

Aplicabilidad de la herramienta molecular GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico de la Tuberculosis.

Applicability of the molecular tool GeneXpert MTB/RIF for the diagnosis of Tuberculosis.

Lilian María Mederos Cuervo ^a, María Rosarys Martínez Romero ^a, Misleidis Sardiñas Aragón ^a, Grechen García León ^a, Ernesto Gerardo Pereira Gross ^a, Raúl Díaz Rodríguez ^a.

^a Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Tuberculosis, Lepra y Micobacterias Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), Centro Colaborador OPS/OMS mederos@ipk.sld.cu

Recibido: 6 de marzo de 2019;

Aceptado: 26 de agosto de 2020;

RESUMEN

En las infecciones producidas por *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) la evolución clínica es disímil, por lo que es importante lograr un rápido y correcto diagnóstico, se hace necesario implementar nuevas herramientas diagnósticas. En el presente estudio se realizó la comparación entre la técnica molecular GeneXpert MTB/RIF importante herramienta diagnóstica que permite también detectar la sensibilidad y/o resistencia a la Rifampicina, y las técnicas convencionales diagnósticas establecidas; baciloscopía (BK) y cultivo en Löwenstein-Jensen (L-J), para demostrar su aplicabilidad diagnóstica a partir de muestras clínicas. Se analizaron 287 muestras procedentes de pacientes sintomáticos, 146(50.9%) eran pacientes VIH/Sida. El mayor por ciento de detección de *Mtb* se obtuvo por la técnica molecular GeneXpert MTB/RIF, sin embargo, si observamos la diferencia entre el porcentaje obtenido por Xpert MTB/RIF y el cultivo bacteriológico no fue estadísticamente significativo obteniendo un valor de $p=0.2324$. Es importante señalar que Xpert MTB/RIF nos permitió detectar en 3 pacientes resistencia a la Rifampicina. La BK fue la técnica que obtuvo menor porcentaje de positividad. Este estudio reafirmó la aplicabilidad de dicha herramienta molecular para el diagnóstico de TB tanto en muestras pulmonares como extrapulmonares, el acortamiento de tiempo diagnóstico permite al clínico el inicio del tratamiento específico, evitando en el paciente la diseminación de la infección.

Palabras claves: GeneXpert MTB/RIF, VIH/Sida, *Mycobacterium tuberculosis*.

ABSTRACT

In infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), the clinical evolution is dissimilar, so it is important to achieve a quick and correct diagnosis, it is necessary to implement new diagnostic tools. In the present study, a comparison was made between the molecular technique GeneXpert MTB / RIF, an important diagnostic tool that also allows the detection of sensitivity and / or resistance to Rifampicin, and the established conventional diagnostic techniques; smear microscopy (BK) and culture in Löwenstein-Jensen (L-J), to demonstrate its diagnostic applicability from clinical samples. 287 samples from symptomatic patients were analyzed, 146 (50.9%) were HIV / AIDS patients. The highest percentage of *Mtb* detection was obtained by the GeneXpert MTB / RIF molecular technique, however, if we observe the difference between the percentage obtained by Xpert MTB / RIF and the bacteriological culture, it was not statistically significant, obtaining a value of $p = 0.2324$. It is important to note that Xpert MTB / RIF allowed us to detect resistance to Rifampicin in 3 patients. The BK was the technique that obtained the lowest percentage of positivity. This study reaffirmed the applicability of this molecular tool for the diagnosis of TB in both pulmonary and extrapulmonary samples; the shortening of the diagnostic time allows the clinician to start specific treatment, avoiding the spread of the infection in the patient.

Keywords: GeneXpert MTB / RIF, HIV / AIDS, *Mycobacterium tuberculosis*.

INTRODUCCION

La tuberculosis (TB) sigue constituyendo un importante problema de salud a nivel mundial. La emergencia y diseminación de cepas de *Mtb* resistentes a diferentes fármacos, representa actualmente un serio problema para el control de la infección, por lo que el diagnóstico temprano de una TB activa y la detección precoz de cepas *multidrogoresistentes* (TB-MDR) es esencial para interrumpir su transmisión. Por otra parte, esta enfermedad es una de las principales causas de muerte en pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. ⁽¹⁾

La principal limitación de los Programas de Control de la Tuberculosis es la dificultad para lograr el diagnóstico temprano de la enfermedad. La baciloscopia ha sido y es a nivel mundial el método inicial para el diagnóstico de la TB, por su simplicidad, rapidez de procesamiento y bajo costo. Sin embargo, la baja sensibilidad respecto al cultivo, justamente menor en los países de baja incidencia de TB, limita la utilidad de esta técnica. Por otra parte el cultivo tiene una mayor sensibilidad, pero para lograr el crecimiento micobacteriano requiere de un largo período de tiempo que oscila entre 30-60 días. Por eso, en los últimos decenios se han desarrollado nuevos métodos moleculares para el diagnóstico de la TB, que intentan superar estas limitaciones. Sin embargo, alguno de estos métodos presenta desventajas en riesgos de contaminación cruzada, y que no resulta de utilidad en el control de tratamiento, ya que no distinguen entre bacilos viables y no viables. ^(2,3)

La técnica molecular GeneXpert MTB/RIF, es un ensayo automatizado para el diagnóstico de la TB basado en la detección de ácidos nucleicos específicos de *Mtb*, a partir de muestras clínicas. Esta novedosa herramienta diagnóstica logra simplificar la identificación del ADN micobacteriano, integrando y automatizando los tres procesos requeridos para pruebas moleculares basadas en PCR: extracción, amplificación y detección, reduciendo así la complejidad de las pruebas moleculares, el riesgo de contaminación cruzada y las limitaciones de bioseguridad, otra de sus ventajas además de detectar la presencia de *M. tuberculosis* directamente de una muestra clínica, es que conjuntamente es capaz de identificar al gen *rpoB* el cual codifica la resistencia a la Rifampicina, todos estos valiosos resultados tan solo en 2h. Esta técnica ha demostrado tener muy buena sensibilidad y especificidad. ^(3,4)

La realización de este estudio propone reafirmar la aplicabilidad del ensayo molecular Xpert MTB/RIF al compararla con los resultados del diagnóstico convencional, técnica que logra la caracterización etiológica de las infecciones pulmonares y extrapulmonares donde se sospechara clínicamente que estas fuesen provocadas por *Mycobacterium tuberculosis*, además de permitir conocer la sensibilidad y/o resistencia a la Rifampicina, en un corto período de tiempo lo cual permitirá el inicio del tratamiento específico, evitando la diseminación de la infección.

Material y Métodos:

El diseño de este estudio fue de tipo descriptivo-prospectivo, en él se analizaron las muestras recibidas en el Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Tuberculosis, Lepra y Micobacterias (LNRI-TB/Lepra/Micobacterias) del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), durante el período enero – diciembre, 2018. Se analizaron un total de 287 muestras pulmonares y extrapulmonares procedentes de pacientes sintomáticos, de estas

146 (50.90%) de pacientes VIH/Sida, atendidos en el “Hospital Nacional de Referencia de Atención a pacientes VIH/Sida” del IPK.

Los criterios de inclusión establecidos para la selección de las muestras fueron: muestras que cumplieran con los criterios microbiológicos y de bioseguridad establecidos. Todas las muestras fueron conservadas desde su recolección hasta su procesamiento en refrigeración a 4 °C.

Para el diagnóstico micobacteriano se utilizaron las técnicas convencionales diagnósticas establecidas; examen directo o baciloscopia (BK) empleando coloración de Ziehl-Neelsen, y examen por cultivo en medio sólido Löwenstein-Jensen (L-J), según las Normas y Procedimientos establecidos en un laboratorio diagnóstico de Micobacteriología. (5-7)

El método de descontaminación seleccionado para ser utilizado en las muestras pulmonares fue el método de Petroff Modificado. En el caso de las muestras extrapulmonares (la que lo requiera), el método de descontaminación seleccionado fue el del ácido sulfúrico al 4%, sin embargo, antes de comenzar el proceso de descontaminación, del volumen total de cada muestra se tomó una alícuota de 1 mL el cual fue destinado para la aplicación de la técnica diagnóstica molecular Xpert MTB/RIF. La identificación de *Mycobacterium tuberculosis* se realizó a partir de los cultivos, utilizando el ensayo inmunocromatográfico SD BIOLINE para la detección del TB Ag MPT64. Para la aplicación del análisis molecular se realizó en equipo GeneXpert MTB/RIF marca Cepheid (EU) cumpliendo con el protocolo de trabajo según recomendaciones del fabricante; 1 mL de la muestra por 2 mL del reactivo descontaminante Xpert MTB/RIF, homogenización de la muestra, la cual después de descontaminada fue transferida al cartucho e introducido al equipo GeneXpert MTB/RIF, para la detección de *Mtb* y determinación de la susceptibilidad y/o resistencia a la Rifampicina, fármaco de primera línea en el tratamiento de TB. La obtención de los resultados se obtuvo en el período de 2:00h. (8-10)

Los resultados descritos por cada una de las técnicas serán comparados entre sí según su positividad, por la aplicación del programa estadístico EPIDAT versión 3.1, 2006 recomendado por la OPS se obtendrán los valores de los Indicadores de Desempeño (ID) de Xpert/MTB/RIF para demostrar su aplicabilidad diagnóstica.

RESULTADOS y DISCUSIÓN:

El total de muestras procesadas y analizadas en este trabajo fue 287, de estas 258 (89.9%) fueron muestras pulmonares y 29 (10.1%) muestras extrapulmonares. En la Tabla 1 se observa la cantidad y tipo de muestras analizadas, las muestras pulmonares fueron mayoritariamente esputos (225-78.4%), aunque también se incluyeron lavados bronquiales y líquidos pleurales, respecto a las muestras extrapulmonares estas fueron biopsia y líquidos corporales.

En la **Tabla 2**, aparece el número de positivos a *Mycobacterium tuberculosis* por cada una de las técnicas diagnósticas aplicadas. El mayor por ciento de detección a *Mtb* fue el obtenido al aplicar la técnica Xpert MTB/RIF, el por ciento de detección a *Mtb* en pacientes VIH/Sida fue del 45.4%.

En la **Tabla 3** se expone la interpretación de los resultados al aplicar la técnica Xpert MTB/RIF, respecto a la detección de *Mycobacterium tuberculosis* y resistencia y/o sensibilidad a la Rifampicina. Respecto a la resistencia a Rifampicina del total de muestras analizadas, tres (1.0%) presentaron resistencia a este fármaco antibacilar de primera línea.

Respecto a la muestra en que el equipo detectó Error 5011, el fabricante describe que este error puede ser a causa de que el cartucho utilizado no cumpliera con las condiciones

requeridas, que no estuviera herméticamente cerrado, o que la válvula no funcionó correctamente. ⁽¹⁰⁾

Sin embargo, debemos señalar que esta muestra, si pudo ser identificada por las técnicas convencionales de BK y cultivo en medio Löwenstein-Jensen, lo que reafirma lo recomendado por algunos autores, de aplicar conjuntamente las técnicas moleculares con las convencionales.

En la **Tabla 4** se muestra el comportamiento de los Indicadores de Desempeño (ID) del Xpert MTB/RIF con respecto a los métodos convencionales utilizados. Donde se destacan los valores de especificidad (E-95.02%), sensibilidad (S-91.18%), índice de validez (IV-4.51%), e Índice de Youden (0.93) el cual nos da una medida de la efectividad de esta técnica diagnóstica molecular.

Los valores descritos en la **Tabla 4** respecto a sensibilidad, especificidad, índice de validez (los tres >90%) e índice de Youden (con valor cercano a 1), o sea >0.75 demuestran el valor diagnóstico de la técnica molecular aplicada en este trabajo.

Aunque los resultados de la **Tabla 2** mostraron el mayor por ciento de detección de *Mtb* aplicando la técnica molecular Xpert MTB/RIF, la discordancia obtenida entre los resultados al aplicar la técnica de cultivo en medio sólido Löwenstein-Jensen, respecto al por ciento de aislamiento esta no fue significativa al obtenerse un valor de $p > 0,05$ ($p=0.2324$). Sin embargo es de señalar que esta técnica molecular aporta en solo 2 horas no solo la presencia o no de *Mtb* sino también la resistencia y/o sensibilidad frente a la Rifampicina fármaco de primera línea dato muy importante en el tratamiento de la TB por ser marcador de Multidrogoresistencia (TB-MDR), ya que con esta información de inmediato comenzaría tratamiento específico evitando el avance o diseminación de la infección. La baciloscopía o examen directo fue la que obtuvo menor porcentaje de positividad, resultado esperado pues de las tres técnicas empleadas en este estudio es la que necesitaría mayor concentración bacilar (>5,000 bacilos/mL). Otro resultado a señalar es que el ensayo molecular Xpert MTB/RIF permitió detectar la positividad a *Mtb* en 20(45,45%) de los pacientes VIH/Sida, lo que demuestra la utilidad de esta técnica, sobre todo porque la mayoría de estos pacientes cursan en muchos casos la enfermedad con BK negativa. ⁽¹¹⁾

Nuestros resultados son similares a los ya reportados por otros autores recientemente. ^(9,12,13)

Algunos autores plantean que la TB acelera la evolución de la enfermedad producida por el (VIH), hacia su condición Sida. Por otra parte se plantea que al existir un mayor número de casos de pacientes con coinfección VIH/Sida-TB aumenta también el riesgo de transmisión y mortalidad por TB en la comunidad, además de favorecer el desarrollo de formas de TB extrapulmonar, por esta razón en los grupos de pacientes más vulnerables a la infección es muy importante la aplicación de técnicas que nos permitan acortar el tiempo diagnóstico para poder evitar el avance y diseminación de la enfermedad. ^(14,15)

Se debe señalar los resultados tanto para las muestras pulmonares y extrapulmonares, teniendo en cuenta que en el caso de las muestras extrapulmonares estas son paucibacilares.

En la **Tabla 3** se observó el por ciento de resistencia a la Rifampicina, solo 3 pacientes presentaron resistencia, este dato es importante pues se ha comprobado que cuando la cepa aislada presenta resistencia a este fármaco, es muy probable que también haya desarrollado resistencia frente a la Isoniacida (en el 90% de los casos), lo que avizora al clínico de poder estar en presencia de una cepa Multidrogoresistente (MDR). ⁽⁹⁾

La emergencia y diseminación de cepas resistentes, representa actualmente un serio problema para el control mundial de la TB, por lo que el diagnóstico temprano de una TB activa y la detección precoz de cepas multidrogoresistentes (TB-MDR) es esencial para interrumpir su transmisión. Actualmente se estima que más de 480.000 personas desarrollan a

nivel mundial una TB-MDR definida como resistencia simultánea a Rifampicina e Isoniacida (sólo un 10% de ellas recibe una terapia adecuada), esto constituye una de las principales limitaciones de los Programas de Control de la Tuberculosis establecidos en cada país.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

En Cuba, a pesar de ser un país de baja carga de TB se mantiene la vigilancia sostenida de la resistencia a los medicamentos antituberculosos, hasta el momento se ha encontrado una baja prevalencia de resistencia, sin embargo, el LNRI-TB/Lepra/Micobacterias-IPK mantiene líneas de investigación encaminadas al desarrollo y evaluación de métodos alternativos para la detección rápida de resistencia, para garantizar que de manera oportuna se pueda indicar la terapéutica adecuada, evitando la propagación de la enfermedad.⁽¹⁸⁾

Los métodos moleculares ofrecen ventajas sobre las técnicas convencionales para la detección e identificación rápida de cepas del complejo *Mtb* y de otras especies micobacterianas, como son: acortamiento del tiempo diagnóstico (2-48 horas), confianza y reproducibilidad. El uso de estos métodos moleculares permite mejorar el manejo del paciente, ya algunos son recomendados por la OMS.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

A pesar de la eficiencia aportada por Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la TB, esta técnica presenta algunas desventajas como; el que al detectar la presencia del ADN en el caso de un paciente sometido a tratamiento pudiera que detecte el ADN donde los bacilos presentes ya no sean viables, pero si detectables, lo que demuestra que esta técnica no debe ser recomendada para el seguimiento de tratamiento, pues solo detecta la resistencia a la Rifampicina.⁽¹⁹⁾

La OMS considerando el costo de este equipo y su mantención, recomienda que este no debiera ser aplicado a todos los pacientes, su utilización principal debe ser en aquellos grupos de pacientes más vulnerables a contraer esta enfermedad, como son los pacientes VIH/Sida y pacientes que por otras causas puedan tener algún otro tipo de deterioro en su barrera inmunológica lo cual los haga más susceptible a contraer la infección. Por otra parte por su alta especificidad también está indicado en pacientes con baciloscopia positiva, pues si el Xpert es negativo o sea que no detecta la presencia de *Mycobacterium tuberculosis*, se descartaría la presencia de alguna otra especie micobacteriana no tuberculosa. Por su alta sensibilidad la OMS no lo recomienda en pacientes que anteriormente hayan tenido una TB pues cualquier residuo de ADN micobacteriano que haya quedado del pasado será amplificado dando un resultado falso positivo. Se debe tener en cuenta que un resultado negativo no descarta 100% la enfermedad, por lo que debe prevalecer el criterio clínico y diagnóstico microbiológico.^(16, 20)

Tabla 1. Clasificación de los especímenes estudiados según el tipo de muestra.

Tipo de muestras	No. de muestras (%)
Esputo	225 (78.3%)
Líquido Pleural	18 (6.2%)
Cepillado Bronquial	1 (0.3%)
Aspirado Traqueal	1 (0.3%)
Broncoscopia	13 (34.8%)
Biopsia Tejido Ganglionar	12 (4.18%)
Líquido Ascítico	7 (2.43%)
Líquido Pericárdico	1 (0.3%)
Líquido Cefalorraquídeo	9 (3.31%)
TO Total	287

Tabla 2. Comparación de los resultados positivos por las tres técnicas diagnósticas empleadas.

Tipo de Prueba	Resultados Positivos (%)	Resultados Positivos VIH+ (%)
Xpert TB/RIF.	44 (15.33%)	20 (45.4%)
Cultivo	35 (12.20%)	13 (37.1%)
Baciloscopia	27 (9.4%)	8 (29.6%)
Total	106 (36.9%)	41 (38.7%)

Tabla 3. Interpretación de los resultados al aplicar la técnica molecular diagnóstica GeneXpert MTB/RIF.

Categorías	Total
Detección Alta <i>Mtb</i> / Resistente a Rifampicina	2(0.7%) →
Detección Alta <i>Mtb</i> / No Resistente a Rifampicina	13(4.5%)
Detección Media <i>Mtb</i> / Resistente a Rifampicina	1(0.3%) →
Detección Media <i>Mtb</i> / No Resistente a Rifampicina	7(2.4%)
Detección Baja <i>Mtb</i> / Resistencia Indeterminada	1(0.3%)
Detección Baja <i>Mtb</i> / No Resistente a Rifampicina	20(7.0%)
No Detección de <i>Mtb</i>	241(83.9%)
Error 5011	1(0.3%)
Test invalidado	1(0.3%)
Total	287

Tabla 4. Valores de Indicadores de Desempeño.

Indicadores de Desempeño	Valores
Sensibilidad	91.18%
Especificidad	95.02%
Índice de validez	94.51%
Valor predictivo +	73.81%
Valor predictivo -	98.59%
Prevalencia	13.33%
Índice de Youden	0.93

CONCLUSIONES:

En este estudio se reafirma la aplicabilidad de esta técnica molecular para el diagnóstico de la TB, pues en muy corto tiempo permite realizar tanto la identificación del agente causante de la enfermedad, como la determinación de la resistencia y/o sensibilidad a uno de los antibióticos más importantes en el tratamiento de esta enfermedad, dato importante pues permite orientar al clínico desde el inicio del tratamiento, lo cual evita el desarrollo de formas diseminadas de la infección, especialmente en los grupos poblacionales de mayor riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Nuermberger EL, Spigelman MK, Yew WW (2010). Current development and future prospects in chemotherapy of tuberculosis. *Respirology*, 15:764–778
doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01775.x.
- Caminero JA (2015). Revisión. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev Clin Esp*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>.
- Bunsow E, Ruiz-Serrano M J, López Roa P, Kestler M, García Viedma M, Bouza E (2014). GeneXpert MTB/RIF for the detection of *M. tuberculosis*. *J Infect Dis*, 68: 338-43.
- Vallejo PV, Rodríguez JC, Searle A, Farga V (2015). Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. *Rev Chil Enferm Respir*, 31: 127-131.
- Ministerio de Salud Pública (MINSAP)(2015). Programa Nacional y Normas de procedimiento para la Prevención y Control de la Tuberculosis. Manual de Normas y Procedimientos. Dirección Nacional de Epidemiología Programa Nacional de Control de la Tuberculosis en Cuba.
- Organización Mundial de la Salud (OPS) (2008 a). Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis Normas y Guía Técnica. Parte I, Baciloscopia, p (23-24).
- Organización Mundial de la Salud OPS (2008 b). Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis Normas y Guía Técnica. Parte II, Cultivo, p (33-43).
- Tejashree A, Ranganath R (2011). MPT64 Antigen detection for Rapid confirmation of *M tuberculosis* isolates. *BMC Research Notes*, 4:79.
- Vallejo P, Rodríguez JA, Seariem A, Farga V (2015). Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la tuberculosis. *Rev Chil Enferm Respir*, 31(2):127-131.
- GeneXpert Cepheid Innovation (2014). Practice Manual Xpert® MTB/RIF Assay. 301-0191S Rev. D, November.
- Ravinohan S, Tamuhla N, Nfayana K, Steenhoff AP, Letlhogile R, Frank I (2016). Robust reconstitution of tuberculosis-specific polyfunctional CD4+ T-cell responses and rising

systemic interleukin 6 in paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis*,62(6):795-803.

de Lima T, Belotti NC, Nardi SM, da Silveira H (2017). Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose. *Rev Pan-Amaz Saude*, 8(2):67-78.

Mederos LM, Martínez MR, Sardiñas M, García Grechen, Chilemo-Tunyth S, Díaz R (2018). Importancia Diagnóstica del "GeneXpert Mtb – Rif" en pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). *AVFT*, 37:4: 355-359.

Tiberi S,11, Carvalho AC, Sulis G, Vaghela D, Rendon A, de Mello F, Rahman A, Matin N, Zumla A, Pontali E (2017). The cursed duet today: Tuberculosis and HIV-coinfection. *Presse Med*, 46: e23–e39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.017>.

World Health Organization (WHO/HTM/TB/2013). Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children Expert Group Meeting Report. http://www.who.int/tb/laboratory/expert_group_report.pdf.

World Health Organization (WHO/HTM/TB/2016.22). Global tuberculosis report: World Health Organization.

World Health Organization (WHO/CDS/TB/2018.20). Global tuberculosis report.

Lemus D, Alvarez Y, Echemendía MA, Van der Stuyftil P, Palomino JC, Martín A. (2015). Utilidad del método de la nitrato reductasa para la detección de la resistencia a drogas antituberculosas de segunda línea. *Rev Cub Med Trop*, 67(1):20-27.

Peñata A, Salazar R, Castaño T, Bustamante J, Ospina S (2016). Diagnóstico molecular de tuberculosis extrapulmonar y sensibilidad a rifampicina con un método automatizado en tiempo real. *Biomédica*, 36(Supl.1):78-89

Herráez O, Asencio MA, Huertas M, Castellanos J, Tenias JM (2017). Estudio de coste-efectividad del diagnóstico microbiológico de tuberculosis mediante GeneXpert MTB/RIF. *Enferm Infect Microbiol Clin*, 35:403-10.