

GeneXpert como método de diagnóstico de la tuberculosis en Santiago de Cuba

GeneXpert as diagnostic method of tuberculosis in Santiago de Cuba

Dainer Rogelio Acosta Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7469-3178>

Leordanys Domínguez Sánchez² <https://orcid.org/0000-0001-8436-5725>

Joaquín López González¹ <https://orcid.org/0000-0002-4554-5886>

Serguei Duarte Grandales¹ <https://orcid.org/0000-0002-6027-3460>

¹Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso. Santiago de Cuba, Cuba.

²Hospital General Docente Orlando Pantoja Tamayo, Contramaestre. Santiago de Cuba, Cuba.

* Autor para la correspondencia. Correo electrónico: dcosta@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis es un problema de salud en el mundo, por lo que se necesitan métodos como el GeneXpert para realizar un diagnóstico rápido y seguro.

Objetivo: Determinar la precisión del GeneXpert como método para el diagnóstico de la tuberculosis en Santiago de Cuba en relación con los estudios tradicionales.

Métodos: Se efectuó un estudio descriptivo y transversal desde diciembre de 2018 hasta igual mes de 2019 de 31 pacientes a quienes se les realizaron los 3 métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Se utilizaron variables, tales como edad, sexo, muestras estudiadas, positividad de los métodos utilizados, así como concordancia entre el GeneXpert y el cultivo mediante el índice de Kappa.

Resultados: En la serie predominaron los pacientes mayores de 50 años (48,4 %), el sexo masculino (66,7 %) y el esputo como muestra más representativa (80,6 %);

asimismo, el cultivo resultó positivo en 32,3 % y el GeneXpert en 22,6 %. En tanto, se diagnosticó tuberculosis en 11 pacientes y el índice de Kappa fue de 0,58.

Conclusiones: La determinación de GeneXpert en el diagnóstico de la tuberculosis es precisa, dada su sensibilidad y especificidad altas en relación con los estudios tradicionales de esputo y cultivo, lo cual se confirmó por la elevada concordancia del índice de Kappa.

Palabras clave: genexpert; tuberculosis pulmonar; *Mycobacterium tuberculosis*; diagnóstico molecular.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is a health problem worldwide, reason why methods as the GeneXpert are needed to carry out a quick and safe diagnosis.

Objective: To determine the accuracy of GeneXpert as a method for the diagnosis of tuberculosis in Santiago de Cuba in connection with the traditional studies.

Methods: A descriptive and cross-sectional study was carried out from December, 2018 to the same month in 2019 of 31 patients to whom the 3 methods for the diagnosis of tuberculosis were carried out. Some variables were used, such as age, sex, studied samples, positivity of the used methods, as well as consistency between the GeneXpert and the culture by means of the Kappa index.

Results: In the series there was a prevalence of the patients over 50 years (48.4 %), male sex (66.7 %) and sputum as more representative sample (80.6 %); also, the culture was positive in 32.3 % and GeneXpert in 22.6 %. As long as, tuberculosis was diagnosed in 11 patients and the Kappa index was 0.58.

Conclusions: The determination of GeneXpert in the diagnosis of tuberculosis is necessary, given its high sensibility and specificity in connection with the traditional studies of sputum and culture, which was confirmed due to the high consistency of the Kappa index.

Key words: genexpert; lung tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; molecular diagnosis.

Recibido: 16/09/2021

Aprobado: 07/12/2021

Introducción

La prueba de reacción en cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) polimerasa fue el primer método disponible para amplificar secuencias de ácidos nucleicos a finales de la década de los 80; sin embargo, su aplicación en el diagnóstico de la tuberculosis (TB) había sido muy limitada, debido principalmente a la complejidad en la extracción, amplificación y detección del ADN de micobacterias y a los riesgos de seguridad biológica inherentes a su uso.⁽¹⁾

Entre las numerosas pruebas disponibles de amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de tuberculosis, la GeneXpert *Mycobacterium tuberculosis*/rifampicina (MTB/RIF) es una de las más ampliamente evaluadas, pues constituye un método molecular automatizado que integra la extracción de ADN, la amplificación genómica por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, la detección semicuantitativa y la detección de la resistencia a la rifampicina debido a mutaciones en el gen *rpoB*, con lo cual el diagnóstico de tuberculosis y de resistencia a este medicamento se obtienen en 2 horas.⁽²⁾

De esta manera, en diciembre de 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) certificó la prueba GeneXpert MTB/RIF para evaluar muestras pulmonares, especialmente en entornos con altas tasas de tuberculosis asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y de tuberculosis multirresistente.^(3,4)

La tuberculosis es una afección infectocontagiosa aguda, subaguda o crónica que puede dañar distintos órganos, principalmente a los pulmones, con determinantes sociales y económicas bien definidas, causadas por el *Mycobacterium tuberculosis*;⁽⁵⁾ asimismo, es una de las 10 primeras causas de muerte en todo el mundo y la primera por un solo agente infeccioso.⁽⁶⁾

La OMS declaró la tuberculosis como una emergencia mundial, ya que su incidencia y prevalencia altas se acompañan de tasas elevadas de mortalidad, pues se considera

que un tercio de la población del mundo ha sido infectada por MTB en algún momento; igualmente, cada año se informan entre 8-10 millones de casos nuevos y entre 2-3 millones de defunciones. África y Asia son los continentes con mayor número de afectados, seguidos por América Latina.⁽⁷⁾

De acuerdo con los datos del Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH (ONUSIDA), en 2017 unos 10 millones de personas en todo el orbe presentaron TB;⁽⁸⁾ mientras que en Latinoamérica la OMS estimó para este mismo año 282 000 casos nuevos y recaídas por esta enfermedad, lo que representa 3 % de la carga mundial.⁽⁹⁾

Por su parte, en 2018 se registraron en Cuba 651 casos, de ellos 491 correspondieron al sexo masculino y 160 al femenino, con tasas de 8,8 y 2,8 por 100 000 habitantes, respectivamente. En ese mismo año, en la provincia de Santiago de Cuba, se notificaron 40 casos nuevos, para una tasa de 2 por 100 000 habitantes, por lo que se ubicó en el cuarto lugar por provincias, superada por La Habana, Granma y Ciego de Ávila.⁽¹⁰⁾

Teniendo en cuenta los aspectos epidemiológicos de la TB, la importancia de obtener un diagnóstico rápido para un tratamiento oportuno, así como la ausencia de investigaciones en la provincia donde se haya empleado el método GeneXpert MTB/RIF, los autores realizaron el presente estudio con vistas a determinar la precisión de este para el diagnóstico de la tuberculosis en relación con los métodos tradicionales.

Métodos

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 31 pacientes atendidos en el Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba, desde diciembre de 2018 hasta igual mes de 2019, a quienes se les realizaron los 3 métodos para el diagnóstico de la tuberculosis (se hizo alusión a los 11 casos positivos), con vistas a determinar la precisión del GeneXpert en relación con los estudios tradicionales.

La información se obtuvo de la base de datos sobre GeneXpert MTB/RIF y tuberculosis del Centro Provincial de Microbiología, de donde se extrajo la información necesaria, previa aprobación del consejo científico. Para su procesamiento se usó el sistema Microsoft Office Excel.

Se utilizaron variables de interés tales como edad, sexo, muestras estudiadas, positividad de los métodos utilizados, concordancia entre el GeneXpert MTB/RIF y el cultivo Löwestein Jensen, así como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del GeneXpert MTB/RIF y el cultivo. Se determinó la concordancia entre el GeneXpert MTB/RIF y el cultivo mediante la siguiente fórmula:

Kappa (K) = $(P_o - P_e) / (1 - P_e)$, donde:

P_o : proporción de concordancia observada

P_e : proporción de concordancia esperada por azar

$1 - P_e$: acuerdo o concordancia máxima posible no debida al azar

Resultados

En la casuística (tabla 1) predominaron el grupo etario de más de 50 años (48,4 %) y el sexo masculino en ese mismo grupo (12, para 80,0 %). En general, 22 de los 31 pacientes eran de este mismo sexo (66,7 %).

Tabla 1. Pacientes según grupo de edades y sexo

Grupos de edades (en años)	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%		
30-40	4	80	1	20	5	16,1
40-50	6	54,5	5	5,5	11	35,5
Más de 50	12	80,0	3	20,0	15	48,4
Total	22	66,7	9	33,3	31	100,0

La mayoría de las muestras analizadas correspondieron al esputo (25, para 80,6 %), seguido por el líquido pleural (4, para 13,0 %) y por el líquido ascítico (2, para 6,4 %). Del total de cultivos (tabla 2), 10 resultaron positivos (32,3 %), lo cual descendió en la tinción Ziehl-Neelsen y el GeneXpert MTB/RIF con 7 para ambos (22,6 %); en

oposición a lo anterior, la negatividad se incrementó de 67,7 % para el cultivo a 77,4 % para la tinción Ziehl-Neelsen y el GeneXpert MTB/RIF, respectivamente. Es importante señalar que en un mismo paciente se pudo obtener más de una técnica positiva o negativa y que el método de cultivo empleado fue el de Löwestein Jensen.

Tabla 2. Positividad de los métodos utilizados

Diagnóstico	Tinción		Cultivo		GeneXpert	
	Ziehl-Neelsen		Löwestein Jensen		GeneXpert	
	No.	%	No.	%	No.	%
Positivo	7	22,6	10	32,3	7	22,6
Negativo	24	77,4	21	67,7	24	77,4
Total	31	100,0	31	100,0	31	100,0

Asimismo, se diagnosticaron 11 pacientes con tuberculosis (tabla 3), de ellos 10 resultaron positivos por cultivo y uno por GeneXpert MTB/RIF con cultivo negativo, por lo que se obtuvo una concordancia observada global entre GeneXpert MTB/RIF y el cultivo de 0,83, así como una concordancia esperada por azar de 0,59, con un índice Kappa de 0,58.

Tabla 3. Casos positivos de tuberculosis según la concordancia entre el GeneXpert y el cultivo

		Cultivo		
		Positivo	Negativo	Total
GeneXpert	Positivo	6	1	7
	Negativo	4	20	24
Total		10	21	31

$P_o = (6+20)/31 = 0,83$, $P_e = (7 \times 10 + 24 \times 21)/31^2 = 0,59$, $K = (P_o - P_e)/(1 - P_e) = 0,58$

Al comparar el GeneXpert MTB/RIF y el cultivo se observó que ambos mostraron una sensibilidad de 60,0 y 90,9 %, una especificidad de 95,2 y 100%, un valor predictivo positivo de 85,7 y 100 % y un valor predictivo negativo de 83,3 y 95,0 %, para el primero y el segundo, respectivamente.

Discusión

Los resultados en cuanto a la edad y el sexo en esta casuística se correspondieron con los de Peñata *et al.*⁽³⁾ donde primaron los pacientes de 56 años y más (25,5 %) y el sexo masculino (60,5 %), así como también con los informados en series similares como la de Barriga *et al.*⁽¹⁾

En relación con las muestras analizadas, los autores citados previamente^(1,3) refieren que la mayoría de estas correspondieron al líquido cefalorraquídeo, por lo que no concuerdan con los hallazgos de esta investigación. De manera análoga, Borraz *et al.*⁽¹¹⁾ destacan un número importante de muestras respiratorias (62,5 % de estas por esputo), aunque su universo fue mayor que el de este trabajo.

De acuerdo con las técnicas diagnósticas empleadas, los resultados difieren de los descritos en la bibliografía consultada,⁽¹¹⁾ donde el cultivo y el GeneXpert tienen igual positividad (78,3 %) y negatividad (21,7 %); mientras que otros autores⁽¹⁾ señalan mayor positividad del cultivo (12,5 %), aunque con un método diferente (*Mycobacteria Growth Indicator Tube System*) al empleado en esta investigación. También afirman que el GeneXpert presenta mayor positividad (10,9 %) que el método de cultivo Löwestein Jensen (9,8 %). De igual manera, otros hacen referencia a un porcentaje superior del GeneXpert MTB/RIF.⁽³⁾

De acuerdo con los casos positivos de tuberculosis y la concordancia entre el GeneXpert MTB/RIF y el cultivo, en la casuística estudiada se encontró que el índice de Kappa tuvo una concordancia moderada según la clasificación de Landis y Koch.^(12,13) Contrariamente, en un artículo publicado⁽¹⁴⁾ se revela que dicho índice resultó ser de 0,96, con una concordancia casi perfecta, con 25 muestras positivas para MTB, aunque estos autores solo estudiaron tipos extrapulmonares.

Por su parte, autores ya citados⁽³⁾ no encontraron la misma concordancia según su índice de Kappa (0,81), entre el GeneXpert y el cultivo, en relación con los resultados aquí obtenidos; asimismo, Mederos *et al.*⁽¹⁵⁾ hallaron una concordancia por encima de 90 % entre el GeneXpert, el cultivo y la baciloscopia mediante la tinción de Ziehl-Neelsen, aunque cabe destacar que el universo de estudio fue mayor a este, con 152 muestras analizadas y solo de origen pulmonar (de pacientes sintomáticos), lo que

puede llevar a que los estudios diagnósticos empleados tengan mayor posibilidad de ser positivos y, por ende, que la concordancia entre ellos sea mayor.

Borraz *et al*⁽¹¹⁾ puntualizan en su artículo que con respecto al cultivo, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el predictivo negativo fue de 100 % y en el GeneXpert la sensibilidad y el valor predictivo negativo resultó menor que el de este trabajo (10 y 25 %, respectivamente).

Igualmente Barriga *et al*⁽¹⁾ corroboraron menor sensibilidad del cultivo (67,34 %), pero sí hubo coincidencia con la especificidad, el valor predictivo positivo y el predictivo negativo. En cuanto al GeneXpert los resultados no fueron los mismos.

Finalmente, en este estudio se revela la precisión del GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico de la tuberculosis, dada su sensibilidad y especificidad altas en relación con los estudios tradicionales de esputo y cultivo, lo cual se confirmó por la elevada concordancia del índice de Kappa.

Referencias bibliográficas

1. Barriga Angulo G, Solís Trejo M, Aceves Rosas A, López Álvarez L, Ramírez Cruz F, Monzalvo Hernández ME, Hernández Sánchez EA, Arumir Escobar C. Evaluación de la prueba GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico rápido de la tuberculosis y de la resistencia a rifampicina en muestras extrapulmonares. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2014 [citado 28/02/2020];61(3):140-4. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt143d.pdf>
2. Alvis Zakzuk NJ, Carrasquilla MA, Jhajaira Gómez V, Robledo J, Alvis Guzmán NR, Hernández JM. Precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente. *Biomédica.* 2017 [citado 04/03/2020]; 37:397-407. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3437/3618>

3. Peñata A, Salazar R, Castaño T, Bustamente, Ospina S. Diagnóstico molecular de tuberculosis extrapulmonar y sensibilidad a rifampicina con un método automatizado en tiempo real. *Biomédica*. 2016 [citado 28/02/2020]; 36(Supl.1):78-89. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3088>
4. Loredó Torres J, Albínez Pérez J, Colunche Narvaez C, CornejoPortella J. GeneXpert como método diagnóstico de tuberculosis pulmonar en una paciente con VIH y lupus eritematoso sistémico: reporte de caso. *Rev Méd Trujillo*. 2019 [citado 28/02/2020]; 14(2):99-104. Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/2393>
5. Toledano Grave de Peralta Y, Lafargue Mayoz D, Montero Migota M, Curí Quevedo S, Campos Muñoz M. Tuberculosis: tendencia, pronóstico y factores de riesgo afines en la provincia de Santiago de Cuba (2004-2014). *Medisan (Santiago de Cuba)*. 2016 [citado 03/03/2020]; 20(4):452. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000400005
6. Zamboni Berra T, Inomata Bruce AT, Mathias Alves Y, Vieira Ramos AC, Giacomet CL, Arcêncio RA. Impacto de la prueba rápida molecular GeneXpert® MTB/RIF en la detección de tuberculosis: tendencias temporales y territorios vulnerables. *Rev Latin Am Enfermagem*. 2021 [citado 01/02/2022]; 29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.4412.3441>
7. Rendón LA., Rendón Medina RA., Gómez Villareal JP. Tuberculosis y otras micobacterias. En: González F. Diagnóstico y tratamiento en neumología. 2da ed. México: Editorial el Manual Moderno; 2016. p. 198-208.
8. ONUSIDA. Hoja informativa. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. 2020. [citado 21/06/2020]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
9. Amaya G, Contrera M, Arrieta F, Montano A. Rendimiento del GeneXpert en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en la edad pediátrica. *Arch. Pediatr. Urug*. 2020 [citado 1 Feb 2022]; 91(supl.2). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-12492020000800012&script=sci_arttext

10. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros Médicos y Estadísticos de Salud. Morbilidad. Anuario Estadístico de Salud. 2018. La Habana: MINSAP; 2019.
11. Borraz Noriega D, Robledo Pascual JC, Torres Pérez JA, Flores Barrientos OI. Utilidad de la prueba de detección de ácidos nucleicos GeneXpert tuberculosis (MTB/RIF) en muestras respiratorias y no respiratorias en un hospital de referencia. *Med Inter Méx.* 2018 [citado 28/02/2020]; 34(3):381-7. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000300005
12. Cortés Reyes E, Rubio Romero JA, Gaitán Duarte H. Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y la reproducibilidad de pruebas diagnósticas. *Rev Colombiana Obstet Ginecol.* 2010 [citado 12 /07/2020]; 61(3):247-55. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342010000300009&lng=en&nrm=iso&tlng=es
13. Díaz Dilernia F, Fresneda MJ, Deré JJ, Zicaro JP, Costa Paz M, Heraldo Yacuzzi C. Clasificación de las lesiones meniscales de ISAKOS: estudio de probabilidad intra e interobservador. *Rev Asoc Argent Traumatol Deport.* 2016 [citado 17/07/2020]; 23 (1). Disponible en: <https://g-se.com/clasificacion-de-lesiones-meniscales-de-isakos-estudio-de-reproducibilidad-intra-e-interobservador-2228-sa-15885393fcd4dc>
14. García P, Balcells ME, Castillo C, Miranda C, Geoffroy E, Román JC, Wozniak A. Evaluación de la técnica Xpert® MTB/RIF para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* complex en muestras extra-pulmonares. *Rev Chil Infectol.* 2017 [citado 28/02/2020]; 34(4):333-9. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000400333
15. Mederos Cuervo LM, Martínez Romero MR, Sardiñas Aragón M, García León G, Chilemo Tunyth S, Díaz Rodríguez R. Importancia diagnóstica del GeneXpert Mtb-Rif en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *AVFT.* 2018 [citado 01/02/2022]; 37(4):355-9. Disponible en: https://www.revistaavft.com/images/revistas/2018/avft_4_2018/8_importancia_diagnostica_del_genexpert.pdf

Conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Dainer Rogelio Acosta Sánchez: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, validación, redacción–borrador original así como redacción–revisión y edición. Participación: 50 %.

Leordany Domínguez Sánchez: análisis formal, validación. Participación: 20 %.

Joaquín López González: Elaboración del informe y aprobación. Participación: 15 %.

Serguei Duarte Grandales: Elaboración del informe y aprobación. Participación: 15 %.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).