positivo aerobio, con preferencia por tejidos bien oxigenados. Es un patógeno intracelular obligado, exigente desde el punto de vista nutricional. Crece lentamente, necesitando hasta 8 semanas antes de poder ser detectado en los cultivos sólidos de laboratorio (4,5).

Dentro de las características de las micobacterias, se destaca su pared celular compleja, con un alto contenido lipídico, siendo la responsable de muchas de sus propiedades como la ácido-alcohol resistencia, crecimiento lento y resistencia natural a muchos antibióticos de uso frecuente, entre otras. Estas propiedades especiales, junto con la capacidad de entrar en metabolismo latente cuando se ve amenazada, le confieren particularidades que explican la clínica, respuesta inmune, diagnóstico y tratamiento (5,6).

Infección y enfermedad

Es una enfermedad altamente contagiosa que se transmite fundamentalmente por gotitas de *Pflügge* y núcleos goticulares de Wells, partículas que quedan suspendidas en el aire y son transmitidas por vía respiratoria de un ser humano con TB pulmonar activa, denominado bacilífero, a otro susceptible, siendo el hombre el único reservorio conocido (4,7). La forma de

presentación más frecuente es la pulmonar, dado que el sistema respiratorio es el más frecuentemente afectado (89 %), por ser altamente oxigenado, pero puede afectar a cualquier órgano, como pleura, ganglios periféricos y sistema osteo-articular, configurando la TB diseminada (3).

La TB primaria o primoinfección se produce en sujetos que no han tenido contacto previo con *M. tuberculosis*, la cual tiene mayor prevalencia en niños. En el 95 % de los casos es autolimitada, mientras que en el resto de los individuos, progresa a la enfermedad (8), siendo la forma de presentación más frecuente la denominada TB posprimaria, definida como aquella que aparece en meses o años siguientes y que ocurre por reactivación endógena de una infección tuberculosa latente (ITBL). Es decir, que un individuo pudo controlar o erradicar la infección o progresar temprana o tardíamente a la enfermedad (8).

La TB posprimaria es, sin duda, la forma patogénica que presenta expresión clínica más frecuentemente, presentándose de forma variada y poco específica, generalmente subaguda, dada por síntomas de repercusión general como astenia, adinamia, adelgazamiento, sudoración nocturna y fiebre de predominio nocturno, conocido como síndrome tóxico-bacilar. A estos se le agregan síntomas específicos del órgano afectado, siendo en la TB pulmonar característicos la tos seca o con expectoración, que se prolonga por un periodo mayor de 14 días. Se pueden observar imágenes radiológicas características, como las cavitaciones en el ápex pulmonar, las cuales contienen grandes cantidades de bacilos (4,7,8). En otras palabras, un caso presuntivo de TB pulmonar se presenta en un paciente sintomático respiratorio, con tos y expectoración que se prolonga por 14 días o más, el cual requerirá estudios diagnósticos para confirmar la infección activa (8).

Dado que *M. tuberculosis* puede llegar a cualquier sector del organismo por vía hematológica, se puede desarrollar una TB extrapulmonar causando diferentes manifestaciones según el órgano afectado, añadiendo manifestaciones sistémicas en menor frecuencia. Los pacientes inmunodeprimidos, especialmente en la coinfección TB/Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), mujeres o individuos de raza no caucásica tienen más predisposición a tener esta forma de presentación. En Uruguay, en el año 2020, las localizaciones extrapulmonares más frecuentes fueron la pleural y en lo extratorácico, el sistema nervioso central y el óseo (9,10).

Salud pública, situación social y pandemia

En nuestro país, en las últimas dos décadas la incidencia de TB pasó de 643 casos nuevos en el año 2000 a estar próximo a duplicarse en el año 2022 con 1126 casos nuevos, con un 70 % de estos en un rango etario de entre 15-54 años, con predominio por el sexo masculino en un 67 %. Se constató 89 % de casos pulmonares y 11 % extrapulmonares. También se identificaron grupos de riesgo, como la coinfección TB/VIH, las personas privadas de libertad y los contactos convivientes, donde la incidencia aumentó exponencialmente (3).

En el ámbito social, esta enfermedad afecta a los sectores más vulnerables de la población, constatando en nuestro país una mayor incidencia en los departamentos de Canelones, Maldonado, Rivera y Montevideo; siendo este último el que concentra el 58 % de los casos, principalmente en los municipios periféricos A, D y F (3). Esto representa un obstáculo a vencer en relación a la planificación y ejecución del tratamiento, para el cual es necesario el compromiso de los pacientes y un estricto seguimiento por parte de los profesionales de la salud. Se observa una baja adherencia al tratamiento, con una tasa de abandono del 12 % (3), debido probablemente a la duración del mismo, las reacciones adversas, la falta de conocimiento acerca de la enfermedad y de la accesibilidad de los pacientes al sistema de salud. Esto determina recaídas y riesgo potencial de desarrollar resistencia a los fármacos antituberculosos y diseminación extrapulmonar (6).

En el año 2020, hubo una situación excepcional a nivel internacional con el estallido de la pandemia por Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo Tipo 2 (SARS-COV2), donde se observó un descenso en el número de casos nuevos de TB. Puntualmente, en Uruguay se reportaron 1057 casos en el año 2019 y posteriormente 968 y 951 en los años 2020 Y 2021, respectivamente, situación que se revirtió en el año 2022 con 1126 casos nuevos (3). Este descenso en el número de casos se debió a varios factores, algunos de causa económica y social. A nivel social se puede destacar el aumento de la pobreza, como consecuencia de la pérdida de empleos, sumado al hacinamiento y aislamiento social generado durante la pandemia por el miedo de la población a contraer COVID19, lo que generó la duplicación de la tasa de incidencia de TB en grupos convivientes, pasando de 2.236 a 4.118/100.000 habitantes del 2021 a 2022 (3).

A nivel asistencial, se vio una sobrecarga en los servicios de salud, estrés, aislamiento y defunción del personal sanitario en el combate contra la infección por SARS-COV-2. Sumado a la prioridad de diagnóstico y tratamiento del COVID-19 frente al resto de las infecciones respiratorias incluidas TB, dado la gravedad de la pandemia COVID-19, como principal causa de enfermedad

y muerte por infección respiratoria (11–15). Estos factores, según reportes internacionales, llevaron a fallas en el tratamiento, favoreciendo las formas activas de TB, la resistencia antimicrobiana y las defunciones (11–15).

La pandemia tuvo y sigue teniendo un impacto negativo en el acceso al diagnóstico y tratamiento de la TB, a nivel global. Los progresos hechos hasta 2019 se han enlentecido, mantenido o hasta disminuido, por lo tanto las metas planteadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de reducir el número de muertes por TB en un 95 % y la incidencia en un 90 % entre 2015 y 2035 lucen difíciles de alcanzar (11).

Debido a lo antes mencionado, es fundamental la identificación de casos sospechosos y su confirmación diagnóstica para así cortar la cadena de transmisión. Para esto es necesario además de la sospecha clínica, contar con laboratorios capacitados para realizar un diagnóstico etiológico precoz y oportuno. Uruguay cuenta con una Red Nacional de Laboratorios para el Diagnóstico de Tuberculosis (RNLDT) cuyo objetivo es acelerar los tiempos diagnósticos, donde cada prestador de salud realiza el análisis a través de la baciloscopia y/o técnicas moleculares (GeneXpert MTB/RIF Ultra) y el LNR realiza el cultivo, técnica *gold standard*, identificación y pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos (8). El Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela (HC) integra dicha Red, registrando en el sistema informático del LNR los datos de todas las muestras procesadas, resultados de baciloscopia y/o GX y derivación al LNR para posteriores estudios.

Algoritmo y técnicas diagnósticas

En la actualidad, para el diagnóstico de TB, la RNLDT cuenta con un algoritmo básico de cuatro pasos (Ver anexo 1) el cual es común a todo servicio de laboratorio, ya sea público o privado. Este incluye diferentes técnicas diagnósticas y confirmatorias como la baciloscopia, GX, cultivo y otras técnicas fenotípicas y genotípicas (16).

La baciloscopia o examen directo es una de las primeras técnicas diagnósticas a utilizar por ser un método rápido, sencillo y costo efectivo, que se puede realizar a partir de muestras pulmonares y extrapulmonares. Permite evaluar gravedad de la enfermedad, infecciosidad del paciente y evolución del mismo bajo tratamiento, pudiendo realizarse en laboratorios de baja complejidad. La baciloscopia se puede realizar con fluorescencia (F) o con tinción de Ziehl-Neelsen (ZN), esta última es la más utilizada en la mayoría de los laboratorios de análisis clínicos (8,17).

La tinción de ZN consiste en la observación del frotis de la muestra mediante microscopía óptica de campo claro con lente de 100X, se pueden observar bacilos delgados, ligeramente curvos, rojo-fucsia que destacan claramente contra el fondo azul (Ver anexo 2). De este modo, es posible detectar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistente (BAAR) en la muestra y realizar un informe semi-cuantitativo en cruces, siguiendo escalas internacionales de “Positivo +” a “Positivo +++” (Ver anexo 3), que se correlacionan con un mayor potencial de transmisibilidad (8,17).

Para lograr visualizar una baciloscopia positiva es necesario que la muestra contenga como mínimo entre 5.000-10.000 UFC/ml de muestra. Por lo tanto una baciloscopia negativa, es decir, con un recuento menor no descarta el diagnóstico de TB, sobre todo si analizamos muestras “paucibacilares” como las extrapulmonares (8,17).

En el laboratorio del HC se cuenta con una citocentrífuga, lo que permite mejorar el rendimiento de la baciloscopia, sobre todo de muestras extrapulmonares líquidas y de LBA, al aumentar la concentración de la muestra en el frotis y así facilitar la visualización de los BAAR en las muestras paucibacilares (18).

En el caso de la TB pulmonar, la eliminación de BAAR por vía respiratoria puede ser intermitente, por lo que se recomienda el análisis de más de una muestra de expectoración, recogidas en días sucesivos, para mejorar el rendimiento diagnóstico (8,17).

La baciloscopia no es una técnica específica para identificar *M. tuberculosis* ya que detecta BAAR, y por lo tanto, no permite diferenciar MTBC de otras micobacterias como las MNT que pueden tener valor patógeno, dependiendo del tipo de muestra y contexto clínico del paciente. Es una técnica que requiere de personal entrenado (4,5,8,17).

Junto a la baciloscopia de la expectoración, como primer escalón diagnóstico, los laboratorios de la RNLDT cuentan con la técnica de biología molecular Xpert MTB/RIF (Xpert) que permite la amplificación de ácidos nucleicos del complejo *M. tuberculosis* y la detección de resistencia a rifampicina, a través de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) (16,19).

El ensayo Xpert MTB/RIF Ultra (Ultra), es una nueva generación de Xpert, que ofrece mayor sensibilidad diagnóstica. Desde el 2017 la OMS recomendó su utilización principalmente para los niños, pacientes con VIH y TB extrapulmonar y desde el 2020 recomienda realizar Xpert o Ultra como prueba diagnóstica inicial para muestras pulmonares y extrapulmonares (líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos y muestras tisulares seleccionadas). El Ultra posee una mejor sensibilidad para el diagnóstico de TB aunque una menor especificidad en relación al Xpert por

la capacidad de detección de “trazas” de ADN, hecho a tener en cuenta particularmente frente a pacientes con antecedentes de TB. Identifica secuencias de inserción IS6110 e IS1081 para *M. tuberculosis*, que se encuentran repetidas múltiples veces, y secuencias específicas del gen *rpoB* que incluyen la detección de las mutaciones más frecuentes asociadas a la resistencia a rifampicina. Permite obtener un resultado en aproximadamente 2 horas y no requiere de personal especializado, considerándose por ello una técnica *point of care*, ya que es automatizada, cerrada e integrada (19). Como ventaja presenta una alta sensibilidad y especificidad, del 88 % y 96 % respectivamente, comparado con el *gold standard* (19); pudiendo variar su sensibilidad dependiendo si se trata de pacientes paucibacilares, como niños e inmunodeprimidos, y del tipo de muestra, siendo mayor en expectoración y menor en líquido cefalorraquídeo (LCR), ganglios, tejidos y líquidos biológicos. El límite de detección de ADN del Ultra en expectoración es de 16 UFC/ml. El Ultra se cuantifica como: negativo, trazas, muy bajo, bajo, medio y alto. La categoría trazas, corresponde a la carga de ADN más baja detectada (solo detecta las SI) por lo que al no detectar el gen *rpoB*, no puede realizar el análisis de resistencia a la rifampicina, informándose como indeterminado (6,8,19). Su principal desventaja es su alto costo en los laboratorios de la RNLDT al no estar financiado por el Programa Integral de Atención en Salud (PIAS), lo que conlleva que su uso quede a criterio de cada prestador de salud. Además, es importante destacar que al detectar ADN, el cual puede ser de bacterias no viables, no es útil para el control de tratamiento (19).

Como segundo paso y por ser la técnica *gold standard*, el cultivo de micobacterias es el que se debe realizar en todo paciente para confirmar TB. Sigue siendo la técnica con mayor sensibilidad y especificidad, siendo capaz de detectar entre 10–100 UFC/ml de muestra. Además, permite aislar la micobacteria presente en la muestra, realizar identificación de especie y estudios de sensibilidad a los antibióticos y conservación para futuros análisis fenotípicos y genotípicos. Su principal inconveniente es el tiempo requerido para la obtención de resultados positivos, hecho que está determinado por las características metabólicas del patógeno, ya mencionadas. Existen actualmente dos tipos de medios disponibles para realizar el cultivo: medios clásicos, sólidos, como el Löwenstein Jensen, conocido como cultivo común (CC), método que requiere tiempos más largos de incubación de hasta 8 semanas y medios de cultivo líquidos, o cultivos rápidos (CR), como el *Mycobacterium Growth Indicator Tube* (MGIT), que es automatizado, ya que aportan rapidez y mayor sensibilidad (20). Es importante destacar que el cultivo es útil para el control de tratamiento y su negativización es el principal criterio de curación microbiológica (5).

Tanto la baciloscopia como el GX de muestras de expectoración, no requieren altos niveles de bioseguridad ni cabinas de flujo para el procesamiento de las muestras, aunque se debe evitar la formación de aerosoles (21). En cambio, sí se requieren para el procesamiento de cultivos y pruebas de sensibilidad fenotípicas, además de personal entrenado. En nuestro país ambos procedimientos se encuentran centralizados en el LNR de la CHLA-EP, ya que cuenta con las condiciones de bioseguridad adecuadas para el manejo de este patógeno (21,22). Además, el LNR realiza pruebas de sensibilidad genotípica para detectar casos con resistencia a fármacos como isoniacida, rifampicina, o ambos, siendo este último definido como TB multidrogorresistente (TB-MDR), directamente a partir de la muestra con baciloscopia positiva (identificada como MTBC por método genotípico) o de cultivo positivo, a través de una técnica genotípica por hibridación con sondas, que detecta las mutaciones más frecuentes asociadas a los genes *katG* e *inhA* para isoniacida y *rpoB* para rifampicina (GenoType® MTBDR plus VER 2.0).

Se debe destacar la importancia que sigue teniendo en el HC realizar la baciloscopia diagnóstica, dado que un resultado positivo desencadena un alerta epidemiológico que implica el aislamiento respiratorio del paciente y estudio de contactos.

De obtener un resultado positivo en el CC o CR, se prosigue con la escalera diagnóstica, realizándose estudios fenotípicos y genotípicos a los aislamientos obtenidos, algunos ya mencionados (16).

Tratamiento antituberculoso

El tratamiento de la TB pulmonar está pautado por la CHLA-EP y se basa en 4 pilares fundamentales. Debe ser controlado, continuado, prolongado y combinado. Se utiliza una combinación de drogas, bactericidas y esterilizantes, las bactericidas reducen la carga bacilar, la progresión de la lesión y la transmisión, mientras que las esterilizantes eliminan los bacilos persistentes de crecimiento intermitente, responsables de las recaídas (8). Se debe utilizar al menos 1 droga bactericida y 1 esterilizante combinado con 2 drogas más para evitar resistencias. Los 4 fármacos antibióticos más utilizados son: rifampicina, isoniacida, etambutol y pirazinamida en la fase primaria. Estos, se presentan en comprimidos a dosis fijas de acuerdo al peso y son suministrados diariamente por la CHLA-EP. La duración del tratamiento es de aproximadamente 6 meses siendo escalonado, decreciendo el número de drogas en la segunda fase de tratamiento. A su vez, se debe realizar profilaxis a los contactos, los cuales se definen como convivientes por un tiempo prolongado en los 3 meses previos al inicio del tratamiento (6,8).

Mediante la técnica descrita previamente, se puede detectar la TB multidrogorresistente (TB-MDR), (6). En Uruguay la prevalencia de TB-MDR en el 2022 fue de 0,5 % (11), número que podría aumentar debido a pérdida de seguimiento, dificultades de adhesión y abandono del tratamiento causados por la pandemia y situación psicosocial de la población más afectada, sumado a la inmigración creciente de personas provenientes de países de la región con altas tasas de TB-MDR.

Justificación

Dada la relevancia de la baciloscopia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con tuberculosis, es importante que cada laboratorio realice controles de calidad de su procesos diagnósticos. Por las características microbiológicas que se describieron, muchas veces no es posible confirmar la presencia del bacilo, pero es de suma importancia intentar realizar un diagnóstico etiológico confirmatorio y por ello sería ideal contar con herramientas diagnósticas con la mayor sensibilidad (S) y especificidad (E) posible.

Se describe a nivel internacional la S y E de las técnicas descritas pero se busca conocer específicamente cómo se compartan dichas variables en el servicio diagnóstico del HC. Por lo tanto, es de interés conocer el rendimiento de la baciloscopia realizada en el laboratorio del HC en relación al GX, realizado tanto en el HC como en el LNR, y el cultivo realizado en el LNR, en la población de estudio. Esta prueba diagnóstica cobra relevancia dado el aumento de nuevos casos observado en los últimos años, y al hecho de que aún el GX no está integrado en el PIAS. Por lo que por ahora en el HC sigue siendo fundamental contar con una prueba rápida, sencilla y accesible, como es la baciloscopia.

Por otra parte, es importante determinar la incidencia y comportamiento de la enfermedad en el HC en los pacientes con diagnóstico presuntivo de TB. En adición a esto, nos interesa conocer el perfil de susceptibilidad antibiótica local, cuantificando el número de casos detectados.

En Uruguay, estudios similares recientes comparan el Xpert con el *gold standard* y el Xpert con el Ultra. Estos no contemplan otras técnicas diagnósticas como la baciloscopia, abarcando un período de estudio menor y anterior al nuestro. Tampoco brindan información acerca de la población objetivo del presente estudio (10,23).

Objetivos

Objetivo general:

- Comparar el rendimiento diagnóstico de la baciloscopia realizada en el HC y el rendimiento del GX, con respecto al cultivo bacteriológico, el *Gold standard*, realizado en el LNR de la CHLA-EP.

Objetivos específicos:

- Evaluar la sensibilidad y especificidad de la baciloscopia realizada en el HC y el GX, comparándola con el *Gold standard*.
- Evaluar la sensibilidad y especificidad de la baciloscopia en el HC y compararla con el GeneXpert
- Determinar la incidencia de tuberculosis en el HC en el periodo 2020-2022 y determinar su comportamiento.
- Determinar el número de aislamientos de *M.tuberculosis* resistentes a rifampicina o isoniacida y/o multidrogoresistentes.

Metodología

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, comparando tres pruebas diagnósticas mediante la utilización de la base de datos anonimizadas extraídas del laboratorio de microbiología del HC.

Población

Se incluyeron todos los pacientes que hayan consultado en el HC en el periodo de estudio con diagnóstico presuntivo de TB, a los cuales se les realizó baciloscopia y/o GX y cultivo.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con solicitud de baciloscopia y/o GeneXpert realizado en el HC y muestra derivada al LNR con cultivo realizado.

Criterios de exclusión:

- Muestras rechazadas por razones preanalíticas.
- Muestras con baciloscopia solicitada para control de tratamiento antituberculoso.

- Resultado positivo para TB en los últimos 6 meses.
- Muestras con baciloscopia/GeneXpert en HC, no derivadas al LNR.
- Muestras derivadas al LNR sin baciloscopia/GeneXpert en HC.
- Muestras derivadas al LNR pero no cultivadas.
- Muestras con cultivo positivo para MNT.

Variables operacionales

- Demográficos:
 - Sexo.
 - Edad.
- Tipo de muestra:
 - Pulmonar
 - LBA.
 - Expectoración.
 - Biopsia pulmonar.
 - Extrapulmonar
 - Líquidos biológicos: LCR, líquido pleural, articular, peritoneal o pericárdico
 - Tejidos.
 - Orina.
 - Materia fecal.
 - Absceso/colecciones purulentas.
 - Técnica diagnóstica:
 - Baciloscopia: muestra escasa, negativo, positivo, positivo +, positivo ++, positivo +++, no se realiza.
 - GX:
 - Detección de material genético de TB: muestra escasa, negativo, positivo, positivo trazas, positivo muy bajo, positivo bajo, positivo medio, positivo alto.
 - Resistencia a rifampicina: positivo, negativo, no se realiza.
 - Cultivo:
 - Rápido: positivo, negativo.
 - Común: positivo, negativo.

Recolección de datos

Al grupo investigador se le brindó en forma disociada reversiblemente por parte de los tutores responsables la información en formato de planillas Excel, con las variables determinadas. Esta planilla fue exportada del sistema informático del laboratorio de microbiología del HC. A partir de esta planilla, se aplicaron los criterios de selección y exclusión por parte de los investigadores, generando una nueva base de datos anonimizados, con la información de interés para el estudio.

Plan de análisis

A partir de los datos recolectados se procedió a realizar el cálculo de la sensibilidad, especificidad y Chi-cuadrado a través de la herramienta OpenEpi versión 3.01 con un nivel de significancia estadística del 5 % e intervalo de confianza del 95 %.

Se realizó el cálculo de sensibilidad y especificidad para la baciloscopia realizada en el HC, comparándola con los resultados obtenidos para el cultivo realizado en el LNR.

Para el cálculo de la incidencia se utilizó el número total de positivos por cualquier técnica diagnóstica sobre usuarios únicos del HC con diagnóstico presuntivo de TB.

Las tablas y gráficas se realizaron con el programa informático Microsoft Excel 365.

Aspectos éticos

Se realizó el registro del estudio en el Ministerio de Salud Pública (MSP). Resaltar que el estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios y de conformidad con las leyes y decretos que rigen la investigación en seres humanos en nuestro país. El Decreto 158/019 del 03/06/2019 el cual remite en su fundamentación a la Declaración Universal de Derechos Humanos del año 2000, la declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, artículos 44 y 72 de la Constitución de la República, la ley No 9202 de enero de 1934, el literal c) del Artículo 44 del Anexo del decreto No 379/008 de agosto del 2008, la Ley No 18331 del 11 de agosto de 2008 “Ley de Protección de Datos Personales”, la Ley No. 18335 “DERECHOS Y OBLIGACIONES DE PACIENTES Y USUARIOS DE LOS SERVICIOS DE SALUD” de agosto de 2008 y el Artículo 339 de la Ley No 18362 del 6 de octubre de 2008.

El protocolo de esta investigación fue aprobado en su versión 02 por el Comité de Ética de la Investigación del HC el día 13 de julio de 2023.

Los autores involucrados en el trabajo de investigación declaran no encontrarse en ninguna situación de conflicto de intereses.

Resultados

En el periodo de estudio se obtuvieron resultados de 1134 baciloscopias, 1136 cultivos y 547 GX, muestras que cumplieron con los criterios de selección y exclusión. Estas correspondieron a 906 usuarios del HC, de los cuales 580 fueron de sexo masculino y 326 del femenino, representando una relación 1,72:1. En lo referido al rango etario, el mismo fue de 18 a 88 años con una media de 46 años.

Distribución de muestras

Del total de muestras diagnósticas, 747 correspondieron a muestras pulmonares (66 %) y 387 a extrapulmonares (34 %) (Gráfico 1). Con el fin de caracterizar el tipo de muestra se desglosó en ocho categorías, en las muestras pulmonares se observó un predominio de la expectoración con el 65 % (485/747), mientras que en las extrapulmonares predominaron los líquidos biológicos con el 52,9 % (205/387) (Gráfico 1).

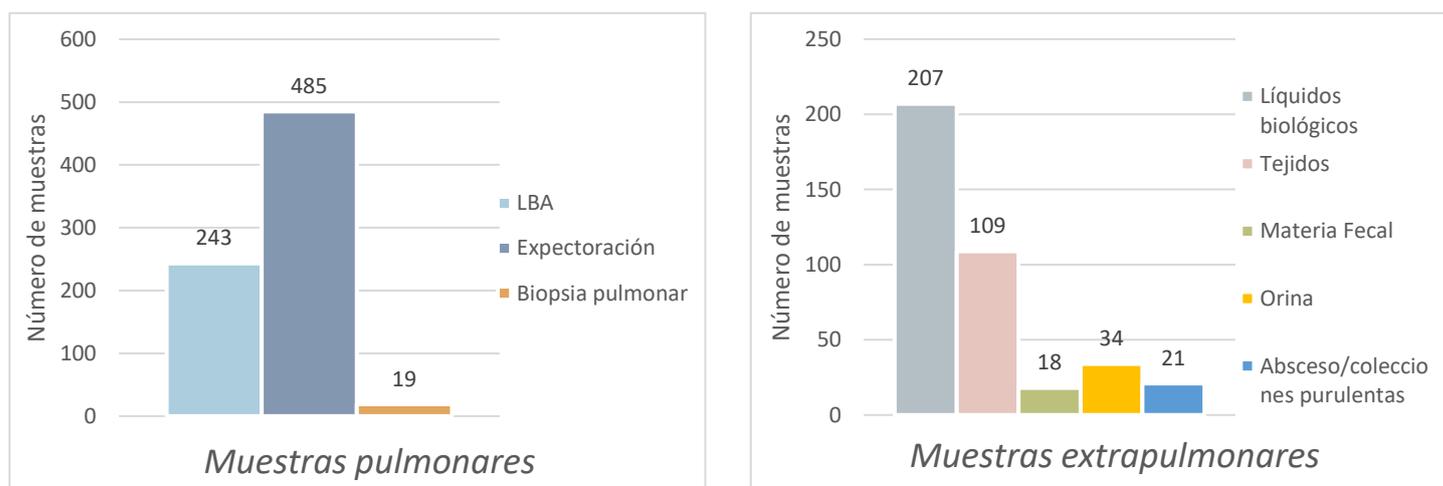


Gráfico 1: Distribución de tipos de muestras diagnósticas

De los 906 usuarios del HC, se observa que 103 correspondieron a casos positivos en la población masculina, representando una positividad de 17,7 % (103/580). Dentro de la población femenina, el total de positivos fue de 42, con una positividad de 12,8 % (42/326) (Gráfico 2).

El mayor número de resultados positivos se concentra en el rango de 35-44 años, a través de las líneas de tendencia, se observa una variación mayor entre los rangos etarios del sexo masculino (Gráfico 2).

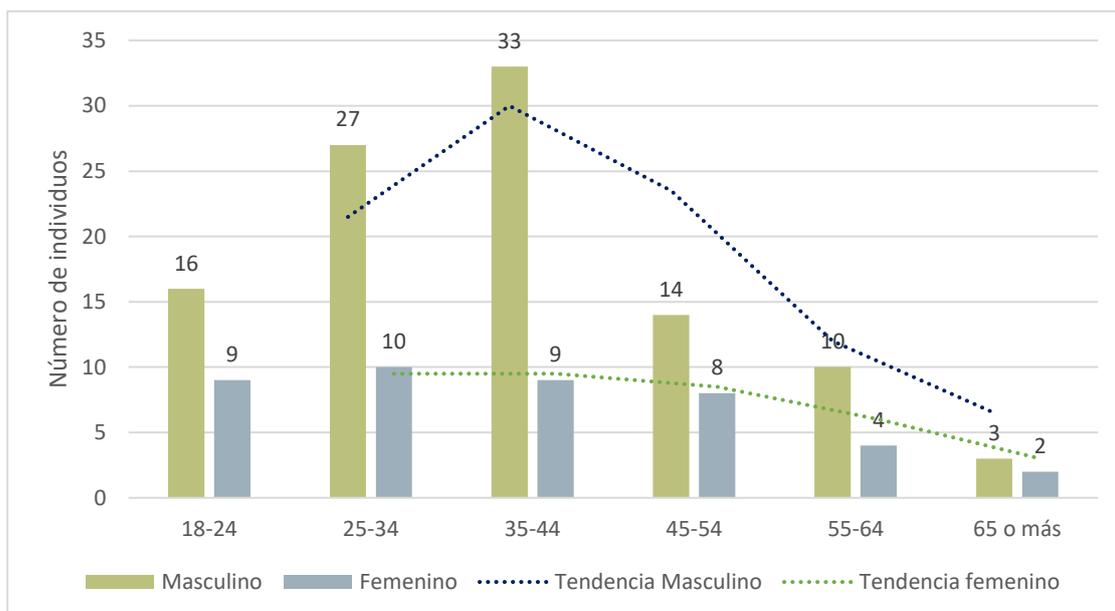


Gráfico 2: Distribución de casos positivos según sexo y rango etario.

Estudios microbiológicos

En el período de tres años se obtuvieron 1134 muestras a las cuales se le realizó baciloscopia y 1136 a las que se le realizó cultivo, al 48 % (547) de las mismas, además, se le realizó GX, totalizando 2817 estudios diagnósticos (Gráfico 3).

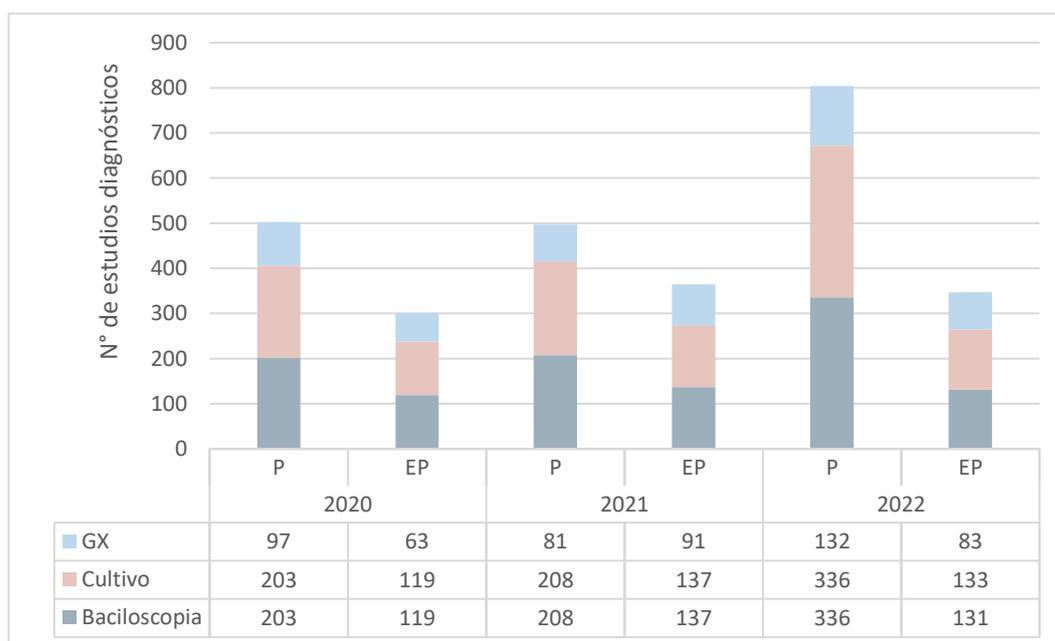


Gráfico 3: Distribución anual de estudios de baciloscopia, cultivo y GeneXpert (GX) realizados según tipo de muestra pulmonares y extrapulmonares. P: Pulmonar; EP: Extrapulmonar

Mediante el análisis de muestra por año, se constató que durante el 2020 se realizaron 804 estudios diagnósticos, correspondiendo a 322 baciloscopias con su respectivo cultivo y 160 GX. El total de estudios positivos fue de 91 estudios. En el año 2021 se realizaron 862 estudios diagnósticos, 345 baciloscopias con su cultivo correspondiente y 172 GX. Los resultados positivos fueron 100. En el año 2022 fueron 1151 los estudios diagnósticos, 467 baciloscopias, 469 cultivos junto con 215 GX, obteniéndose 134 resultados positivos (Gráfico 4). Resaltar que durante el transcurso de la pandemia, el número de muestras enviadas al LNR no sufrió cambios significativos (valor $p > 0,05$).

En el período de estudio analizado se observa un aumento anual de los estudios diagnósticos solicitados, con un 7,2 % más de testeos entre 2020-2021 y un 33,5 % más, entre 2021-2022. (Gráfico 4).

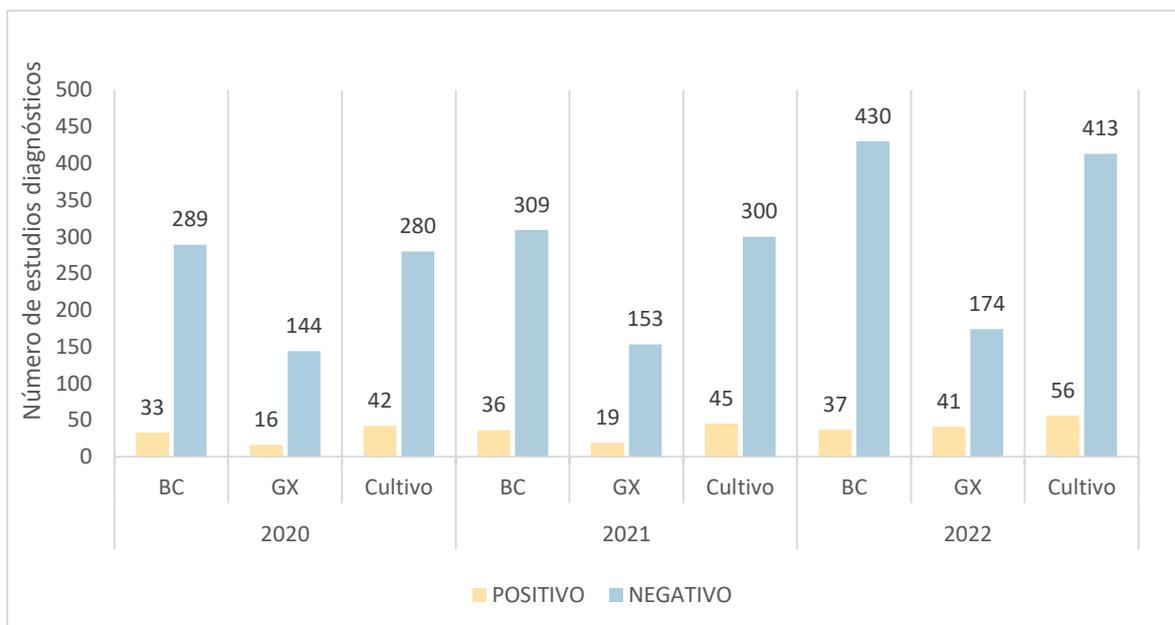


Gráfico 4: Número total de muestras discriminadas por técnica diagnóstica, resultado positivo/negativo y año. Ref.: BC: Baciloscopia GX: GeneXpert

En relación al tipo de muestra, las pulmonares se distribuyeron en 203, 208 y 336 por año, lo que representa un aumento de 2,4 % entre los años 2020-2021 y de 61,5 % entre 2021-2022 (Gráfica 4). La variación entre el periodo 2020-2022 fue no significativa (valor $p 0,2673$). En las muestras extrapulmonares, el recuento fue de 119, 137 y 133 muestras por año, con aumentos de 15,1 % entre 2020-2021 y un descenso de 3,0 % entre 2021-2022. La variación entre 2020-2022 no fue significativa (valor $p 0,4649$) (Gráfico 5).

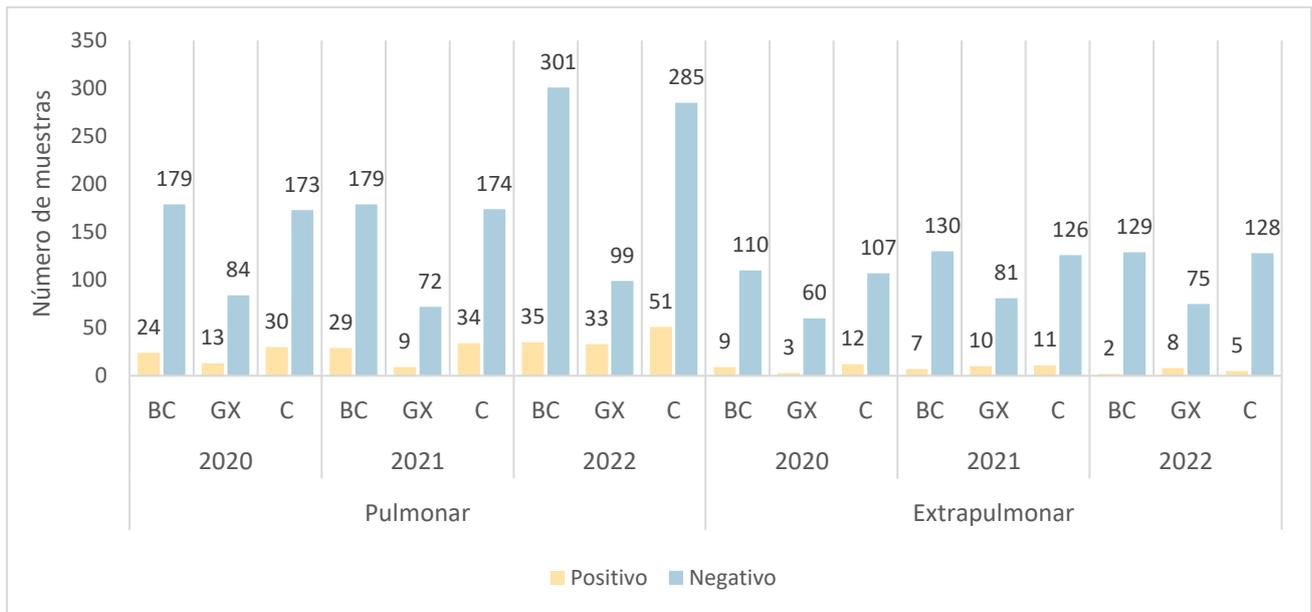


Gráfico 5: Número total de muestras discriminadas por técnica diagnóstica, positivo/negativo, año y tipo de muestra. Ref.: BC: Baciloscopia GX: GeneXpert C: Cultivo

En cuanto a los resultados por técnica diagnóstica y según la distribución anual, se destaca con respecto a la baciloscopia que predominó el resultado “Positivo +++” en las muestras pulmonares, durante los tres años, siendo su positividad más baja en las muestras extrapulmonares durante el año 2022, con un 1,5 %, como se observa en la tabla 1.

Respecto al GX, hubo un predominio de resultados positivos en las muestras pulmonares del año 2022, con un 25 % de muestras positivas, destacándose la categoría “positivo trazas” con un 22,4 % (17/76) del total de muestras (Tabla 1).

Con respecto al cultivo, se observó el descenso de porcentaje (3,8 %) de muestras positivas extrapulmonares en el año 2022 en relación a los 2 años previos. (Tabla 1).

Tabla 1: Distribución de resultados de técnicas diagnósticas según año de realización en muestras pulmonares y extrapulmonares

	2020		2021		2022		Total
	P	EP	P	EP	P	EP	
Baciloscopia¹							
Positivo	4	6	4	5	0	1	20
Positivo +	2	0	7	1	6	1	17
Positivo ++	5	1	7	0	15	0	28
Positivo +++	13	2	11	1	14	0	41
Negativo	179	110	179	130	301	129	1028
Positividad (%)	11,8	7,6	13,9	5,1	10,4	1,5	Global: 9,3
GeneXpert							
Positivo ²	12	2	0	1	0	0	15
Positivo trazas	1	0	1	2	9	4	17
Positivo muy bajo	0	0	4	0	9	0	13
Positivo bajo	0	0	4	5	10	3	22
Positivo medio	0	1	0	2	2	1	6
Positivo alto	0	0	0	0	3	0	3
Negativo	84	60	72	81	99	75	471
Positividad (%)	13,4	4,8	11,1	11	25	9,6	Global: 13,9
Cultivo							
Positivo	30	12	34	11	51	5	143
Negativo	173	107	174	126	285	128	993
Positividad (%)	14,8	10,1	16,3	8	15,2	3,8	Global: 12,6

Referencia: P: Pulmonar EP: extrapulmonar ¹Referencia BAAR Anexo 2 ²Positivo sin cuantificar

Baciloscopia

En las muestras respiratorias, la baciloscopia de la expectoración, tuvo resultado “Positivo +++” en el 43 % (29/67) del total de los resultados positivos y en el acumulado de los 3 años la expectoración y LBA fueron positivos en un 14 % (67/485) y 9 % (21/243), respectivamente (Gráfico 6).

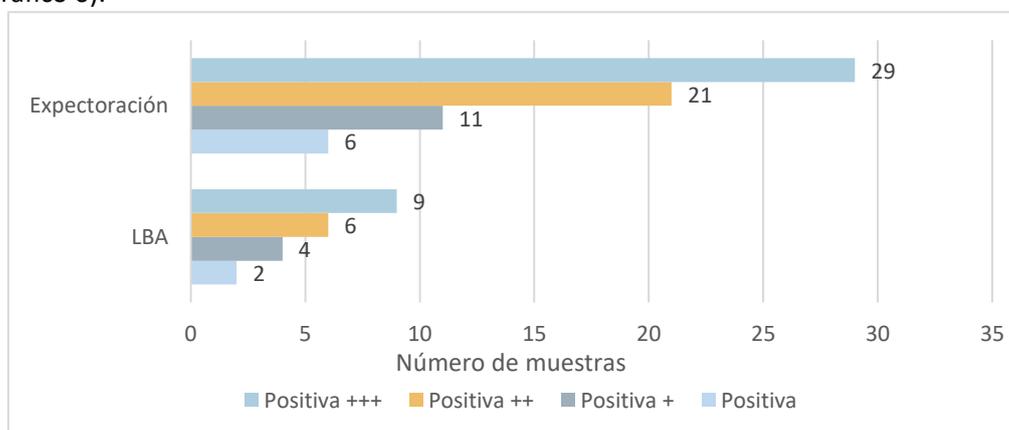


Gráfico 6: Distribución de resultados de baciloscopias positivas en expectoración y LBA.

En cuanto a la comparación de la baciloscopia con la técnica *Gold standard*, como se observa en la tabla 2, del total de muestras estudiadas, 1028 baciloscopias fueron negativas y 106 fueron positivas, resultando MTBC positivas por cultivo 47 de las 1028 baciloscopias negativas, mientras que de las muestras con baciloscopia positiva, se observó que en 10 casos el cultivo no desarrolló MTBC.

Tabla 2: Resultado baciloscopia y cultivo de MTBC acumulado a 3 años

	Cultivo desarrolla MTBC		Cultivo no desarrolla MTBC		Total
	P	EP	P	EP	
Baciloscopia positiva	83	13	5	5	106
Baciloscopia negativa	32	15	627	354	1028
Total	115	28	632	359	1134

Referencia: P: Pulmonar EP: Extrapulmonar

La sensibilidad global de de la baciloscopia fue de 67,13 % (IC 95 %: 59,07-74,3) y la especificidad fue de 98,99 % (IC 95 %: 98,15-99,45).

Entre las muestras pulmonares, la sensibilidad fue de 72,17 % (IC 95 %: 63,37-79,55) y la especificidad 99,21 % (IC 95 %: 98,16-99,66). Dentro de estas, la expectoración obtuvo una sensibilidad de 72,73 % (IC 95 %: 62,62-80,9) y especificidad de 99,24 % (IC 95 %: 97,8-99,74) y el LBA una sensibilidad de 76 % (IC 95 %: 56,57-88,5) y especificidad de 99,08 % (IC 95 %: 96,72-99,75). Los resultados del tipo de muestra "Biopsia pulmonar" no pudieron ser calculados por no contar con resultados positivos.

En las muestras extrapulmonares, la sensibilidad fue de 46,43 % (IC 95 %: 29,53-64,19) y la especificidad de 98,61 % (IC 95 %: 96,78-99,4).

GeneXpert MTB/RIF (GX)

En relación al GX, de las 547 muestras, 35 procedieron del HC y 512 de la CHLA-EP. En el HC se analizaron 17 muestras pulmonares y 18 extrapulmonares. Por su parte, en la CHLA-EP se analizaron 292 pulmonares y 220 extrapulmonares.

Del total de baciloscopias positivas a las cuales se les realizó GX, 24 tuvieron resultado positivo y 2 resultado negativo. En ambos casos negativos, las muestras fueron extrapulmonares, específicamente, orina, correspondiendo probablemente a MNT contaminantes, no pudiendo

ser confirmadas al no desarrollar en cultivo. Entre las 519 baciloscopias negativas, 51 obtuvieron un resultado positivo por GX.

Tabla 3: Resultado de baciloscopia y GeneXpert MTB/RIF Ultra acumulado a tres años

	GeneXpert MTB/RIF Ultra positivo		GeneXpert MTB/RIF Ultra negativo		Total
	P	EP	P	EP	
Baciloscopia positiva	14	10	0	2	26
Baciloscopia negativa	41	10	255	213	519
Total	55	20	255	215	545

Referencia: P: Pulmonar EP: Extrapulmonar

Del total de GX, 76 obtuvieron resultado positivo y 471 resultado negativo. Entre los GX positivos, se observó que en 36 el cultivo no desarrolló MTBC. Por su parte, de los GX negativos 4 desarrollaron MTBC en el cultivo. Señalar que a 2 GX se le realizó cultivo y no baciloscopia.

Tabla 4: Resultado de GeneXpert MTB/RIF Ultra y cultivo MTBC acumulado a tres años

	Cultivo desarrolla MTBC		Cultivo no desarrolla MTBC		Total
	P	EP	P	EP	
GeneXpert MTB/RIF Ultra positivo	24	16	31	5	76
GeneXpert MTB/RIF Ultra negativo	0	4	255	212	471
Total	24	20	286	217	547

Referencia: P: Pulmonar EP: Extrapulmonar

Por su parte, el GX obtuvo una sensibilidad global de 90,91 % (IC 95 %: 78,84-96,41) y una especificidad de 92,84 % (IC 95 %: 90,25-94,79).

Incidencia

La incidencia de TB en el HC para el año 2020 fue de 0,14 (36/254), en 2021 de 0,16 (45/276) y en 2022 0,17 (64/376), $p=0,64$.

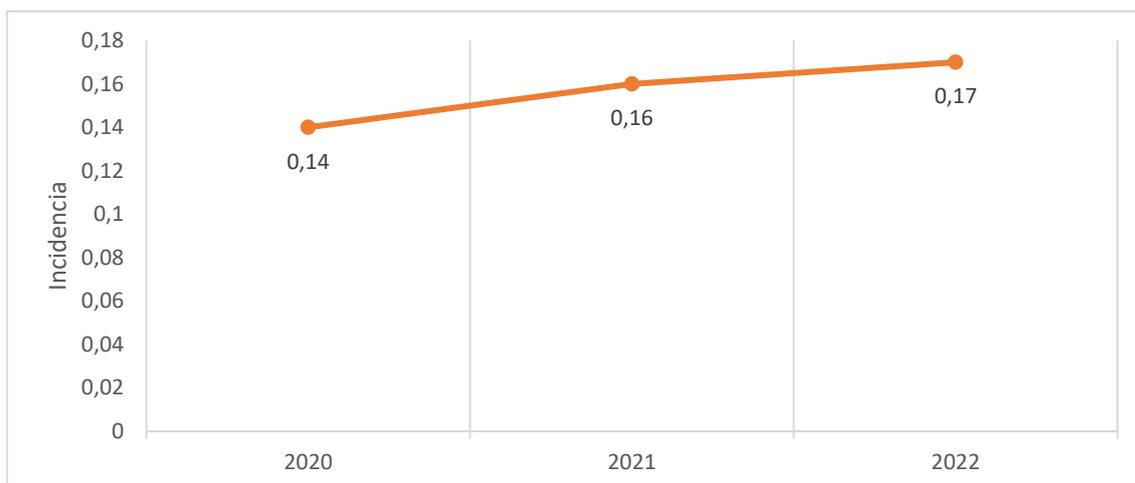


Gráfico 7: Variación de la incidencia de TB durante el periodo de estudio.

TB resistente a fármacos

Se obtuvieron sólo dos aislamientos de MTBC resistentes a rifampicina, identificados mediante técnicas moleculares, ambos a partir de muestras de LBA. No se detectaron casos con resistencia solo a isoniacida, ni TB-MDR.

Discusión

Con respecto a los datos demográficos, la tendencia de la enfermedad separada por sexo y grupo etario en el acumulado de los tres años de estudio, mostró resultados comparables a datos nacionales según los Informes Epidemiológicos de TB 2020, 2021 y 2022 de CHLA-EP (3,9,24).

De acuerdo a nuestro objetivo principal, los resultados mostraron que la baciloscopia tuvo un rendimiento diagnóstico acorde a lo esperado, con una sensibilidad por encima de los valores de referencia nacional, 60%, y una especificidad equiparable a los valores descritos en la Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis del año 2016, cercana al 100% (8).

En relación al informe semicuantitativo de la baciloscopia, nuestros resultados muestran un predominio de “Positivo +++” en muestras pulmonares. Estos resultados concuerdan con los datos nacionales, que muestran un aumento progresivo de “Positivo ++” y “Positivo +++” en 2019-2021. Esta situación, que se da a nivel nacional, tiene una causa multifactorial, incluyendo el “efecto COVID 19” (8,12–15,25). En este punto es importante remarcar que, a pesar de los esfuerzos implementados para un diagnóstico precoz, se sigue llegando tarde al diagnóstico de TB, ya que el predominio de “Positivo +++” es el reflejo de enfermedad avanzada, la demora en los tiempos diagnósticos y la alta transmisibilidad de la TB pulmonar en nuestra población de estudio.

En cuanto al tipo de muestra, la baciloscopia tuvo un excelente rendimiento en las muestras pulmonares en comparación con las extrapulmonares. Dentro de las muestras pulmonares, se destaca el mayor rendimiento diagnóstico del LBA en comparación con la expectoración, debido probablemente a que se requiere realizar una técnica invasiva, haciéndose en pacientes seleccionados y, por lo tanto, puede ser más representativa del sitio de infección. Los resultados discordantes entre baciloscopia y cultivo pueden ser debidos a el límite de sensibilidad de la técnica, la visualización de BAAR no viables, que posteriormente no desarrollan en cultivo o, para el caso de GX, que los bacilos correspondan a MNT.

Con respecto al GX, su sensibilidad concordante con valores nacionales de 88 % en la CHLA-EP y de 95-100 % de trabajos previos nacionales (8,10,23). La especificidad logro ser equiparable al 96 % referido por la CHLA-EP y a los 95-96 % de investigaciones de años anteriores (8,10,23). Vale aclarar que los cálculos se basaron en los resultados de los testeos realizados tanto en el LNR como en el HC, ya que los GX realizados en el HC fueron escasos debido a los motivos mencionados previamente. También, aclarar que la categoría “Positivo” corresponde a resultados previos a la implementación de la técnica GeneXpert MTB/RIF Ultra en el año 2021 por parte del LNR, la cual no permitía cuantificación del material genético.

Se destaca en el año 2022, un 17,3 % de muestras positivas por GX, dado por el aumento de resultados “Positivo bajo” y “Positivos trazas” correspondientes a ese año, en comparación a los anteriores. Evaluando caso a caso, se vio que en todos ellos los cultivos fueron negativos para MTBC, correspondiendo a pacientes con diagnóstico previo de TB y con tratamiento antituberculoso, lo que podría sugerir la presencia de material genético remanente de una TB previa. Es importante remarcar que del total de las muestras, 1136, solo a 547 (48 %) se le realizó GX, aún ante la recomendación de la OMS de agregarlo al proceso diagnóstico, dado que como se mencionó, por su alto costo en el HC este estudio se realiza de manera selectiva. Una vez más parece importante aumentar los esfuerzos en inversión para que un mayor número de pacientes acceda al GX en el HC (26).

En relación a la distribución de tipos de muestras, el predominio de las muestras pulmonares en comparación a las extrapulmonares concuerda con la frecuencia en la que se presenta la forma pulmonar de la enfermedad sobre las variedades diseminadas. A su vez, la superioridad de las muestras de expectoración se podría explicar por la facilidad, rapidez y accesibilidad en la recolección de las mismas, destacando que es un método poco invasivo para el paciente. El bajo número de muestras de orina y materia fecal, probablemente esté dado a su baja incidencia y a

que, en estos tipos de muestras la sensibilidad de la técnica tiende a ser menor por ser formas paucibacilares de la enfermedad (5,7,17).

Se observó una leve variación en el número de testeos entre los años 2020 y 2021 que pueden ser atribuibles al auge de la infección por SARS CoV-2, escenario que fue revertido con el fin de la pandemia en el año 2022, donde se alcanzaron cifras máximas de testeo para el período en estudio. Esta tendencia concuerda con la evidencia a nivel internacional y nacional acerca del impacto de la pandemia por COVID-19 en el testeo y diagnóstico de la TB (9,12–15).

Con los datos de este trabajo, futuras líneas de investigación que incluyan los datos de los años prepandemia podrían analizar con mayor fiabilidad el impacto que ha tenido la pandemia sobre el diagnóstico de TB.

Los valores de incidencia acumulada muestran un aumento no significativo entre los años 2020-2022 (valor $p > 0,05$), con un incremento algo más pronunciado entre los años 2020-2021. Cifras explicadas presuntivamente por la pandemia por SARS CoV-2, si bien otros factores pueden estar implicados. Estudios adicionales, que incluyan el total de la población asistida en el hospital, serían necesarios para analizar a fondo el comportamiento de este fenómeno.

En relación a la TB resistente a fármacos en nuestra población de estudio, fue casi despreciable, ya que se obtuvieron tan solo 2 casos resistentes a rifampicina en la totalidad de muestras evaluadas. Sin embargo, debemos aclarar que a un gran número de baciloscopias positivas, no se le realizó estudio de sensibilidad genotípica ni fenotípica, correspondiendo esto a un sesgo. Otra consideración es que se estudió solo muestras diagnósticas, siendo menos frecuente el hallazgo de resistencia primaria en estos pacientes, en comparación a pacientes con múltiples diagnósticos y fallos terapéuticos, los cuales pueden desarrollar resistencia secundaria al tratamiento antituberculoso.

Como limitante de esta investigación, no se contó con el número total de usuarios del HC impidiendo el cálculo de la tasa de incidencia para cada año, medida en la cual se expresan los datos nacionales.

Conclusiones:

La TB sigue siendo una de las principales infecciones respiratorias que afectan a todos los individuos, tanto a nivel nacional como internacional, con una incidencia creciente en toda la población. Sin embargo, en este estudio no se constató un aumento significativo de la incidencia de la TB en la población usuaria del HC en el período de estudio.

La baciloscopia sigue siendo un método vigente y con buen rendimiento para el diagnóstico de TB, dado su bajo costo y rapidez, con una sensibilidad y especificidad que complementada con el GX aumenta el rendimiento diagnóstico, aproximándose al *gold standard*.

El rendimiento diagnóstico del GX, mostró buenos resultados de sensibilidad y especificidad, con la desventaja de que algunos de sus resultados positivos podrían ser atribuibles a material genético de una infección por TB previa, por lo que la correlación clínica con los resultados de laboratorio es imprescindible.

No se detectaron casos de TB-MDR en este estudio, si bien es importante realizar estudios de sensibilidad antimicrobiana a todas las muestras positivas para MTBC para mantener la vigilancia epidemiológica y estar atentos a la posible emergencia de resistencias.

A pesar de que hubo un aumento sostenido en el número de GX solicitados, consideramos que es necesario lograr que el laboratorio realice aún más GX como primer método diagnóstico, de modo de mejorar la sensibilidad y disminuir los tiempos de respuesta. Para esto es necesario que los gobiernos y servicios de salud tomen acciones, inviertan y capaciten al personal sanitario para lograr una detección precoz de la enfermedad, disminuyendo la transmisión y morbilidad.

Creemos que esta investigación demuestra la importancia que sigue teniendo en el HC la baciloscopia como una técnica diagnóstica fundamental para el diagnóstico oportuno, efectivo y rápido de la TB, que junto al GX, siempre que esté disponible, logran una sinergia elevando el rendimiento diagnóstico de TB.

Referencias bibliográficas:

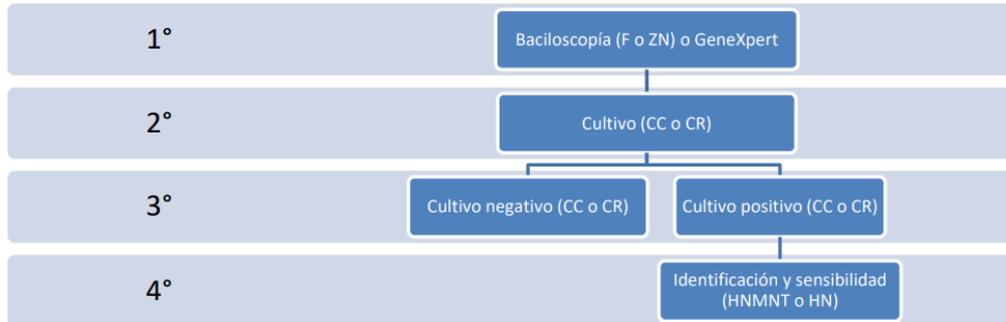
1. Tuberculosis - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado el 28 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>
2. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas- Informe regional 2021 [Internet]. Washington, DC: OPS; 2022 [citado el 12 de mayo de 2023]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57084/9789275326497_spa.pdf?sequence=11&isAllowed=y
3. Día de la Tuberculosis 2023 - CHLAEP [Internet]. [citado el 28 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/programa-nacional-de-control-de-tuberculosis/dia-de-la-tuberculosis-2023/>
4. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología Médica. 7ma ed. Barcelona, España: Elsevier; 2014. 235–246 p.
5. Mukherjee S, Perveen S, Negi A, Sharma R. Evolution of tuberculosis diagnostics: From molecular strategies to nanodiagnosics. *Tuberculosis*. mayo de 2023;140:102340.
6. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis en Situaciones Especiales [Internet]. Ministerio de Salud Pública; 2017 [citado el 11 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2018/08/guia-nacional-tuberculosis2017digitales.pdf>
7. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 18a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2016. 2144–2157 p.
8. CHLA-EP, FMed - Udelar, MSP. Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis [Internet]. 2016 [citado el 12 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2022/08/12.Guia-Tuberculosis-1.pdf>
9. Contrera DM. Informe Nacional de Situación de la tuberculosis en Uruguay 2020. Uruguay: CHLA-EP; 2021.
10. Outeda M, Marchissio E, Gadea P, Labadie I, Bica A, Seija V. Predictores de tuberculosis pulmonar y experiencia con su diagnóstico molecular rápido. *Rev MEDICA Urug* [Internet]. el 1 de febrero de 2021 [citado el 28 de mayo de 2023];37(1). Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/679>
11. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. [citado el 29 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
12. Jeong Y, Min J. Impact of COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Preventive Services and Their Post-Pandemic Recovery Strategies: A Rapid Review of Literature. *J Korean Med Sci*. 2023;38(5):e43.
13. Cioboata R, Biciusca V, Olteanu M, Vasile CM. COVID-19 and Tuberculosis: Unveiling the Dual Threat and Shared Solutions Perspective. *J Clin Med*. el 19 de julio de 2023;12(14):4784.
14. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JW, Denholm J, Tadolini M, Alyaquobi F, et al. Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study. *Eur Respir J*. noviembre de 2021;58(5):2101786.
15. Cilloni L, Fu H, Vesga JF, Dowdy D, Pretorius C, Ahmedov S, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis. *EClinicalMedicine*. noviembre de 2020;28:100603.

16. CHLA-EP. Exámenes de laboratorios que se realizan en el LNR [Internet]. [citado el 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2022/08/08.Examenes-de-laboratorio-1.pdf>
17. Organismo Andino de Salud. Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis. Parte 1: Manual de actualización de la Baciloscopia; 2018. 2018;1.
18. Díaz P. J, García C. P, De La Barra D. R, Gasep C. J, Levican A. J, Quiroga G. T. Utilidad de la citocentrifugación en el diagnóstico bacteriológico microscópico de fluidos corporales. *Rev Chil Infectol.* 2002;19(3):167–73.
19. Contrera M, Gutierrez C, Amaya G. Diagnóstico de Tuberculosis utilizando las nuevas técnicas moleculares rápidas en Uruguay [Internet]. CHLA-EP; 2021. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2021/02/Xpert-Ultra-CHLAEP-2021.pdf>
20. Scapaticcio A, Arias F, Figueroa J. Guía Técnica para cultivo de micobacterias en medio líquido. 2018;
21. Organización Mundial de la Salud. Manual de bioseguridad en el laboratorio de tuberculosis [Internet]. Tuberculosis laboratory biosafety manual. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2013 [citado el 28 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/92661>
22. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Consensus Document on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis. *Arch Bronconeumol Engl Ed.* mayo de 2010;46(5):255–74.
23. Boggio A, Dorrego V, De León, Lady, Di Lorenzo D, García C, García J. Utilidad del GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. [Hospital Maciel - Instituto del Tórax - Mvd UY]: UdelaR; 2022.
24. Contrera M, Amaya G, Gutierrez C. Tuberculosis en Uruguay - 2022. 2023.
25. Contrera DM. Informe nacional de la situación de la tuberculosis en Uruguay en 2021 [Internet]. Montevideo, Uruguay: CHLA-EP; 2022. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2022/06/Informe-Nacional-de-la-TB-2021-CHLAEP.pdf>
26. Tuberculosis [Internet]. [citado el 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

Anexos

Anexo 1: Algoritmo diagnóstico Laboratorio Nacional de Referencia, CHLA-EP.

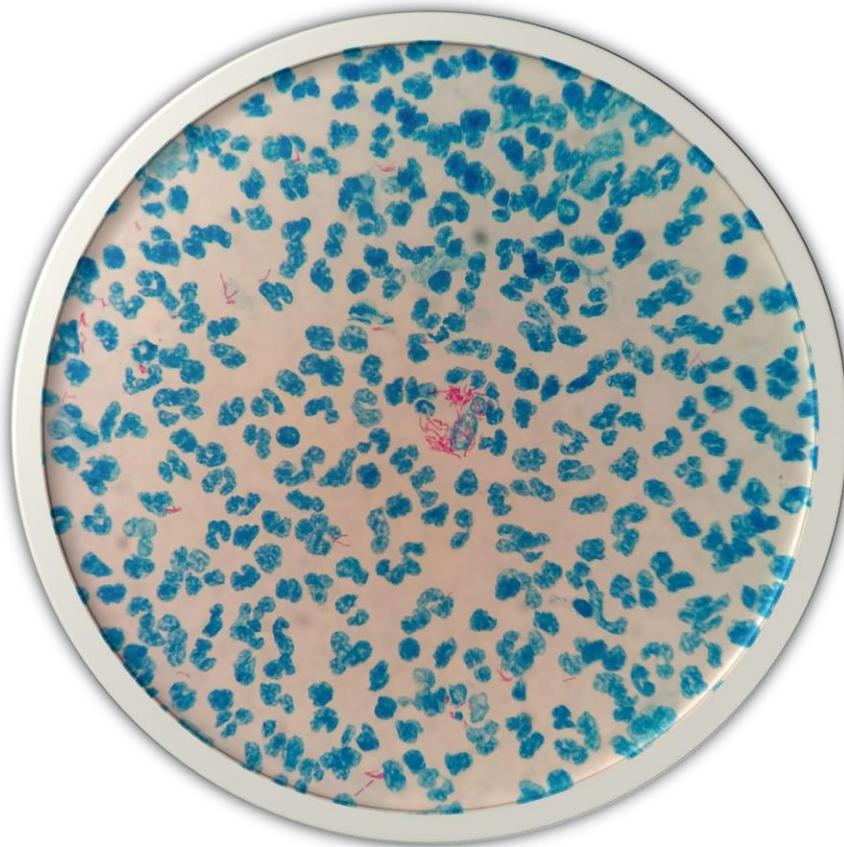
Protocolo: Pasos a seguir con la muestra en el LNR



ANEXO 1. ABREVIACIONES

- LNR: Laboratorio Nacional de Referencia
- MTBC: *Mycobacterium tuberculosis complex*, nombre del microorganismo causante de la tuberculosis en humanos.
- TB: Tuberculosis
- MNT: Micobacterias no tuberculosas
- BAAR: bacilos ácido alcohol resistentes.

Anexo 2: Imagen de baciloscopia donde se aprecian los BAAR con las características mencionadas.



Anexo 3: Tabla extraída de “Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis 2016” - CHLA-EP; página 32-

Negativo	No BAAR/100 campos
Positivo	1 a 9 BAAR/100 campos (informar en número exacto)
+	10 a 99 BAAR/100 campos
++	1 a 10 BAAR/campo
+++	10 BAAR/campo