



**Universidad  
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA ACADEMICO PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA  
MEDICA EN LABORATORIO CLINICO Y ANATOMÍA  
PATOLÓGICA**

**“RENDIMIENTO DE LA PRUEBA GENEXPERT MTB/RIF EN EL  
DIAGNÓSTICO DEL *Mycobacterium tuberculosis* EN MUESTRAS  
RESPIRATORIAS Y NO RESPIRATORIAS DEL HOSPITAL  
NACIONAL HIPOLITO UNANUE LIMA-PERÚ 2020”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADA EN  
TECNOLOGÍA MEDICA EN LABORATORIO CLINICO Y  
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**Presentado por:**

**BACHILLER: TAPE TUÑOQUE, GERALDINE MARÍA**

**Asesor de Tesis:**

**Dr. A. MARTÍN CABELLO VÍLCHEZ**

**LIMA – PERÚ**

**2022**

**RENDIMIENTO DE LA PRUEBA GENEXPERT MTB/RIF  
EN EL DIAGNÓSTICO DEL *Mycobacterium tuberculosis*  
EN MUESTRAS RESPIRATORIAS Y NO  
RESPIRATORIAS DEL HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO  
UNANUE LIMA-PERÚ 2020”.**

Autor: Bach. TAIPE TUÑOQUE, GERALDINE MARÍA

Asesor de Tesis: Dr. A. Martín Cabello Vílchez

### **Dedico este trabajo:**

Principalmente al creador de todas las cosas por haberme dado la fortaleza de seguir pese a todas las dificultades, con mucha humildad dedico mi trabajo a Dios.

A mí adorada madre así mismo a mi abuela ambas son mi ejemplo de perseverancia en la vida que siempre me incentivaron a seguir adelante y me apoyan incondicionalmente.

A mí querido tío y mi adorada prima que son indispensables en mi vida y estuvieron en todo momento para mí, brindándome su apoyo incondicional que fue elemental para poder culminar mi carrera.

**Agradezco a:**

A Dios por guiarme en cada paso que doy y sobre todo por ser mi fortaleza, por permitirme cumplir mí meta más anhelada.

Un agradecimiento especial a la jefa de servicio, Dra. Vilma Acurio por proporcionarme las facilidades en la recolección de la información para el estudio.

Por otro lado, expreso mi gratitud a todas aquellas personas que me apoyaron compartiendo sus conocimientos y experiencias haciendo posible concluir la tesis.

**Asesor de Tesis**

Dr. A. Martín Cabello-Vílchez

**Jurados**

Dr.

## INDICE

<b>CAPITULO I: EL PROBLEMA.....</b>	<b>13</b>
1.1. Planteamiento del problema.....	13
1.2. Formulación del problema.....	15
1.2.1. Problema general.....	15
1.2.2. Problemas específicos.....	15
1.3. Objetivos de la investigación.....	16
1.3.1. Objetivo general.....	16
1.3.2. Objetivos específicos.....	16
1.4. Justificación de la investigación.....	17
1.4.1. Teórica.....	16
1.4.2. Metodológica.....	17
1.4.3. Práctica.....	17
1.5. Delimitaciones de la investigación.....	19
<b>CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>19</b>
2.1. Antecedentes.....	19
2.2. Bases teóricas.....	25
2.3. Formulación de hipótesis.....	35
2.3.1. Hipótesis.....	35
<b>CAPITULO III: METODOLOGÍA.....</b>	<b>36</b>
3.1. Método de investigación.....	36
3.2. Enfoque investigativo.....	36
3.3. Tipo de investigación.....	36
3.4. Diseño de la investigación.....	36
3.5. Población, muestra y muestreo.....	38
3.6. Variables y operacionalización.....	38
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	39
3.7.1. Técnica.....	39
3.7.2. Descripción de instrumento.....	39
3.8. Procesamiento y análisis de datos.....	40
3.9. Aspectos éticos.....	42
<b>CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>43</b>
4.1. Resultados.....	44
4.2. Discusión.....	49
<b>CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>53</b>
5.1. Conclusiones.....	53
5.2. Recomendaciones.....	54
<b>REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.....</b>	<b>55</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Método de Cultivo .....	32
Figura 2.- Recomendación para el uso del Genexpert.....	34
Figura 3.- Interpretación de los resultados .....	34
Figura 4.- Valoración del Coeficiente <i>Kappa</i> .....	42

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Escala: Confiabilidad del instrumento de medición.....	43
Tabla 2.- Análisis de confiabilidad.....	43
Tabla 3.- Edades de los pacientes atendidos en el CENEX- HNHU.....	44
Tabla 4.- Volumen de muestra de los pacientes atendidos en el CENEX-HNHU. .....	44
Tabla 5.- Tipos de muestras procesadas en el CENEX-HNHU.....	45
Tabla 6.- Resultados de la baciloscopia de las muestras procesadas en el CENEX-HNHU. ....	46
Tabla 7.- Comparación de resultados entre las dos pruebas diagnósticas, CENEX-HNHU. ....	47
Tabla 8.- Características de la prueba del GENEXPERT para la detección de Mycobacterium tuberculosis.....	47
Tabla 9.- Valor de <i>Kappa</i> entre el cultivo sólido y el GENEXPERT, CENEX- HNHU.....	48

## INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.- Distribución del género de los pacientes atendidos en el CENEX-HNHU. ....	45
Gráfico 2.- Resultados de cultivo y Genexpert de las muestras procesadas en el CENEX-HNHU. ....	46

## Resumen

**Introducción:** La tuberculosis sigue siendo una afección que engloba una trascendental causa de morbimortalidad. Considerando que el Hospital Nacional Hipólito Unanue es un complejo hospitalario de referencia para esta patología debido a que contiene zonas de alta densidad poblacional en donde se requiere un diagnóstico rápido y oportuno entre las cuales la prueba Genexpert MTB/RIF destaca por sus cualidades.

**Materiales y Métodos:** El presente estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo y de corte transversal con un diseño no experimental de enfoque cualitativo en muestras respiratorias y no respiratorias procesadas en el año 2020 en el servicio de Laboratorio Cenex del HNHU. Se evaluó el rendimiento de la prueba Genexpert MTB/RIF comparando el cultivo sólido como Gold standard.

**Resultados:** Se incluyeron 596 muestras en donde el rendimiento de la prueba Genexpert MTB/RIF fue de 13.6% mostrando positividad para el *Mycobacterium tuberculosis*, mientras tanto la prueba de cultivo sólido fue de 11.6% mostrando crecimiento bacteriano. La prueba Genexpert MTB/RIF tuvo una sensibilidad de 95.65%, una especificidad de 97.15% y un índice Youden de 0.93. La concordancia entre los resultados de la prueba Genexpert MTB/RIF frente a su Gold standard es de  $kappa\ k=0.862$  considerada como muy buena concordancia según la valoración del coeficiente  $kappa$ .

**Conclusión:** Se demostró que la prueba Genexpert MTB/RIF tuvo buen rendimiento con respecto a su Gold standard en el diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

**Palabras claves:** *Mycobacterium tuberculosis*, Genexpert MTB/RIF.

## Summary

**Introduction:** Tuberculosis continues to be a condition that encompasses a transcendental cause of morbidity and mortality. Considering that the Hipólito Unanue National Hospital is a reference hospital complex for this pathology due to the fact that it contains areas of high population density where a rapid and timely diagnosis is required, among which the Genexpert MTB/RIF test stands out for its qualities.

**Materials and Methods:** The present study is descriptive, retrospective and cross-sectional with a non-experimental design with a qualitative approach in respiratory and non-respiratory samples processed in 2020 in the Cenex Laboratory service of the HNHU. The performance of the Genexpert MTB/RIF test was evaluated by comparing solid culture as the Gold standard.

**Results:** 596 samples were included where the performance of the Genexpert MTB/RIF test was 13.6% showing positivity for *Mycobacterium tuberculosis*, while the solid culture test was 11.6% showing bacterial growth. The Genexpert MTB/RIF test had a sensitivity of 95.65%, a specificity of 97.15%, and a Youden index of 0.93. The concordance between the results of the Genexpert MTB/RIF test compared to its Gold standard is  $kappa\ k=0.862$ , considered as very good concordance according to the assessment of the  $kappa$  coefficient.

**Conclusion:** It was shown that the Genexpert MTB/RIF test had good performance with respect to its Gold standard in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and non-respiratory samples from the Hipólito Unanue National Hospital.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, Genexpert MTB/RIF.

## CAPITULO I: EL PROBLEMA

### 1.1. Planteamiento del problema

La tuberculosis es un padecimiento transmisible que a nivel mundial abarca una importante causa de morbimortalidad considerando la decimotercera causa de muerte y la enfermedad más letal por detrás de la COVID-19, VIH/SIDA. La OMS señala que en el 2020 enfermaron de tuberculosis 9,9 millones de personas en todo el mundo (5,5 millones de hombres, 3,3 millones de mujeres, 1,1 millones de niños). La repercusión de la tuberculosis en el 2020 produjo un mayor número de nuevos casos de tuberculosis en la Región de Asia Sudoriental en donde se registró un 43% de nuevos casos seguida de la región de África con el 25% y la Región del Pacífico Occidental con el 18% de nuevos casos. En el 2018 se estimaron que 10 millones de personas enfermaron de tuberculosis con un estimado de 1.5 millones de muertes y de ellas 251.000 tenían VIH<sup>1, 3</sup>.

A nivel nacional el Perú anualmente notifica 27 mil casos nuevos de enfermedad activa y 17 mil casos de tuberculosis pulmonar con frotis positivos colocándonos en uno de los países con mayor cantidad de casos en América. El Perú registra el 14% de casos de tuberculosis en la Región de las Américas, ubicándose en el segundo lugar, luego de Brasil y el 31% de los casos estimados de TB multidrogorresistente (TB-MDR) y TB extremadamente resistente (TB-XDR) colocándolo en el primer lugar de la región. A nivel regional Lima Metropolitana presenta el 60% de los casos en el país y el 70% de los casos de TB-MDR y TB-XDR<sup>2</sup>.

A nivel local el distrito más hacinado de Lima-Este es el Agustino donde se encuentra el Hospital Nacional Hipólito Unanue cuya área de influencia directa está limitada a la jurisdicción de la Dirección de Redes Integradas de Salud Lima-Este (DIRIS LE), comprendiendo los distritos de Ate, Chaclacayo, El Agustino, La Molina, San Juan de Lurigancho y Santa Anita zonas de alta densidad poblacional y desarrollo habitacional demandante que supera los dos millones y medio de habitantes. Datos estadísticos nos muestran las diez primeras causas de morbilidad en consulta externa atendidos en el HNHU durante el año 2018, el predominio de consultas es la enfermedad del virus de la inmunodeficiencia

humana adquirida (VIH) con 9% (22586 casos), en segundo y tercer lugar enfermedades crónicas (Diabetes, Hipertensión) con el 4 y 3% (9658 y 7494 casos) y en cuarto lugar la tuberculosis respiratoria no confirmada bacteriológicamente con un 3% (6942 casos). Con respecto a las diez primeras causas de mortalidad en el año 2018 la tuberculosis pulmonar sigue ocupando la tercera causa con un 6% el cual es relativo a la atención en hospitalización y emergencia donde ocupan las primeras causas de muerte registradas<sup>4</sup>.

Para determinar el diagnóstico de la tuberculosis se emplean diferentes parámetros que se basan en evidencias epidemiológicas, clínicas, radiológicas, inmunológicas y microbiológicas sin embargo existen cifras estipuladas por la situación epidemiológica en donde la baciloscopia detecta entre el 70-80% y el cultivo entre un 20-30%<sup>5</sup>.

El cultivo actualmente es el "Gold standard" en todas sus formas sin embargo tiene limitaciones en el crecimiento del *Mycobacterium tuberculosis* es muy lento por otro lado tenemos a la baciloscopia que es una técnica de bajo costo y rápida obtención en los resultados pero con una baja sensibilidad. Tomando en cuenta estos antecedentes, las técnicas de detección rápida y de resistencia a rifampicina o isoniazida serian de gran utilidad considerando que el diagnóstico temprano tiene un gran impacto en el manejo, pronóstico y evolución de la enfermedad, los avances en el campo de biología molecular proveen una herramienta útil para un diagnóstico oportuno de la enfermedad<sup>6</sup>.

Es importante mencionar que el hospital viene trabajando con una serie de pruebas entre ellas es el cultivo Ogawa-Kudoh que complementa el diagnóstico, es un proceso tardío por el lento crecimiento del bacilo (30 a 60 días), utiliza nutrientes básicos como la glicerina, asparagina, albumina y huevos que contienen altos contenidos de proteínas y lípidos<sup>4, 7</sup>. Otro método implementado es el sistema BACTEC-MGIT 960 que utiliza el medio MGIT detectando el consumo de O<sub>2</sub> mediante unos sensores fluorométricos, es un sistema de gran capacidad diseñado para laboratorios con grandes volúmenes de muestras la cual tiene una mayor tasa de recuperación bacteriana<sup>8</sup>.

La OMS en el 2010 recomendó el uso del método molecular Genexpert MTB/RIF que automatiza e integra la extracción, amplificación de ácidos nucleicos y

detección de las secuencias diana de ADN utilizando PCR en tiempo real, este método automatizado basado en cartuchos detecta directamente en el esputo al complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la rifampicina<sup>5</sup>.

Debido que el Perú es un país endémico y la tasa de tuberculosis es muy alta y a pesar de la grave crisis que existe sobre la resistencia microbiana existen métodos que no son altamente eficientes y demora en diagnosticar a los pacientes por lo tanto lo que se pretende demostrar con la presente investigación es verificar si el Genexpert tiene un alto rendimiento en muestras respiratorias y no respiratorias con esto podemos determinar si son eficientes las pruebas de Genexpert para el diagnóstico de tuberculosis.

## **1.2. Formulación del problema**

### **1.2.1. Problema general**

¿Cuál es el rendimiento de la prueba Genexpert MTB/RIF en el Diagnóstico del *Mycobacterium tuberculosis* en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú 2020?

### **1.2.2. Problemas específicos**

- ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú 2020?
- ¿Cuáles son los valores predictivos de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú 2020?
- ¿Cuál es la razón de verosimilitud en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú 2020?
- ¿Cuál es el índice *Kappa* de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú 2020?

### **1.3. Objetivos de la investigación**

#### **1.3.1. Objetivo general**

Determinar el rendimiento de la prueba Genexpert MTB/RIF en el diagnóstico del *Mycobacterium tuberculosis* en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú, 2020.

#### **1.3.2. Objetivos específicos**

- Determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias.
- Determinar los valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias.
- Determinar la razón de verosimilitud positiva y negativa de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias.
- Determinar el índice *Kappa* de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias.

### **1.4. Justificación de la investigación**

#### **1.4.1. Teórica**

La alta tasa de tuberculosis en el Perú nos lleva a buscar si existen métodos más eficientes que detecten oportunamente la enfermedad para lograr mayor beneficio en el paciente. Esta prueba Genexpert servirá como ayuda para decidir si es necesario continuar con las precauciones de control en pacientes con alta sospecha de tuberculosis pulmonar. Por ser un método molecular que se basa en la extracción, amplificación y detección de las secuencias diana de ADN utilizando el PCR en tiempo real. La prueba aportara un diagnostico presuntivo y rápido para el personal de salud.

### **1.4.2. Metodológica**

La prueba Genexpert es de gran importancia por tres razones, la primera sería el impacto que tiene ante la sociedad constituye un gran avance para el diagnóstico oportuno en población con alto y bajo riesgo. La segunda, tiene gran impacto en la salud porque permite frenar la fuente de infección para otros miembros de la comunidad; y la tercera en la economía los precios están al alcance del sector de salud pública y entidades sin fines de lucro de países en desarrollo.

### **1.4.3. Práctica**

El presente estudio de investigación pretende demostrar si el Genexpert tiene un alto rendimiento en muestras respiratorias y no respiratorias permitiendo demostrar si verdaderamente son eficientes las pruebas de Genexpert para el diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis*. Es importante también mencionar dos razones: la primera sería los resultados obtenidos de la investigación influirán en la decisión de seleccionar la prueba de laboratorio adecuada para el diagnóstico temprano, la segunda aportar datos nacionales acerca de su rendimiento frente al cultivo favoreciendo las medidas de control en el sector de salud pública.

## **1.5. Delimitaciones de la investigación**

### **1.5.1. Temporal**

El desarrollo de la investigación se llevó a cabo en los meses de Enero a Diciembre del año 2020.

### **1.5.2. Espacial**

Esta investigación se desarrolló en el Hospital Nacional Hipólito Unanue (HNHU) en el área de Laboratorio Cenex (Centro de Excelencia para el Control de la Transmisión de Tuberculosis), distrito del Agustino.

### **1.5.3. Recurso**

Se recolectaron muestras respiratorias y no respiratorias que ingresaron al servicio en el periodo de Enero a Diciembre del año 2020.

## CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

#### **Antecedentes nacionales:**

Carrquiry, et al, (2013) en su investigación tuvo como objetivo principal “Determinar la sensibilidad y especificidad del Xpert MTB/RIF en pacientes VIH positivos con sospecha de TBC pulmonar comparando con el Gold standard (cultivo LJ), medio liquido MGIT y baciloscopía” se realizó el estudio desde abril 2010 hasta mayo 2011 en dos hospitales terciarios de Lima-Perú, en el estudio se incluyeron 131 pacientes de los cuales 45 (34,4%) tenían tuberculosis. La sensibilidad del MTB en pacientes con VIH fue 97,8%, la especificidad fue de 97,7%, el valor predictivo positivo fue de 95,7% y valor predictivo negativo fue 98,8%. El Xpert MTB/RIF detecto 13 de 14 casos de TB con baciloscopía negativa, superando la baciloscopía del frotis (97,8% vs 68,9%) y para la detección de resistencia a rifampicina la sensibilidad fue del 100% la especificidad de 91,0%, el valor predictivo positivo fue de 66,7 y el valor predictivo negativo del 100%. En conclusión los pacientes con VIH de alta sospecha de TB pulmonar, la prueba Xpert MTB/RIF obtuvo buen desempeño para el diagnóstico de TB y la microscopia de frotis superada<sup>9</sup>.

Metcalf, et al. (2018) en su investigación tuvieron como objetivo “Evaluar el rendimiento de las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) con el Genexpert MTB/RIF frente a las pruebas convencionales para el diagnóstico de meningitis tuberculosa” realizo su estudio durante 12 meses en donde el 81% recibió un diagnóstico clínico final de TB meníngea de los cuales el 63% fueron VIH positivos, el 22% tenía TB meníngea definida, la sensibilidad diagnostica fue del 23% para Genexpert y fue la misma para todos los resultados de cultivo combinados mientras que las otras pruebas de laboratorio tuvieron valores predictivos negativos deficientes (20-30%). Considerando solo los 8 pacientes con TB meníngea definida la sensibilidad diagnostica fue del 88% para Genexpert, 75% para cultivo LJ, 50% para cultivo Ogawa y 25% para la microscopia en conclusión la comparación con los métodos tradicionales del análisis basados en LCR en cultivos el Genexpert tuvo un rendimiento similar y

resultados más rápidos para la detección del *Mycobacterium tuberculosis* y pruebas de susceptibilidad a las drogas por lo tanto incluir el Genexpert tiene la capacidad de mejorar el diagnóstico de casos de tuberculosis meníngea<sup>10</sup>.

#### **Antecedentes internacionales:**

Barriga, et al. (2014) en su estudio tuvieron como objetivo “Demostrar la experiencia obtenida de un análisis comparativo con el Genexpert MTB/RIF con técnicas convencionales de tinción, cultivo, tipificación y sensibilidad antimicrobiana” donde evaluaron 693 pacientes con sospecha clínica de TB meníngea. 101 muestras fueron positivas por cultivo, 74 de los aislamientos correspondió al complejo *Mycobacterium tuberculosis*. El método más sensible fue MGIT (86,12%) seguido del Genexpert (73,2%) el tiempo promedio para la obtención de los resultados fueron 34 días para Löwenstein Jensen y 14 días para el medio MGIT y 2.5 horas para Genexpert. Concluyendo que el Genexpert MTB/RIF mostro ventajas sobre las otras técnicas utilizadas menor tiempo para la obtención de resultados positivos, sensibilidad y especificidad elevada, simplicidad de la técnica y la determinación de la resistencia a la rifampicina en casos de la TB meníngea es relevante detectar lo antes posible debido a que requiere un diagnóstico y tratamiento temprano debido a su elevada mortalidad y secuelas neurológicas<sup>11</sup>.

Vallejo, et al. (2015) en su estudio tuvo como objetivo “Evaluar el rendimiento del Genexpert para el diagnóstico de TB en muestras respiratorias y no respiratorias y determinar la precisión de la prueba” donde se analizaron 529 muestras, el 73% (384) de muestras fueron respiratorias y solo el 27% (145) no respiratorias, del total de las muestras 43 resultaron positivas para tuberculosis de ellas 33 eran respiratorio y 10 no respiratorio. Todos los pacientes que tenían baciloscopías positivas fueron confirmados por el Genexpert, de los 17 enfermos con baciloscopías negativas y cultivos positivos, 15 fueron detectados con Genexpert. De los 351 pacientes con cultivos negativos de la muestras respiratorias 17 resultaron positivos por el Genexpert, pero 8 estaban en tratamiento o habían tenido tuberculosis anteriormente. En muestras no respiratorias de 10 pacientes con cultivos positivos el Genexpert detecto los 10

demostrando también su alta sensibilidad. Concluimos que el Genexpert tiene una buena sensibilidad y una mejor especificidad para ambos objetivos<sup>12</sup>.

Kashif, et al. (2015) en su investigación tiene como objetivo “Determinar el valor diagnóstico del Genexpert MTB/TB para MTB en comparación con el frotis de Ziehl Neelsen y observar el valor diagnóstico adicional de la técnica en un entorno de atención terciaria”. En el estudio se incluyeron 403 pacientes de los cuales la positividad del frotis fue de 67,5%, la positividad del Genexpert para TB se mantuvo en 77,4% y la positividad del cultivo se mantuvo en 85,1% para TB. Demostrando que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y precisión de Genexpert fueron 90,1%, 98,3%, 62,6%, 91,3% son significativamente más altos en comparación con el frotis que fueron 77,7%, 91,4%, 40,8% y 79,7% respectivamente, los valores predictivos positivos fueron 99,7%, 98,2% para las dos técnicas no habiendo diferencia significativa. Concluimos que el valor diagnóstico del Genexpert es de modo relevantemente alto en comparación con la microscopia y es una herramienta útil en el diagnóstico temprano de tuberculosis<sup>13</sup>.

Román, (2016) en su estudio tiene por objetivo “Determinar la prevalencia de tuberculosis resistente a rifampicina y hallar la sensibilidad y especificidad del Genexpert MTB/RIF para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar”. Se identificaron 121 pacientes positivos para tuberculosis de los cuales 42 fueron mujeres, 79 hombres de ellos 8 pacientes tuvieron TB-MDR, la prueba de Genexpert MTB/RIF tuvo una sensibilidad y especificidad en relación a la baciloscopia de 75 y 89% respectivamente; en relación al aspirado bronquial y lavado, la sensibilidad fue de 100% y especificidad cercana al 90%. La prevalencia de tuberculosis resistente a rifampicina fue del 0,86% y la tuberculosis no resistente fue de 13%. Llegando a la conclusión que la técnica de Genexpert MTB/RIF es un método diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TB-MDR<sup>14</sup>.

Reechaipichitkul, et al. (2016) en su estudio tiene como objetivo “Evaluar el rendimiento del Genexpert MTB/RIF para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes con baciloscopia negativa en Tailandia”. Donde se estudiaron a 151 pacientes de estos 76 fueron diagnosticados con TB pulmonar

probable y 32 casos fueron confirmados con cultivo de esputo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* y los 44 casos probables fueron con hallazgos clínicos y radiográficos, se diagnosticaron 75 casos de no tener TB pulmonar. De los 32 pacientes con un cultivo de esputo positivo para MTB, 26 tuvieron una prueba de esputo Genexpert MTB/RIF positiva. En comparación con el cultivo el Genexpert MTB/RIF tuvo una sensibilidad del 83,9% y una especificidad de 92,1%, un valor predictivo positivo (VPP) de 81,3% y un valor predictivo negativo (VVN) de 93,3%. Concluyendo que la prueba Genexpert MTB/RIF tuvo una sensibilidad y especificidad adecuadas para el diagnóstico de TB pulmonar en pacientes con baciloscopía de esputo negativo<sup>15</sup>.

García, et al. (2017) en su investigación tuvo como objetivo “Determinar el rendimiento diagnóstico de la prueba Genexpert MTB/RIF para la detección de MTB en muestras extrapulmonares en comparación con el cultivo tradicional y un método molecular alternativo”. Se analizaron 50 muestras extra-pulmonares de las cuales 25 fueron positivas y 25 negativas para MTB en base a estándar de oro, las 25 muestras definidas positivas tuvieron un resultado positivo por Xpert MTB/RIF; de las 25 muestras definidas negativas 24 tuvieron un resultado negativo y una de ellas un resultado positivo. Obteniendo una concordancia global entre Xpert MTB/RIF y el estándar de oro de 98%. En conclusión el Xpert MTB/RIF fue capaz de detectar 12 casos de TBC extra-pulmonar con baciloscopía negativa y 3 casos con cultivo negativo. El método Xpert MTB/RIF ha demostrado tener una sensibilidad similar al q-RPC para detectar al MTB en muestras extra-pulmonares y permitiendo reducir el tiempo de diagnóstico<sup>16</sup>.

Borraz, et al. (2018) en su estudio tiene por objetivo “Evaluar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la baciloscopía y Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias de una población general y de pacientes con VIH-SIDA. Se incluyeron en el estudio 120 pacientes, la justificación de la realización de la prueba fue enfermedad aguda grave (63,3%), el factor de riesgo de mayor prevalencia fue el VIH-SIDA (45,5%). El mayor porcentaje correspondió a la forma respiratoria (62,5%), el total de las muestras (74,2%) fueron negativas respecto a BAAR en contraste con Genexpert y cultivo, que fueron positivos en 94 casos (78,3%). En conclusión los indicadores estables

evaluados en la prueba Genexpert mostraron que es una prueba útil, sobre todo en muestras extrapulmonares de pacientes con VHI-SIDA<sup>17</sup>.

Sanabria, (2018) en su investigación tiene por objetivo “Evaluar el desempeño de la prueba Xpert MTB/RIF en un Hospital Público de Bucaramanga en el primer año de su implementación” el estudio incluyó a 512 pacientes donde 15,6% fueron positivos para baciloscopía, 14,7% para cultivo y 20,9% para Xpert MTB/RIF, presentando mayor frecuencia en hombres menores de 45 años. La prueba Xpert MTB/RIF tuvo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 93,7% comparado con los resultados de baciloscopía, con respecto al cultivo tuvo una sensibilidad de 95,9% y una especificidad de 93,4%, concluimos que la prueba Xpert MTB/RIF presentó una buena sensibilidad, especificidad y está recomendada para mejorar los tiempos de respuesta dando resultados más rápidos que conducen al inicio del tratamiento oportuno para la mejoría del paciente<sup>18</sup>.

Placencio, et al. (2019) en su tema de investigación tiene por objetivo “Determinar la sensibilidad y especificidad que poseen la baciloscopía y el Genexpert para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar”. Este estudio se realizó en el Hospital de infectología de Guayaquil el periodo de duración fue de 4 años donde se pudo encontrar 937 casos confirmados de tuberculosis pulmonar por cultivo y 706 casos de TB pulmonar por baciloscopía en los 4 años obteniendo como sensibilidad la baciloscopía un 75%, se calculó en aquellos que presentaron baciloscopías negativas y Genexpert con presencia de *Mycobacterium tuberculosis* dando como resultado el 70% de sensibilidad. En conclusión podemos decir que la técnica Genexpert posee una sensibilidad mayor que la baciloscopía en el diagnóstico de TB pulmonar y debería ser considerado como prueba de inicio a todo paciente sintomático respiratorio en el que se sospecha de una primoinfección por *Mycobacterium tuberculosis*<sup>19</sup>.

Martínez, et al. (2019) en su estudio tiene por objetivo “Evaluar las repercusiones del método Xpert MTB/RIF en grupos vulnerables”. Se estudiaron 82 muestras pulmonares con indicación de Xpert de mayo a octubre del 2016, los resultados del ensayo molecular se compararon con el cultivo (detección de *Mycobacterium tuberculosis*) y método de las proporciones (susceptibilidad a rifampicina), los

grupos vulnerables donde más se diagnosticó casos de tuberculosis fueron los VIH positivos 9 seguido de los tratados 8, el Xpert detecto tuberculosis en 21 casos de los cuales 8 fueron baciloscopia negativa. Hubo una buena concordancia entre Xpert y los métodos de cultivo (mayor de 92%) y excelente coincidencia con el método de las proporciones, en conclusión el Xpert tuvo un efecto positivo en el manejo oportuno de los casos. Existió una excelente correlación entre Xpert MTB/RIF y el método de las proporciones demostrando la utilidad del sistema para la evaluación rápida de la resistencia a rifampicina como indicador de tuberculosis multidrogorresistente<sup>20</sup>.

Amaya, et al. (2020) en su reciente estudio tiene por objetivo “Evaluar el rendimiento del Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB en muestras respiratorias y no respiratorias en pacientes menores de 15 años”. Se analizaron 1670 muestras; 82% respiratorias y 17% no respiratorias; 32 muestras fueron positivas para *M. tuberculosis* en el cultivo. La sensibilidad del Xpert para todas las muestras fue de 80%; la especificidad de 99,5%; VPP 80%; VPN 99,5%, la baciloscopia tuvo de sensibilidad 44,4%, especificidad de 99,4%, el VPP de 70,6% y el VPN de 98,2%. En conclusión se intentó la confirmación bacteriológica en el 88% de los casos de TB, siendo positivos por alguna técnica bacteriológica casi el 50%, el 3% de los casos pulmonares y el 65% de los extrapulmonares. El Xpert MTB/RIF mostro un buen perfil de sensibilidad y especificidad en muestras respiratorias y no respiratorias, el principal aporte en relación con la baciloscopia es la mayor sensibilidad para el diagnóstico de TB en menores de 15 años<sup>21</sup>.

## **2.2. Bases teóricas**

### **Tuberculosis**

La tuberculosis es causada por una bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*) que tiene tendencia por los pulmones. Se trata de una afección curable que se puede prevenir. Las personas infectadas por el bacilo tuberculosis tienen un riesgo de enfermar a lo largo de su vida de un 5-15% y las personas inmunodeprimidas como VIH, desnutrición, diabetes y consumidores de tabaco corren un riesgo muy superior de enfermar. Entre los principales factores de riesgo conocidos de TB la infección por VIH es la más fuerte, el 12% de todos los casos nuevos de TB activa y el 25% de todas las muertes relacionadas con la TB ocurrieron en personas VIH positivas<sup>1, 22</sup>.

### **Características**

El *Mycobacterium tuberculosis* es un microorganismo que presenta una forma bacilar conocido como bacilo de Koch, es una bacteria aerobia estricta de multiplicación lenta y con capacidad de permanecer en estado latente, es sensible al calor y a la luz ultravioleta, su estructura le confiere por medio de los lípidos en su pared celular la resistencia al alcohol lo que requiere de una coloración especial<sup>23</sup>.

### **Antecedentes históricos**

La tuberculosis acompaña al hombre desde la más remota antigüedad. Se han registrado sus huellas en momias egipcias e incaicas en forma de caries vertebrales características del llamado Mal de Pott, es decir de tuberculosis en la columna se han encontrado bacilos en el frotis de absceso del psoas en un niño inca, tan momificado como el bacilo mismo que fueron confirmadas con modernas técnicas moleculares. La mayoría de médicos antiguos creía que la tuberculosis era hereditaria pero muchos historiadores demostraron que se trataba de una enfermedad infecciosa y contagiosa<sup>24</sup>.

## **Aspectos Epidemiológicos**

### **Epidemiología en el mundo**

La tuberculosis está presente en el mundo entero en el año 2018 la cifra más elevada de nuevos casos de tuberculosis se registró en la región de Asia Sudoriental (44% de los nuevos casos) seguida por la Región de África (24%) y el Pacífico Occidental (18%). Los casos nuevos de tuberculosis se registraron en 30 países con alta carga de la enfermedad. Dos tercios de los nuevos casos de TB en el mundo se produjeron en ocho países: India, China, Indonesia, Filipinas, Pakistán, Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica<sup>25</sup>.

Según estimaciones de la OMS la incidencia anual de la TB a nivel mundial está disminuyendo lentamente, alrededor de 1,5% desde el año de 2000; sin embargo el número absoluto de casos de TB se viene incrementando. Como una respuesta global a la epidemia de la TB la OMS ha elaborado la estrategia “Fin de la Tuberculosis” cuyas metas al 2035 son reducir en un 95% de muertes por TB, reducir la tasa de incidencia de TB en un 90%, lograr cero familias afectadas por costos catastróficos por TB<sup>26</sup>.

### **Epidemiología en Perú**

La Tuberculosis en el Perú ocupa el décimo quinto lugar de las causas de muerte y el vigésimo séptimo puesto de carga de enfermedad medida por años de vida. Afecta especialmente a los estratos sociales más pobres de las grandes ciudades del país. La OMS estima que en el Perú se produce un mayor número de casos de TB de los que son notificados en el año 2015, la OMS estimó que se produjeron 37 mil casos de TB con una tasa de incidencia de 119 casos por 10 mil habitantes y 2500 muertes por TB. La diferencia entre las estimaciones y lo notificado es constante y frecuente para los países en desarrollo<sup>26</sup>.

Durante los años 2011 a 2015 se han logrado importantes avances en el control de TB en el Perú, con una sostenida reducción de la incidencia de TB y con un mayor compromiso del Estado reflejadas en la ley 30287. Sin embargo queda pendiente y un desafiante reto para conseguir que en el año 2035 se declare al Perú como libre de TB, tasa de incidencia menor o igual a 10 casos de TB por cada 100 mil habitantes<sup>26</sup>.

## **Patogenia**

El contagio se produce por vía aerógena donde los pacientes con sospecha de tuberculosis al toser expulsan y generan aerosoles de pequeñas partículas en donde se encuentran atrapados uno o dos bacilos que al evaporarse queda el núcleo del bacilo que va permanecer en el medio ambiente y se va desplazar por las corrientes del aire pudiendo ser aspirado por otras personas. Las partículas menores de 1 a 5  $\mu\text{m}$  tienen la capacidad de llegar hasta los alveolos y desencadenar respuestas tisulares e inmunológicas conocida como la primoinfección tuberculosa. La mayoría de estos bacilos son destruidos y fagocitados, solo el 10% desarrollara la enfermedad<sup>27</sup>.

La consecuencia de estas respuestas es que se va producir un foco de alveolitis exudativa donde los macrófagos eliminan un gran número de Micobacterias y si la invasión no ha sido masiva no pasan de esa fase. Cuando la infección se propaga por las vías linfáticas intrapulmonares en esta fase es habitual que se produzca una diseminación bacilar por vía hematógica a los segmentos apicales pulmonares, riñones, hígado y huesos, las células epiteliales y gigantes de Langhans están altamente especializadas en la lucha contra las Micobacterias<sup>27</sup>.

## **Resistencia a los medicamentos**

La tuberculosis multirresistente sigue siendo una crisis de salud pública y una amenaza de seguridad sanitaria, la OMS estima que hubo 484,000 nuevos casos de resistencia a la Rifampicina de los cuales un 78% correspondió a tuberculosis multirresistente. El *M. tuberculosis* genera resistencia a los medicamentos a través de las mutaciones genéticas, los dos medicamentos principales para la resistencia a los fármacos son la modificación de la diana. Quienes hayan demostrado la resistencia deberán tomar medidas específicas para un manejo adecuado y estrategias para evitar la propagación<sup>1, 22, 28</sup>.

La resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea definida como resistencia a rifampicina e isoniacida se ha convertido en un serio problema de salud pública y es un gran obstáculo al control eficaz de la enfermedad<sup>28</sup>.

El *M. tuberculosis* presenta también mutaciones genéticas, una mutación por cada millón de bacilo dándole un mayor riesgo de resistencia lo que hace que

una misma población exista cepas resistentes a los medicamentos antituberculosos. Estudios recomiendan la prueba rápida de sensibilidad (PSD) a la isoniacida y rifampicina o solo a la rifampicina en lugar de las pruebas convencionales. Las pruebas moleculares pueden detectar rápidamente la resistencia de las cuales la OMS recomendó el uso de dos tecnologías: análisis de sonda lineal y Xpert MTB/RIF, mientras que las pruebas convencionales de cultivo nos proporcionan resultados de 2 meses<sup>29</sup>.

## **Características**

### **Isoniacida (H):**

Es un medicamento altamente bactericida y su mecanismo de acción es inhibir la síntesis de los ácidos micólicos necesarios para la estructura de la membrana. Actúa principalmente en las zonas extracelulares de multiplicación activa y ligeramente en intracelulares<sup>23</sup>.

### **Rifampicina (R):**

Es un bactericida q inhibe la acción del ARN polimerasa suprimiendo la formación de cadenas de ARN, actúa sobre todas las poblaciones bacilares y poblaciones en crecimiento intermitente este medicamento es considerado esterilizante y también un marcador de TB-MDR<sup>23</sup>.

## **Muestras**

La OMS público un listado de muestras recomendadas para realizar el ensayo esta prueba está recomendada para todas las muestras pulmonares incluyendo esputo inducido, contenidos gástricos y lavados bronquiales<sup>30</sup>.

Es necesario obtener una buena muestra para dar resultados confiables, que tengan las siguientes características:

- La que proviene del sitio de la lesión a investigar.
- Que tenga una cantidad suficiente.
- Que este en un envase adecuado y limpio.
- Que se encuentre bien identificada.
- Que sea adecuadamente conservada y transportada.

La muestra más examinada es la del esputo debido a la frecuencia de tuberculosis pulmonar, sin embargo se puede manifestar en otros órganos<sup>31</sup>.

- **Esputo é esputo inducido**

El envase más adecuado debe ser de boca ancha con una capacidad entre 30 a 50 ml para que pueda expectorar con facilidad el paciente con cierre hermético para evitar los derrames. La muestra de esputo debe ser recolectada desde la primera hora de la mañana siendo ideal la muestra que provenga desde el árbol bronquial de tipo mucopurulenta con una cantidad aproximada de 1-4 ml, mínimo 1 ml de esputo para la prueba Xpert MTB/RIF<sup>31</sup>.

- **Lavado bronquial**

La obtención de esta muestra es un procedimiento invasivo que esta solo reservada a los médicos especialistas donde utilizan un fibrobroncoscopio esterilizado y la toma de muestra debe ser en un ambiente ventilado y utilizando su Equipo de protección personal (EPP) adecuado. El método Genexpert MTB/RIF puede emplearse para diagnosticar TB en diversas muestras, la OMS recomendó para todas las muestras pulmonares incluidas el esputo inducido, contenidos gástricos y lavados bronquiales<sup>30, 31</sup>.

- **Aspirado gástrico**

En aquellos casos de niños, enfermos psiquiátricos o ancianos que no puedan expectorar se debe recurrir a la inducción del esputo o el lavado gástrico que deben ser efectuados por el personal experimentado. Las muestras deben ser llevadas inmediatamente al laboratorio en caso de no ser así deberán ser tratadas con Fosfato Trisódico al 10% para permitir la neutralización del pH del contenido gástrico<sup>32, 33</sup>.

- **Aspirado traqueal**

Este tipo de muestra está indicado en aquellos pacientes con imposibilidad de expectorar como en pacientes entubados y ventilados mecánicamente, mediante la succión las secreciones del tracto respiratorio superior, deberán ser procesadas dentro de las 4 horas de recolección caso contrario refrigerar a 4°C<sup>34</sup>.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico esta complementado con la clínica del paciente, la radiología, pruebas bacteriológicas y pruebas moleculares rápidas. Las manifestaciones clínicas son muy similares al de otras enfermedades respiratorias y en algunos casos tienen muy poca especificidad sus signos y síntomas, los síntomas locales van depender del órgano afectado los síntomas más comunes son la tos constante, disnea, dolor torácico y puede acompañar la hemoptisis en algunos casos. En todas aquellas personas que presenten tos por más de 15 días deberán hacerse un descarte de TB pulmonar acompañado de una placa radiográfica y pruebas bacteriológicas<sup>35</sup>.

Para que el laboratorio pueda obtener unos resultados confiables es necesario que la calidad de la muestra sea buena de este modo se podrán ejecutar las técnicas correctamente deberán ser transportadas en un envase adecuado correctamente rotulado con los datos del paciente y procedencia en el tiempo adecuado para asegurar la calidad de la muestra<sup>23</sup>.

## **Baciloscopía**

Es un examen simple de bajo costo y eficaz que se basa en la resistencia del ácido-alcohol que tienden a unir en su pared la fucsina fenicada y retenerlas frente a la acción de decolorantes como la mezcla del alcohol acido, esta característica se debe al alto contenido de lípidos que poseen las Micobacterias en su pared celular<sup>31</sup>.

La coloración más utilizada es Ziehl Neelsen, es la técnica más empleada para el diagnóstico de tuberculosis en todos los países de América latina por la facilidad que tiene de identificar al bacilo<sup>31</sup>.

Los pasos para realizar la tinción Ziehl Neelsen recomendada por la Organización Panamericana de la Salud son los siguientes:

1. Fijar la muestra y cubrir con fucsina filtrada.
2. Calentar hasta la emisión de 3 vapores por 5 minutos.
3. Lavar con agua.
4. Cubrir con decolorante por 3 minutos.
5. Lavar con agua.

6. Cubrir con azul de metileno por 1 minuto.
7. Lavar con agua.
8. Secar al aire.

La observación microscópica debe determinar si en el extendido esta la presencia de BAAR y cuantificar los bacilos<sup>31</sup>.

### **Cultivo**

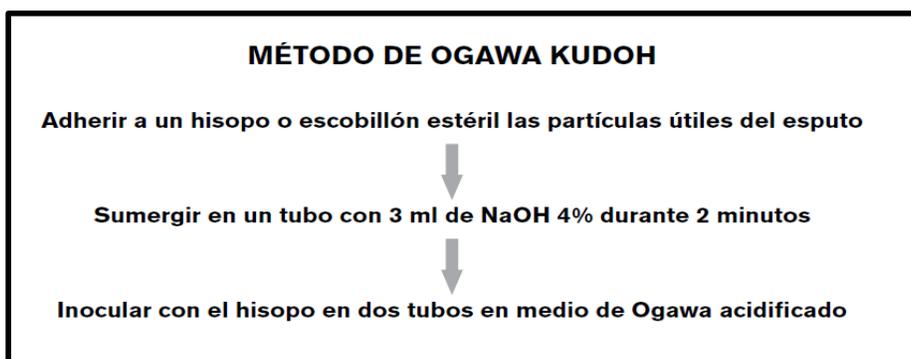
El cultivo tiene una serie de ventajas que lo sitúa como el Gold estándar para el diagnóstico y seguimiento del *M. tuberculosis*, es mucho más sensible que la baciloscopia incrementando la confirmación diagnóstica aproximadamente en un 15 a 20%, sin embargo su costo es mayor, requiere más tiempo en los resultados (6 a 8 semanas dependiendo del método), una mayor capacidad de técnica y un personal calificado. El cultivo es indispensable para el diagnóstico de las formas extrapulmonares de TB y pulmonares con baciloscopia negativa<sup>23</sup>.

Por su sensibilidad y porque detecta únicamente bacilos vivos el cultivo es el mejor método para demostrar la curación de un paciente al finalizar su tratamiento. El cultivo también nos permite realizar la prueba de sensibilidad a los antibióticos así mismo identificar los casos que necesiten una reformulación de la terapia y orientar a la conformación de un nuevo esquema de tratamiento, es el mejor método para cerciorar la falla al tratamiento. Por último el cultivo es el método de referencia que sugiere la Organización Panamericana de la Salud con el que se tiene que evaluar todo nuevo método diagnóstico<sup>4</sup>.

### **Cultivo sólido Ogawa Kudoh**

Las muestras clínicas complican el proceso del cultivo por lo que es necesario una descontaminación previa de la muestra utilizando un agente químico que pueda eliminar la flora bacteriana, el más utilizado son las soluciones alcalinas fuertes como es el NaOH al 4% presentando una amplia actividad bactericida sobre la flora acompañante pero presenta una baja actividad bactericida frente a las Micobacterias. Utiliza un medio de nutrientes básicos como son la glicerina como fuente de carbono, asparagina como fuente de nitrógeno, la albumina y huevos que son un gran contenido en proteínas y lípidos<sup>4</sup>.

**Figura 1.- Método de Cultivo**



Fuente: Manual para el diagnóstico bacteriológico de la Tuberculosis: Cultivo. Organización Panamericana de la Salud.

### **Diagnóstico molecular por PCR en tiempo real Genexpert MTB/RIF**

En el 2010 la OMS recomendó el uso de un método genotípico llamado Genexpert MTB/RIF, el cual es un ensayo molecular de amplificación genética que detecta el ADN del MTB en todas sus fases de extracción, amplificación y detección. Este ensayo tiene una capacidad mínima de detección de 131 UFC/ml, no presenta reacción cruzada con Micobacterias no tuberculosas, no requiere de un personal altamente calificado y su infraestructura es similar al de un laboratorio de baciloscopía, el proceso dura alrededor de 2 horas<sup>5, 36</sup>.

La resistencia a la rifampicina le confiere un importante marcador predictivo de TB-MDR, la rifampicina es el fármaco clave para el tratamiento de TB y su resistencia le confiere un pronóstico peor al enfermo, por lo general las cepas resistentes a este fármaco lo son también al otro (Isoniacida) y por lo tanto son MDR. Más del 95% de las mutaciones responsables de la resistencia a rifampicina ocurren dentro de una región central del gen rpoB región blanco para el ensayo Genexpert MTB/RIF<sup>5, 37, 38</sup>.

El Genexpert MTB/RIF puede ser ubicado en todos los niveles desde un puesto de salud, laboratorio periférico hasta un laboratorio regional siempre y cuando existan las condiciones básicas que son electricidad y las medidas básicas de bioseguridad similares al de un laboratorio que realiza baciloscopía<sup>39</sup>.

## **Bases del Genexpert MTB/RIF**

La plataforma consiste en un sistema cerrado que utiliza cartuchos desechables de un solo uso que son independientes para cada procesamiento de la prueba con ello se reduce el riesgo de contaminación cruzada entre las muestras. En su interior del cartucho se realizan todos los pasos de PCR en tiempo real la liberación del ADN la combinación con los reactivos, la amplificación y la detección a través de una fluorescencia liberadas por sondas específicas<sup>37, 38</sup>.

La elevada especificidad en las sondas por sus diana permite que el Genexpert MTB/RIF detecte la presencia del complejo MTB y la resistencia a RIF en una muestra, los valores de sensibilidad van a depender de la muestra utilizada y de la cantidad de bacilos presentes<sup>30</sup>.

La prueba Genexpert MTB/RIF es una técnica molecular capaz de detectar simultáneamente la tuberculosis y resistencia a rifampicina en una única prueba en 2 horas, resulta más sensible que la baciloscopía para el diagnóstico de tuberculosis, no detecta Micobacterias no tuberculosas<sup>39</sup>.

## **Control de Calidad**

### **SPC (Control de procesamiento de muestra)**

Verifica el correcto procesamiento de la muestra que se hayan dado en las condiciones adecuadas para la lisis del *Mycobacterium tuberculosis*, el SPC contiene esporas no infecciosas que se incluye en cada cartucho que van hacer amplificadas como señal de un buen procesamiento actuando como un control positivo interno. Además detecta cualquier inhibición asociada a la muestra de la reacción de PCR en tiempo real. El SPC se considera superado si cumple con los criterios de aceptación validados, el resultado será inválido si no se detecta el SPC en una muestra negativa para MTB<sup>39</sup>.

### **PCC (Control de comprobación de sondas)**

Verifica la señal de fluorescencia de las sondas QC1 y QC2 y las sondas *rpoB* y SPC para monitorizar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los fluorocromos. Se considera superado si cumple con los criterios de aceptación<sup>39</sup>.

**Figura 2.- Recomendación para el uso del Genexpert MTB/RIF**

Recomendaciones de utilización del Xpert-MTB/Rif® en condiciones de programa en Latinoamérica		
Condición del paciente o persona	Aplicación del XpertMTB/Rif®	Ubicación del equipo Xpert-MTB/Rif®
SR o caso de TB con riesgo alto de TB-MDR	Como prueba diagnóstica de TB y TB-MDR	Hospitales o Centros de referencia para el tratamiento de la TB-DR Clínicas y consultorios que concentran la atención de pacientes VIH positivos (Priorizar a las unidades de salud que presten asistencia a pacientes con más riesgo – población pobre)
Sospechoso TB (SR) con VIH positivo SR sin riesgo de TB-MDR ni asociación TB/VIH con un examen previo de tamizaje • Con baciloscopia negativa que continúan siendo sospechosos de TB • Con Rx de tórax que muestra anomalías	Como 1ª prueba diagnóstica de TB y TBMDR       Como prueba diagnóstica adicional de TB luego de tamizaje con baciloscopia y/o Rx de tórax.	Hospitales o centros de Referencia para TB (poblaciones con alta carga de TB) En situaciones específicas (como Unidades móviles para atención de grupos poblacionales especiales)

Fuente: Implementación y aplicación costo-efectiva del sistema cerrado de PCR en tiempo real (RT-PCT) Xpert-MTB/RIF avalado por la OMS para la detección del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y resistencia a rifampicina.

**Figura 3.- Interpretación de los resultados**

RESULTADO	INTERPRETACIÓN
<b>MTB DETECTADO/resistencia a RIF DETECTADO</b>	La muestra contiene la secuencia diana del MTB. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se ha detectado una mutación del gen rpoB.</li> <li>• SPC: No se requiere una señal SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control.</li> <li>• Comprobación de la sonda (QC1 y QC2): correcto.</li> </ul>
<b>MTB DETECTADO /resistencia a RIF NO DETECTADO</b>	La muestra contiene la secuencia diana del MTB. <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se ha detectado ninguna mutación del gen rpoB.</li> <li>• SPC: No se requiere una señal SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control.</li> <li>• Comprobación de la sonda: correcto.</li> </ul>

<p align="center"><b>MTB DETECTADO /resistencia a RIF INDETERMINADO</b></p>	<p>La muestra contiene la secuencia diana del MTB.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se ha podido determinar la resistencia a la rifampicina, debido a una detección insuficiente de la señal.</li> <li>• SPC: No se requiere una señal SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control.</li> <li>• Comprobación de la sonda: correcto.</li> </ul>
<p align="center"><b>MTB NO DETECTADO</b></p>	<p>No se ha detectado la secuencia diana de MTB en la muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SPC: El SPC superado, cumplió los criterios de aceptación.</li> <li>• Comprobación de la sonda: correcto.</li> </ul>
<p align="center"><b>NO VALIDO</b></p>	<p>No se puede determinar la presencia o ausencia de MTB. No cumple con los criterios de aceptación, la muestra no se ha procesado correctamente o se ha inhibido de la PCR. Repetir prueba.</p>
<p align="center"><b>ERROR</b></p>	<p>No se puede determinar la presencia o ausencia de MTB. Repetir la prueba.  MTB: sin resultado  Comprobación de la sonda: incorrecto.</p>

Fuente: Sistema Genexpert MTB/RIF

## 2.3. Formulación de hipótesis

### 2.3.1. Hipótesis

- No aplica para la investigación.

## **CAPITULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1. Método de investigación**

El presente estudio tiene por método ser de tipo descriptivo en el cual recopila datos e información de las características, propiedades y rasgos importantes del fenómeno que se quiere analizar<sup>40</sup>.

### **3.2. Enfoque investigativo**

El enfoque de la investigación es cualitativo por que emplea la recolección de datos sin medición numérica para descubrir o afinar preguntas en el proceso de la investigación<sup>40</sup>.

### **3.3. Tipo de investigación**

El tipo de investigación es básica porque tiene como objetivo buscar ampliar conocimientos científicos dentro de un determinado campo<sup>41</sup>.

### **3.4. Diseño de la investigación**

El presente estudio es de tipo no experimental porque no se manipulan las variables, es retrospectivo porque se recolectaron datos antes del momento del estudio y es de corte transversal porque los datos fueron recolectados una vez en un tiempo específico.

### 3.5. Población, muestra y muestreo

- **Población:**

El presente estudio de esta población está integrada por todos los resultados de muestras respiratorias y no respiratorias procesadas en el Centro de Excelencia para el control de la transmisión de la tuberculosis (CENEX) del Hospital Nacional Hipólito Unanue, durante el año 2020.

- **Muestra:**

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, consiste en seleccionar una muestra de la población de manera que sea conveniente para el investigador permitiendo seleccionar una muestra con más facilidad, donde se incluyó 596 muestras de todos los pacientes que presentan comorbilidad y que cumplieron con el criterio de inclusión y exclusión para el presente estudio.

- **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron muestras a quienes se les realizó la prueba Genexpert:

- ✓ Muestra con resultados completos de baciloscopía y cultivo.
- ✓ Muestra que cumplieron con el criterio de comorbilidad.
- ✓ Muestras con un volumen mayor de 2ml.
- ✓ Muestras que incluyan dos pruebas diagnósticas y la prueba Genexpert.

- **Criterios de exclusión:**

- ✓ Muestras de pacientes con diagnóstico de tuberculosis.
- ✓ Muestras de pacientes con previo tratamiento de tuberculosis.
- ✓ Muestras hemoptoicas.
- ✓ Muestras contaminadas con restos alimenticios.
- ✓ Muestras de cultivos contaminados.
- ✓ Muestras con volumen insuficiente.

### 3.6. Variables y Operacionalización

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	ESCALA VALORATIVA
<b>Rendimiento de la Prueba Genexpert MTB/RIF</b>	Eficiencia de la Técnica molecular que utiliza el PCR en Tiempo real testado y validado cuyo propósito es el diagnóstico del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , mide la validez diagnóstica a través de un Gold standard conocido.	Indicador de validez diagnóstica	Sensibilidad (S)	Nominal	Positivo Negativo
			Especificidad (E)		
			Valor predictivo positivo (VPP)		
			Valor predictivo negativo (VPN)		
			Razón de verosimilitud (+)		
			Razón de verosimilitud (-)		
Índice kappa					
<b>Muestras respiratorias y no respiratorias</b>	Muestras respiratorias que provienen del parénquima pulmonar.  Muestras no respiratorias que afectan otros órganos que no sean los pulmones.	-Muestras respiratorias  -Muestras no respiratorias	Espuito Aspirado bronquial Aspirado gástrico Absceso cervical LCR Líquido ascítico Líquido pericárdico	Nominal	Positivo Negativo

### **3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

#### **3.7.1. Técnica**

La técnica utilizada para el estudio fue la revisión de la documentación para lo cual se solicitó la autorización de la jefa de servicio para acceder a la base de datos digital de la prueba Genexpert MTB/RIF del Hospital Nacional Hipólito Unanue ubicado en Laboratorio CENEX, en la cual contiene los resultados procesados.

#### **3.7.2. Descripción de instrumento**

El instrumento utilizado es una ficha de recolección de datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, la cual estuvo dividida en dos partes; en la primera de ellas, se incorporaron los datos del individuo asociado a la muestra estudiada: 1) código de muestra; 2) fecha de recepción; 3) sexo; 4) edad; 5) procedencia; 6) antecedentes de tratamiento; 7) tipo de muestras y 8) presencia de comorbilidades y en la segunda parte, los datos de la variable de estudio: 9) Genexpert, 10) baciloscopía y 11) derivación de la muestra (cultivo).

Sobre esta segunda parte del instrumento, se evaluó la confiabilidad considerando el estadístico Kuder Richardson (KR-20), visto que las preguntas son de respuestas dicotómicas. Para lo cual, se empleó el programa estadístico SPSS; el cual, si bien no calcula directamente dicho estadístico, sino el alfa de Cronbach, señala dentro de sus especificaciones que, en caso de preguntas con escala dicotómica, entonces el valor obtenido de confiabilidad se calcula con la fórmula del KR-20. En este caso, se requiere que el valor de este estadístico sea mayor a 0.700, para considerar que el instrumento sea confiable los datos se muestran en la tabla 1 y 2 de los resultados.

### 3.8. Procesamiento y análisis de datos

- Se recolectó datos esenciales como la edad, sexo, antecedentes y su comorbilidad del paciente, se utilizó un paquete estadístico SPSS para evaluar el rendimiento.
- Durante la primera fase se realizó un análisis de los tipos de muestras, distribución de muestras según el género del paciente.
- Durante la segunda fase se empleó un paquete estadístico para evaluar el rendimiento de la prueba Genexpert MTB/RIF donde se puede observar la correspondencia entre los resultados de la prueba molecular con los resultados de la prueba convencional, donde se obtendrán los indicadores de validez.
- Asimismo se calculó el Coeficiente *Kappa*, que es una medida estadística que ajusta el efecto del azar en la proporción de la concordancia observada para la prueba molecular y la prueba convencional.

#### Validez de una prueba diagnóstica

Hace referencia a la extensión de una prueba midiendo lo que se quiere cuantificar, la validez de una prueba se define como la capacidad para distinguir entre individuos que tienen la enfermedad de aquellos que no la tienen<sup>43</sup>.

#### Indicadores:

**Sensibilidad:** es la capacidad de una prueba para identificar aquellos que tienen la enfermedad<sup>43</sup>.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos Positivos}}{\text{Total de enfermos}}$$

**Especificidad:** es la capacidad de una prueba para identificar aquellos que no tienen la enfermedad<sup>43</sup>.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos Negativos}}{\text{Total de no enfermos}}$$

**Valor predictivo positivo:** es la probabilidad de un individuo de estar enfermo cuando el resultado de la prueba es positiva<sup>43</sup>.

$$\text{VPP} = \frac{\text{Verdaderos Positivos}}{\text{Total de positivos a la prueba}}$$

**Valor predictivo negativo:** es la probabilidad de un individuo que obtenga un resultado negativo a la prueba, no presente la enfermedad o este sano<sup>43</sup>.

$$\text{VPN} = \frac{\text{Verdaderos Negativos}}{\text{Total de negativos a la prueba}}$$

**Razón de verosimilitud positiva (RVP):** se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo en los individuos sanos<sup>43</sup>.

$$\text{RVP} = \frac{\text{Sensibilidad}}{(1-\text{Especificidad})}$$

**Razón de verosimilitud negativa (RVN):** se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de la enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma<sup>43</sup>.

$$\text{RVN} = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

**Índice kappa (K):** evalúa la concordancia observada en un conjunto de datos respecto a lo que podría ocurrir al azar, puede tomar valores entre -1 y +1 mientras más se acerca a +1 mayor será el grado de concordancia inter observador y mientras sea más cercano a -1 mayor será el grado de discordancia inter observador<sup>44</sup>.

$$K = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

Po = proporción de acuerdos observados.

Pe = proporción de acuerdos esperados por azar.

**Figura 4.- Valoración del Coeficiente Kappa**

Coeficiente kappa	Fuerza de la concordancia
0,00	Pobre ( <i>Poor</i> )
0,01 - 0,20	Leve ( <i>Slight</i> )
0,21 - 0,40	Aceptable ( <i>Fair</i> )
0,41 - 0,60	Moderada ( <i>Moderate</i> )
0,61 - 0,80	Considerable ( <i>Substantial</i> )
0,81 - 1,00	Casi perfecta ( <i>Almost perfect</i> )

Fuente: Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación: Coeficiente de *Kappa*.

### 3.9. Aspectos éticos

El estudio cuenta con la aprobación del comité de Ética del Hospital Nacional Hipólito Unanue (CARTA N°045 – 2021- CIEI – HNHU) asimismo cuenta con la aprobación del comité de Ética de la Universidad Privada Norbert Wiener (Exp. N° 428-2021).

El presente estudio no requiere de un consentimiento informado porque son estudios sin riesgo, en los cuales la información proviene de una base de datos donde no habrá ninguna alteración de las variables. Se asegurara la confidencialidad de la información de los resultados de las muestras provenientes de pacientes atendidos en el nosocomio empleando el código de identificación que se utiliza cuando la muestra llega al servicio, manteniendo así el anonimato del paciente.

## CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Resultados

Tabla 1.- Escala: Confiabilidad del instrumento de medición

#### a) Todas las variables

Resumen del procesamiento de los casos

		<i>N</i>	%
<b>Casos</b>	<b>Válidos</b>	<b>596</b>	<b>100,0</b>
	<b>Excluidos</b>	<b>0</b>	<b>,0</b>
	<b>Total</b>	<b>596</b>	<b>100,0</b>

- a. Eliminación por lista basada en todas las variables en el procedimiento.

Tabla 2.- Análisis de confiabilidad

Estadísticos de fiabilidad

<b>ALFA DE CRONBACH</b>	
Estadístico	0,918
Número de ítems	38

**Nota:** De acuerdo a los resultados de confiabilidad que son de 0.700, determinándose que el estadístico es de 0,918 que supera el valor mínimo exigido, por lo que el instrumento resulto ser confiable.

El total de muestras recolectas fueron 596 pasaron a la prueba Genexpert MTB/RIF y cultivo solido atendidos en el servicio de Laboratorio Cenex – HHU en el periodo 2020.

**Tabla 3.- Edades de los pacientes atendidos en el CENEX-HHU.**

EDAD	
Media	38,40
Moda	38
Desviación estándar	18,636
Mínimo	0
Máximo	91

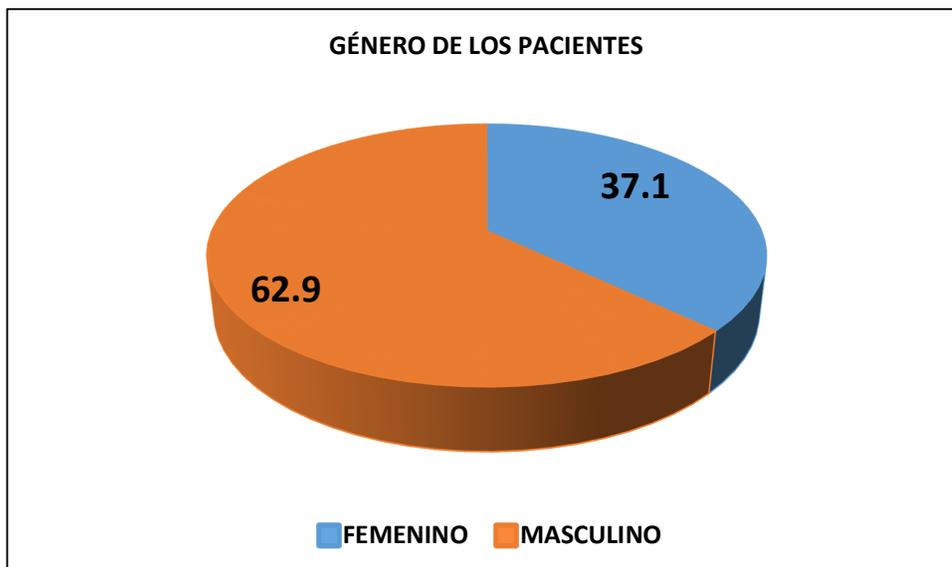
**Nota:** De acuerdo a la tabla 3, podemos ver los promedios de las edades de los pacientes atendidos que fueron entre  $38,40 \pm 18,636$  años de edad con una edad máxima de 91 años de edad.

**Tabla 4.- Volumen de muestra de los pacientes atendidos en el CENEX-HHU.**

VOLUMEN DE MUESTRA (ml)	
Media	5,23
Moda	3
Desviación estándar	6,461
Mínimo	1
Máximo	35

**Nota:** De acuerdo a la tabla 4, las muestras tuvieron un volumen promedio de  $5,23 \pm 6,461$  ml con un volumen máximo de 35 ml y un volumen mínimo de 1 ml.

**Gráfico 1.- Distribución del género de los pacientes atendidos en el CENEX-HNHU.**



**Nota:** De acuerdo al gráfico 1, la distribución del género masculino de los pacientes presenta un 62.9% y el género femenino un 37.1%, resaltando la frecuencia del género masculino de pacientes atendidos.

**Tabla 5.- Tipos de muestras procesadas en el CENEX-HNHU.**

TIPO DE MUESTRA		
	n	%
ABSCESO CERVICAL	4	0,7
ASPIRADO BRONQUIAL	2	0,3
ASPIRADO GASTRICO	71	11,9
ESPUTO	503	84,4
LCR	7	1,2
LÍQUIDO ASCITICO	8	1,3
LÍQUIDO PERICARDICO	1	0,2
TOTAL	596	100,0

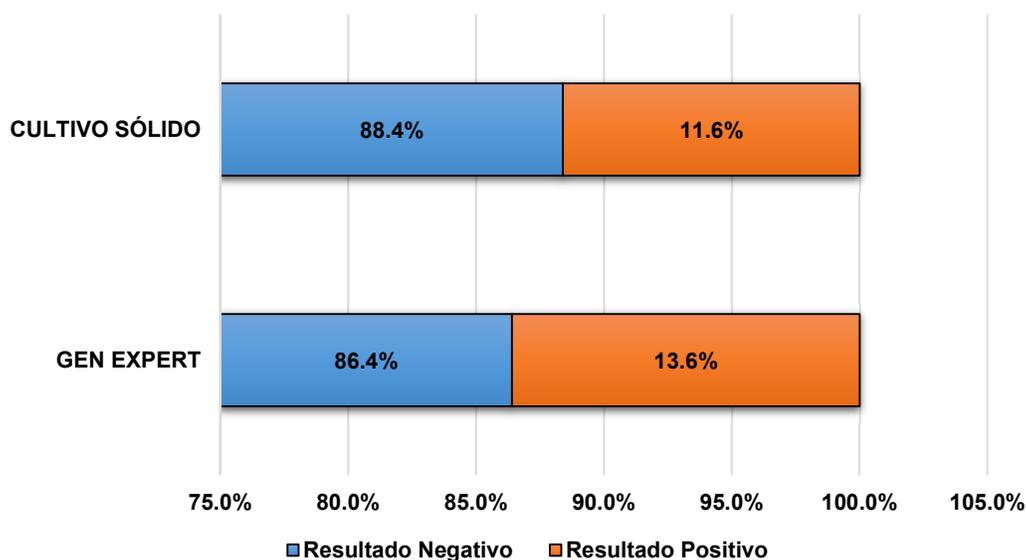
**Nota:** De acuerdo a la tabla 5, los principales tipos de muestras más simbólicas fueron el esputo con 84,4% seguido del aspirado gástrico con 11,9%.

**Tabla 6.- Resultados de la baciloscopia de las muestras procesadas en el CENEX-HNHU.**

REPORTE DE BACILOSCOPIA		
	n	%
<1 (+)	15	2,5
1(+)	22	3,7
2(++)	4	0,7
3(+++)	13	2,2
NEGATIVO	542	90,9
TOTAL	596	100,0

**Nota:** De acuerdo a la tabla 6, el reporte de los resultados de baciloscopia menor de 1(+) es de 2,5% de los positivos es de 6,6% y negativos 90,9%. Este tipo de resultados hallados nos sirven como referencia para la comparación con la positividad hallados en la prueba Genexpert MTB/RIF y cultivo.

**Gráfico 2.- Resultados de cultivo y la prueba Genexpert MTB/RIF de las muestras procesadas en el CENEX-HNHU.**



**Nota:** De acuerdo al gráfico 2, las muestras procesadas por la prueba Genexpert MTB/RIF presento una positividad de un 13,6% (81/596) que mostro positividad para *Mycobacterium tuberculosis* mientras que la prueba de cultivo solido mostro una positividad de 11,6% (69/596) mostrando crecimiento, observamos también

que su positividad se encuentra relativamente cerca, la diferencia con ambas pruebas sería el tiempo de diagnóstico.

**Tabla 7.- Resultados entre las dos pruebas diagnósticas, CENEX-HNHU.**

Genexpert	Cultivo sólido		Total
	Ogawa-Kudoh/Löwenstein Jensen		
	Positivo	Negativo	
Positivo	66	15	81
Negativo	3	512	515
Total	69	527	596

**Nota:** En la tabla 7, se muestra un cuadro de contingencia donde se observan los resultados correspondientes entre las pruebas Genexpert MTB/RIF con el cultivo sólido, observándose la presencia de 3 falsos negativos y 15 falsos positivos.

**Tabla 8.- Características de la prueba GENEXPERT MTB/RIF para la detección de *Mycobacterium tuberculosis*.**

Prueba diagnóstica	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad	95.65	90.12	100.00
Especificidad	97.15	95.64	98.67
Índice de Validez	96.98	95.52	98.44
Valor predictivo +	81.48	72.40	90.56
Valor predictivo -	99.42	98.66	100.00
Índice de Youden	0.93	0.88	0.98
Razón de verosimilitud +	33.61	20.36	55.48
Razón de verosimilitud -	0.04	0.01	0.14

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

**Nota:** En la tabla 8, podemos observar los parámetros diagnósticos obtenidos dentro del estudio que mostraron una estimación específica que se desarrolló en

un intervalo de confianza de 95% donde la sensibilidad tiene un de valor de 95.65% (IC 95%: 90.12% – 100.00%), especificidad de 97.15% (IC 95%: 95.64% – 98.67%) y el índice de Youden 0.93.

**Tabla 9.- Valor de *Kappa* entre el cultivo sólido y la prueba GENEXPERT MTB/RIF, CENEX-HNHU.**

Acuerdo observado: 0.9698			
Acuerdo esperado: 0.7798			
<i>Kappa</i>	EE	IC (95.0%)	
0.8629	0.0316	0.8009	0.9248
<i>Kappa</i> mínimo:		-0.0153	
<i>Kappa</i> máximo:		0.9397	
Prueba de significación:			
Estadístico Z		Valor p	
21.1535		0.0000	

**Nota:** En la tabla 9, el valor *Kappa* obtenido entre las pruebas diagnósticas fue de 0.8629 con un intervalo de confianza de (IC 95.0%: 0.8009 – 0.9248) donde se califica como una concordancia Casi perfecta (*Almost perfect*) según la valoración del coeficiente *kappa* introducida por Landis y Koch.

## 4.2. Discusión

El estudio tuvo como objetivo determinar el rendimiento de la prueba Genexpert MTB/RIF en el diagnóstico del *Mycobacterium tuberculosis* en muestras respiratorias y no respiratorias demostrando un alto rendimiento frente al cultivo bacteriológico.

Carriquiry, et al. 2013; demostró que el Xpert MTB/RIF supero a la microscopia de frotis detectando 13 de 14 casos de TB con baciloscopía negativa en pacientes con HIV, superando la baciloscopía del frotis (97,8% vs 68,9%) y para la detección de resistencia a rifampicina la sensibilidad fue del 100% la especificidad de 91,0%, el valor predictivo positivo fue de 66,7 y el valor predictivo negativo del 100%<sup>9</sup>. Estos resultados difieren ligeramente con lo hallado en este estudio en términos sensibilidad (95.6%), especificidad (97.1%), VPP (81.4%), y VPN (99.4%). Esta diferencia puede deberse a la población analizada ya que el estudio de Carriquiry, et al, incluyó pacientes VIH positivos con sospecha clínica mientras que en este estudio analizamos a la población total (donde podría haber mayores limitantes en la calidad de muestra). Otro factor que podría influir en el rendimiento es el tamaño muestral (131 vs 596 pacientes en cada estudio).

Otro estudio más reciente de Metcalf, et al. 2018 demostró en 30 pacientes VIH positivos con tuberculosis meníngea una sensibilidad diagnóstica que fue de 88% para Genexpert<sup>10</sup>. Este reporte en población peruana difiere de nuestros resultados, debido fundamentalmente a que incluyeron un grupo particular de pacientes con tuberculosis extrapulmonar. Este grupo trae muestras donde la cantidad de bacilos disponibles puede ser menor al de otras muestras (esputo), además estas muestras pueden contaminarse o presentar interferentes propio del tratamiento de los pacientes con VIH o propias del proceso patológico de la enfermedad. También es posible que la diferencia reportada en este estudio pueda deberse a la cantidad de pacientes incluidos en el estudio 30 de 596.

Una revisión reciente ha demostrado que la sensibilidad de Xpert MTB/RIF fue del 95% y la especificidad combinada fue del 98%. Incluso, entre 180 muestras con Micobacterias no tuberculosas, Xpert MTB/RIF fue positivo en solo una muestra<sup>45</sup>. Nuestros hallazgos concuerdan con este informe en términos de

sensibilidad y especificidad demostrando en población peruana el amplio rendimiento de este sistema.

Frente a otras técnicas el Genexpert MTB/RIF y la baciloscopía proporcionaron resultados el mismo día dentro de las 2 horas del proceso de la muestra. Sin embargo los resultados del Genexpert MTB/RIF presenta ventajas sobre las otras técnicas detallando menor tiempo para la obtención de resultados positivos, simplicidad de la técnica y la determinación de la resistencia a la rifampicina tanto en muestras pulmonares como extrapulmonares, y alta sensibilidad y especificidad<sup>11,12</sup>. Sobre esto último, nuestros resultados pueden afirmar un alto rendimiento y una concordancia diagnóstica excelente cuando se le compara con el cultivo microbiológico.

Kashif, et al. 2015 realizaron la comparación del Genexpert MTB/TB frente al frotis de Ziehl Neelsen en 403 pacientes evidenciando una sensibilidad, especificidad y VPP de 90,1%, 98,3%, y 62,6%, respectivamente, pero no se identificaron diferencias en los VPP (99,7% vs. 98,2%)<sup>13</sup>. Nuestros resultados varían de los presentados en este estudio fundamentalmente porque la técnica de oro comparable fue distinta. Nosotros consideramos el cultivo como la técnica de oro para comparar el Xpert, mientras que este estudio en población turca comparó la baciloscopía que inherentemente posee limitantes en su proceso y puede conducir a falsos negativos. En el mismo sentido, el estudio de Román, 2016 demostró en 121 pacientes positivos para tuberculosis que la prueba de Genexpert MTB/RIF tuvo una sensibilidad y especificidad mayor en relación a la baciloscopía (75 y 89% respectivamente), considerándose como método diagnóstico con alto rendimiento en el diagnóstico de TB-MDR<sup>14</sup>. De la misma manera que planteamos anteriormente, la población y la técnica de oro podrían ser los responsables de las diferencias entre nuestros resultados y los desarrollados en población colombiana.

El Genexpert MTB/RIF ha mostrado mejor rendimiento incluso en pacientes con baciloscopía negativa. El estudio de Reechaipichitkul, et al. 2016 en 151 tailandeses demostró que el Genexpert MTB/RIF obtuvo una sensibilidad del 83,9% y una especificidad de 92,1%, un VPP de 81,3% y VPN de 93,3%<sup>15</sup>. Nuestros hallazgos coinciden son cercanos al VPP, pero superiores en los

demás determinantes de rendimiento, esto es debido a la comparación con baciloscopia negativa donde pueden existir diferencias directas en la tasa de positividad y por tanto en los resultados moleculares que se pretenden analizar; aun así Genexpert MTB/RIF ha demostrado ser muy eficiente al detectar casos de tuberculosis con negatividad en la baciloscopia. Es necesario que se realicen estudios similares en nuestra población a fin de entender el real comportamiento de Genexpert MTB/RIF en pacientes con resultados negativos.

En Latinoamérica se han realizado estudios que han demostrado siempre el alto rendimiento del Genexpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. En población ecuatoriana el Genexpert MTB/RIF presento un 70%<sup>19</sup>, discordando de nuestros resultados obtenidos en población general peruana. Por su parte, en 512 pacientes colombianos el Genexpert MTB/RIF mostró una sensibilidad de 100% y una especificidad de 93,7% frente a la baciloscopia<sup>18</sup>. Estos resultados concuerdan con lo reportado en este estudio donde el rendimiento fue superior Genexpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis en muestras pulmonares y extrapulmonares frente al cultivo.

También en población uruguaya se ha demostrado que el rendimiento del Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de tuberculosis en muestras respiratorias y no respiratorias en pacientes menores de 15 años tuvo una sensibilidad de 80%; la especificidad de 99,5%; VPP 80%; VPN 99,5%<sup>21</sup>. Al igual que con la población colombiana estos resultados concuerdan con lo hallado en este estudio.

En 120 muestras de población mexicana fueron sometidos a la prueba de Genexpert, cultivo y de ellos fueron positivos en el 78,3% de pacientes<sup>17</sup>. Estas dos técnicas han logrado una concordancia global de 98%, para muestras extrapulmonares permitiendo reducir el tiempo de diagnóstico<sup>16</sup>. En el presente estudio el índice de validez fue de 96% lo que indica una exactitud diagnostica adecuada concordando con estos reportes en diferentes países.

Cabe destacar la presencia encontrada en el estudio de 15 falsos positivos que indica que no tendrían la enfermedad y que pudieron deberse en pacientes que habían sido antes tratados o estaban en tratamiento, la prueba es un método muy sensible pudiendo detectar cualquier residuo micobacteriano que haya quedado en el pasado amplificándolo varias veces<sup>47, 48</sup>.

Con respecto a los falsos negativos se encontraron 3 muestras que nos indica que verdaderamente presentan la enfermedad colocando a la prueba con algunas limitaciones en la detección de la enfermedad<sup>49</sup>. Cabe indicar que cuando una prueba es muy específica ayuda a confirmar la enfermedad.

Finalmente, otra característica relevante del estudio es el Índice de Youden que fue de 0.93, lo que indica una calidad en la prueba en los procesos de análisis durante la detección de tuberculosis en población general peruana. Este índice debe de ser evaluado en todos los componentes diagnósticos para tuberculosis ya que indica la calidad de las técnicas empleadas y por tanto esta intrínsecamente relacionada con los resultados y los errores inherentes a los procesos. Esto es especialmente importante en muestras extrapulmonares<sup>46</sup> o muestras de pacientes con diferente cantidad de BAAR, en estas poblaciones pueden reducirse el rendimiento afectando el resultado final, el seguimiento de los pacientes y la calidad diagnóstica de los métodos. Es necesario se continúe evaluando el Genexpert MTB/RIF en diferentes contextos nacionales ya que la tuberculosis representa uno de los principales desafíos de la salud pública nacional y mundial.

## CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1. Conclusiones

Se concluye que:

- Determinamos un alto rendimiento de la prueba Genexpert MTB/RIF en el diagnóstico del *Mycobacterium tuberculosis* en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú, 2020.
- Demostramos alta sensibilidad y especificidad de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestra respiratorias y no respiratorias.
- Los valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias fueron altos.
- La razón de verosimilitud positiva y negativa de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias estuvieron en el rango de 33.61 y 0.04, respectivamente.
- Los resultados de la prueba Genexpert MTB/RIF tuvieron una buena concordancia (0.86) frente a los resultados de la prueba de referencia (cultivo solido).

## 5.2. Recomendaciones

Se recomienda que:

- Se extiendan las evaluaciones a otros centros de salud de Lima que también realicen la evaluación molecular con Genexpert MTB/RIF de tuberculosis.
- Se desarrollen evaluaciones de rendimiento entre Genexpert MTB/RIF con otras pruebas moleculares, a fin de conocer su idoneidad en la población peruana.
- Que se compare el rendimiento del Genexpert MTB/RIF entre poblaciones regionales del Perú, ya que las características pre analítico y epidemiológico pueden afectar el rendimiento de Genexpert MTB/RIF.
- Se continúen desarrollando en el estudio de rendimiento en grupos particulares de riesgo a tuberculosis usando el ensayo Genexpert MTB/RIF y otras versiones más actuales del ensayo.

## REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial Sobre la Tuberculosis. [Online]; 2021 [cited 2022 Marzo 04]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
2. Organización Panamericana de la Salud. "Es hora de actuar. Pon fin a la tuberculosis". [Online]; 2018 [cited 2020 Octubre 10]. Available from: [https://www.paho.org/per/index.php?option=com\\_content&view=article&id=4265:es-hora-de-actuar-pon-fin-a-la-tuberculosis&Itemid=0#\\_ftnref1](https://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=4265:es-hora-de-actuar-pon-fin-a-la-tuberculosis&Itemid=0#_ftnref1).
3. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis. [Online]. [Cited 2020 Octubre 10]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>.
4. Rodríguez R. Análisis Situacional de Salud Hospitalario 2019. [Online]; 2019 [cited 2020 Octubre 11]. Available from: <http://www.hnhu.gob.pe/portal/documentos/wpcontent/uploads/2019/11/RD-181-08-19.pdf>.
5. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis: Parte 2 Cultivo; 2008.
6. Organismo Andino Salud - Convenio Hipólito Unanue. Guía Técnica para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis: Parte 3. Pruebas de Sensibilidad. [Online]. Lima; 2017 [cited 2020 Septiembre 20]. Available from: [file:///C:/Users/SONY%20VAIO/Dropbox/Mi%20PC%20\(PC\)/Downloads/2019-cde-guia-tecnica-pruebas-sensibilidad-comisca%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/SONY%20VAIO/Dropbox/Mi%20PC%20(PC)/Downloads/2019-cde-guia-tecnica-pruebas-sensibilidad-comisca%20(1).pdf).
7. Fajardo D RGVVMR. Tuberculosis Pulmonar y Métodos Diagnósticos Laboratoriales Actuales. [Online]; 2018 [cited 2020 octubre 11]. Available from: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2018/pdf/RFCMVol15-2-2018-6.pdf>.
8. Alcaide F, Esteban M, González M y Palacios G. Procedimientos en Microbiología Clínica Micobacterias Emilia Cercenado RC, editor.; 2005.
9. Carriquiry C, Otero L, González L, Zamudio C, Sánchez E, Nabeta P, et al. Evaluación del Xpert MTB/RIF un método de diagnóstico rápido para TBC en pacientes VIH positivos con sospecha de TBC pulmonar. Plos One. 2012 Septiembre; 7(9): p. 1-7.

10. Metcalf T, Soria J, Montano SM, Ticona E, Evans CA, Huaroto L, et al. Evaluación del Genexpert MTB/RIF en pacientes con presunta meningitis tuberculosa. *Plos ONE*. 2018 Junio 18; 13(6): p. 1-15.
11. Barriga A, Solís T, Aceves R, López A, Ramírez C, Monzalvo H, et al. Evaluación de la prueba Genexpert MTB/RIF en el diagnóstico rápido de la tuberculosis y de la resistencia a rifampicina en muestras extrapulmonares. *Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 2014 Junio 30; 61(3): p. 140-144.
12. Vallejo V, Rodríguez D, Searle M y Farga C. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. *Revista Chilena Enfermedades Respiratorias*. 2015;(31): p. 127-131.
13. Kashif M, Rehman S, Aasim M, Iqbal R y Saeed S. Comparación de la microscopía de Ziehl Neelsen con Genexpert para detección de *Mycobacterium tuberculosis*. *IOSR de Ciencias Médicas y Dentales*. 2015 Noviembre; 14(11): p. 56-60.
14. Román B. Genexpert MTB/RIF como herramienta diagnóstica para tuberculosis resistente a rifampicina. [Online]; 2016 [cited 2020 Octubre 16]. Available from: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/38124/1/CD%20079-%20ROM%c3%81N%20BERMEO%20JOHANNA%20PAULINA.pdf>.
15. Reechaipichitkul W, Phetsuriyawong A, Chaimanee P y Ananta P. Diagnostic test of sputum Genexpert MTB/RIF for smear negative pulmonary tuberculosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2016 Mayo; 47(3): p. 457-466.
16. García P, Balcells M, Castillo C, Miranda C, Geoffroy E, Román C, et al. Evaluación de la Técnica Xpert MTB/RIF para la detección de *Mycobacterium tuberculosis complex* en muestras extra-pulmonares. *Revista de Infectología*. 2017; 34(4): p. 333-339.
17. Borraz N, Robledo P, Torres P y Flores B. Utilidad de la prueba de detección de ácidos nucleicos Genexpert tuberculosis (MTB/RIF) en muestras respiratorias y no respiratorias en un hospital de referencia. *Medicina Interna de México*. 2018 Marzo; 34(3): p. 381-387.

18. Sanabria D. Evaluación del desempeño de la prueba Xpert MTB/RIF para la detección de tuberculosis en un Hospital Público de Bucaramanga. Universidad del Rosario. 2018; p. 1-62.
19. Placencio M y Merchan Q. Baciloscopía negativa en pacientes con Genexpert positivo. [Online]; 2019 [cited 2020 Octubre 16. Available from: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/43452>.
20. Martínez R, Secretário Ch, Lemus M, Mederos C, Sardiñas A, García L, et al. Evaluación del Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de tuberculosis y detección de resistencia a rifampicina en grupos vulnerables. Neumología y Cirugía de Tórax. 2019 Julio-septiembre; 78(3): p. 284-289.
21. Amaya G, Contrera M, Arrieta F, Montano A y Pérez C. Rendimiento del Genexpert en el diagnóstico pulmonar y extrapulmonar en la edad pediátrica. Archivos de pediatría del Uruguay. 2020; 91(s2): p. 12-23.
22. Pai M, Behr A, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme C, et al. Tuberculosis. Revisión de la Naturaleza. Disease Primers. 2016 Octubre; 2: p. 1-23.
23. Programa Nacional del Control de la Tuberculosis. Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis; 2018.
24. Farga C. La conquista de la tuberculosis. Enfermedades Respiratorias. 2004; 20(2): p. 101-108.
25. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. [Online]; 2019 [cited 2020 Octubre 20. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
26. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C y Mendoza T. Tuberculosis in Peru: epidemiological situation, progress and challenges for its control. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2017; 34(2).
27. Lozano J. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. In.; 2002. p. 102-110.
28. LLerena C, Elías F, Garzón M, Mejía G, Orjuela L, García L, et al. Resistencia de Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos en menores de 15 años en Colombia. Biomédica. 2010; 30: p. 362-370.

29. Organización Mundial de la Salud. Directrices para el Manejo Programático de la tuberculosis drogorresistente: Actualización 2011. In.; 2011. p. 1-46.
30. Herrera M, Arias M y Ruiz L. Manual Operativo. Implementación del Genexpert MTB/RIF en el Programa de Tuberculosis Chile; 2017.
31. Organismo Andino de Salud-Convenio Hipólito Unanue. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Parte 1: Manual de actualización de la baciloscopía. [Online]. Lima; 2018 [cited 2020 Octubre 18]. Available from: [file:///C:/Users/SONY%20VAIO/Dropbox/Mi%20PC%20\(PC\)/Downloads/2019-cde-manual-actualizacion-baciloscopia-comisca.pdf](file:///C:/Users/SONY%20VAIO/Dropbox/Mi%20PC%20(PC)/Downloads/2019-cde-manual-actualizacion-baciloscopia-comisca.pdf).
32. Atehortúa M, Rendón M, Cárdenas M, Arango F y Cornejo O. Xpert MTB/RIF como herramienta diagnóstica en una cohorte de niños menores de 15 años con sospecha clínica de tuberculosis pulmonar en un hospital de alta complejidad de Medellín. Infectio-Asociación Colombiana de Infectología. 2016 Febrero; p. 25-31.
33. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia y Análisis del riesgo en Salud Pública Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Tuberculosis. 2016; p. 1-42.
34. Diagnóstico Microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. 2007. [Online]. [cited 2020 Octubre 18]. Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia25.pdf>
35. Caminero L. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Revista Clínica Española. 2016; 216(2): p. 76-84.
36. World Health Organization. Xpert MTB/RIF Implementation Manual. [Online]; 2014 [cited 2020 Octubre 21]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789241506700\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789241506700_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
37. Bäcker C. Salud Secretaría de Salud. [Online]; 2014 [cited 2020 Octubre 28]. Available from: [http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/XpertMTB\\_RIF\\_PNTB.pdf](http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/XpertMTB_RIF_PNTB.pdf).

38. Cepheid Innovation Xpert MTB/RIF. [Online]; 2019 [cited 2020 Octubre 21. Available from: <https://www.cephheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpert-MTB-RIF-SPANISH-Package-Insert-301-1404-ES-Rev-F.pdf>.
39. Global Laboratory Initiative Advancing TB diag. Módulo 11: Guía clínica Del Xpert MTB/RIF. [Online]; 2016 [cited 2020 Octubre 21. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-genexpert-mod-11.pdf>.
40. Hernández S y Mendoza T. Metodología de la Investigación: Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta Interamericana MH, editor.; 2018.
41. Vargas C. La investigación Aplicada: Una forma de conocer las realidades con evidencia científica. Educación. 2009; 33(1): p. 155-165.
42. Bernal T. Metodología de la Investigación: administración, economía, humanidades y ciencias sociales Colombia; 2010.
43. Donis H. Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica. Avances en Biomedicina. 2012 Julio-Diciembre; 1(2): p. 73-81.
44. Cerda L y Villarroel del P. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. Bioestadística. 2008 Enero-Febrero; 79(1): p. 54-58.
45. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 21; 2014(1):CD009593.
46. Moya-Salazar J, Nemolato ARM, Samán VJ, Pasco CIA, Olivo-López JM. Extra-pulmonary and pulmonary Tuberculosis among elderly Peruvian patients. J Immunol Microbiol 2018; 2(1):4.
47. Vallejo V, Rodríguez D, Searle M y Farga C. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. Rev. Chil. Enferm. Respir. [Internet]. 2015 Jun [citado 2021 Nov 09]; 31(2): 127-131. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482015000200010>.
48. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Yao M, Dheda K, Denkinger CM, Schumacher SG, Steingart KR. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF

assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 1. Art. No.: CD012768. DOI: 10.1002/14651858.CD012768.pub3.

49. Khairunisa S. Una Guía para Activistas Sobre Herramientas de Diagnóstico de la Tuberculosis. 2017 [citado 2021 Noviembre 08]. Disponible en: [https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2018/09/SP\\_tb\\_diagnostic\\_tools\\_act\\_guide\\_3.pdf](https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2018/09/SP_tb_diagnostic_tools_act_guide_3.pdf).



## ANEXO N° 1

N° DE FICHA:	
1) CODIGO DE MUESTRA	N°
2) FECHA DE RECEPCION	
3) SEXO	<input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino
4) EDAD	<input type="checkbox"/> Menos de 18 años <input type="checkbox"/> 18 a 26 años <input type="checkbox"/> 27 a 36 años <input type="checkbox"/> 37 a 46 años <input type="checkbox"/> 47 o más
5) PROCEDENCIA	<input type="checkbox"/> Emergencia <input type="checkbox"/> Otros
6) ANTECEDENTES DE TRATAMIENTO	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
7) TIPO DE MUESTRA	<input type="checkbox"/> Absceso cervical <input type="checkbox"/> Aspirado bronquial <input type="checkbox"/> Aspirado gástrico <input type="checkbox"/> Esputo <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Líquido ascítico <input type="checkbox"/> Líquido pericárdico
8) PRESENCIA DE COMORBILIDAD	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
9) GENEXPERT	<input type="checkbox"/> Detectado <input type="checkbox"/> No detectado
10) BACILOSCOPIA	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
11) DERIVACION DE LA MUESTRA (cultivo)	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo

## ANEXO N° 2: Matriz de Consistencia

“Rendimiento de la prueba Genexpert MTB/RIF en el diagnóstico del *Mycobacterium tuberculosis* en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú 2020”

Formulación del Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño Metodológico
<p><b>Problema General:</b> ¿Cuál es el rendimiento de la prueba Genexpert MTB/RIF en el diagnóstico del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú 2020?</p> <p><b>Problemas Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú 2020?</li> <li>• ¿Cuáles son los valores predictivos de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú 2020?</li> <li>• ¿Cuál es la razón de verosimilitud en muestras respiratorias y no</li> </ul>	<p><b>Objetivo General:</b> Determinar el rendimiento de la prueba Genexpert MTB/RIF en el diagnóstico del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú, 2020.</p> <p><b>Objetivos Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias.</li> <li>• Determinar los valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias.</li> <li>• Determinar la razón de verosimilitud positiva y negativa de la prueba Genexpert MTB/RIF en</li> </ul>	<p>No aplica para este estudio.</p>	<p>-Rendimiento de la prueba Genexpert MTB/RIF</p> <p>- Muestras respiratorias y no respiratorias</p> <p><b>Dimensiones:</b></p> <p>-Indicador de validez diagnóstica</p> <p>- Esputo</p> <p>-Aspirado bronquial</p> <p>-Aspirado gástrico</p> <p>-Absceso cervical</p> <p>-LCR</p> <p>-Líquido ascítico</p> <p>-Líquido pericárdico</p>	<p><b>Tipo de Investigación:</b> El tipo de investigación es básica porque tiene como objetivo buscar ampliar conocimientos científicos dentro de un determinado campo.</p> <p><b>Método y diseño de la investigación:</b> El presente estudio tiene por método ser de tipo descriptivo en el cual recopila datos e información de las características, propiedades y rasgos importantes del fenómeno que se quiere analizar.</p> <p>El presente estudio es de tipo no experimental porque no se manipulan las variables, es retrospectivo porque se recolectaron datos antes del momento del estudio y es de corte transversal porque los datos fueron recolectados una vez en un tiempo específico.</p> <p><b>Población muestra:</b> La población de muestras está integrada por todos los resultados de muestras respiratorias y no respiratorias procesadas en el</p>

<p>respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú 2020?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Cuál es el índice <i>Kappa</i> de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima-Perú 2020?</li> </ul>	<p>muestras respiratorias y no respiratorias.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar el índice <i>Kappa</i> de la prueba Genexpert MTB/RIF en muestras respiratorias y no respiratorias.</li> </ul>			<p>Centro de Excelencia para el control de la transmisión de la tuberculosis (CENEX) del Hospital Nacional Hipólito Unanue, durante el año 2020.</p> <p>Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, donde se incluyen 596 muestras de todos los pacientes que presentan comorbilidad y que cumplieron con el criterio de inclusión y exclusión para el presente estudio.</p>
--	--	--	--	---

**ANEXO N° 3 - APROBACION DEL PROYECTO DE INVESTIGACION POR  
LA UNIVERSIDAD NORBERT WIENER**



**COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA  
INVESTIGACIÓN**

Lima, 16 de junio de 2021

Investigador(a):  
**TAIPE TUÑOQUE, GERALDINE MARÍA**  
Exp. N° 428-2021

---

Cordiales saludos, en conformidad con el proyecto presentado al Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, titulado: **“RENDIMIENTO DE LA PRUEBA GENEXPERT MTB/RIF EN EL DIAGNÓSTICO DEL Mycobacterium tuberculosis EN MUESTRAS RESPIRATORIAS Y NO RESPIRATORIAS DEL HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE LIMA-PERÚ 2020” V2**, el cual tiene como investigador principal a **TAIPE TUÑOQUE, GERALDINE MARÍA**.

Al respecto se informa lo siguiente:

El Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, en sesión virtual ha acordado la **APROBACIÓN DEL PROYECTO** de investigación, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es de un año a partir de la emisión de este documento.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Debe presentar 01 informe de avance cumplidos los 6 meses y el informe final debe ser presentado al año de aprobación.
4. Los trámites para su renovación deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento juntamente con el informe de avance correspondiente.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente



---

**Yenny Marisol Bellido Fuentes**  
Presidenta del CIEI- UPNW

## ANEXO N° 4 - APROBACION DEL PROYECTO DE INVESTIGACION POR LA INSTITUCION

	PERU	Ministerio de Salud	Hospital Nacional "Hipólito Unanue"	Comité Institucional de Ética en Investigación
---	------	---------------------	-------------------------------------	--

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

**CARTA N° 045 - 2021 - CIEI-HNHU**

A : GERALDINE MARÍA TAÍPE TUÑOQUE

ASUNTO : Aprobación de Proyecto de tesis

Referencia : Expediente N° 20-001649-001

FECHA : El Agustino, 21 de mayo del 2021

---

Es grato dirigirme a usted, para saludarle cordialmente y dar respuesta al documento de referencia donde solicita revisión y aprobación del Proyecto de tesis titulado: "Rendimiento de la prueba Genexpert MTB/RIF en el diagnóstico del Mycobacterium tuberculosis en muestras respiratorias del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima – Perú 2020", para optar el título profesional de Licenciado en Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica - UNW.

El Comité, en sesión virtual del miércoles 05 de mayo del presente año, y según consta en el Libro de actas N° 7, acordó por unanimidad: Aprobar el Proyecto de Tesis antes mencionado.

Atentamente,

  
**ANGÉLICA RICCI YÁRVILCA**  
Médica del Comité de Ética en Investigación

ARY/archivo

---

Avenida César Vallejo N° 1390 distrito El Agustino - Lima - Perú  
Correo electrónico : ciei@hnhu.gob.pe - angelicaricci05@yahoo.es Teléfono: 2919092 , 3627777 anexo 2395

## **ANEXO N° 5 - Técnica**

El procedimiento del trasvasado e inactivación de la muestra se puede realizar en un laboratorio de bajo riesgo<sup>38</sup>.

- Colocarse el EPP correspondiente.
- Utilizar guantes de nitrilo desechables.
- Etiquetar cada cartucho con la identificación de la muestra sin tocar el código de barras.
- Con una pipeta de transferencia descartable trasladar 1 ml de muestra al tubo de 15 ml.
- Adicionar el reactivo (Hidróxido de sodio e isopropanol) 2 ml cerrar el tubo y agitar 20 veces o usar vórtex por 10 a 15 segundos.
- Incubar la muestra durante 15 minutos a una temperatura entre 20° o 30°C.
- agitar enérgicamente de 10 a 20 veces o usar el vórtex por 10 a 15 segundos.
- Incubar la muestra durante 5 minutos a temperatura ambiente.

### **Preparación del cartucho**

- Verificar siempre que el cartucho se encuentre en buen estado.
- Abrir la tapa del cartucho, y utilizando una pipeta transferencia aspirar hasta la marca de la pipeta y lentamente transferir en posición vertical la muestra dentro del cartucho. Asegurar la tapa del cartucho.

### **Comienzo de la prueba**

- Encender el equipo Genexpert y después la computadora que contiene el programa GX.
- En el programa GX, presionar la opción crear prueba y luego completar los siguientes datos: identificador del paciente, identificador de la muestra, identificador del cartucho (código QR), identificador del módulo en el que se va colocar el cartucho.
- Tipo de muestra.

- En el equipo Genexpert, abrir el modulo seleccionado (aquel que parpadea con la presencia de una luz intermitente), colocar el cartucho en el interior y cerrar el modulo.
- En el programa GX seleccionar la opción “iniciar prueba” y esperar el tiempo necesario hasta que la prueba termine.
- Terminando el proceso, verificar los datos, el resultado y las gráficas generas por las sondas.
- Retirar el cartucho utilizado y desecharlo en una bolsa de bioseguridad.

Las evidencias demuestran que el Genexpert MTB/RIF detecta algunas cepas resistentes a rifampicina y que por otro lado pueden ser sensibles por los métodos fenotípicos (PSD) en este caso solo la secuenciación podrá determinar los resultados discordantes, por lo general se resuelve a favor del Genexpert MTB/RIF, el paciente deberá continuar con el tratamiento de TB-MDR<sup>39</sup>.



## PROCESO DEL ENSAYO GENEXPERT MTB/RIF

1. Observar macroscópicamente la calidad y cantidad de muestra.

2. Rotular el tubo falcón de 15ml y cartucho Xpert con el código de muestra.  
3. Con una pipeta de transferencia, trasvasar un 1 ml de muestra al tubo falcón.

4. Agregar 2 ml de reactivo para la inactivación de otras bacterias presentes en la muestra. La proporción es de 2:1 (2 de reactivo y 1 de muestra).

-Verificar las muestras en orden para agregar los códigos.  
-Proceder a abrir con cuidado la tapa del frasco.

5. Agitar vigorosamente 20 veces o usar un vórtex.  
- Dejar reposar por 10 minutos.  
- Repetir una vez más el paso 5 y dejar reposar por 5 minutos.

6. Pasado el tiempo de reposo, transferir con la pipeta del kit hasta la marca en el cartucho y llevarlo cuidadosamente al equipo Genexpert.

7. Llenar los datos de la muestra, lote de cartucho y seleccionar el módulo a usar en el software.

8. Dar inicio al proceso.  
9. Después de una 1 hora y 45 minutos verificar el resultado del ensayo con la gráfica de las sondas.

