



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciado en Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

TRABAJO DE TITULACIÓN

Título: Actualización diagnóstica-microbiológica de la Tuberculosis pulmonar

Autor: Hernán Sebastián Flores Claudio

Tutor: Dra. Ana Carolina González Romero. PhD.

Riobamba – Ecuador

2020

REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: **“Actualización diagnóstica-microbiológica de la Tuberculosis pulmonar”**. Presentado por Hernán Sebastián Flores Claudio, dirigido por Dra. Ana Carolina González Romero PhD, una vez escuchada la defensa oral y realizado el informe final del proyecto de revisión bibliográfica con fines de graduación, escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para el uso y custodia de la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH.

Para la constancia de lo expuesto firman:

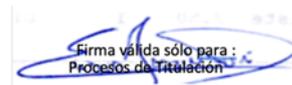


Firmado electrónicamente por:
**XIMENA DEL ROCIO
ROBALINO FLORES**

Mgs. Ximena Robalino Flores

Presidenta del tribunal

Firma



Mgs. Eliana Martínez Duran

Miembro del Tribunal

Firma



Firmado electrónicamente por:
**CARLOS IVAN
PENAFIEL
MENDEZ**

Mgs. Iván Peñafiel Méndez

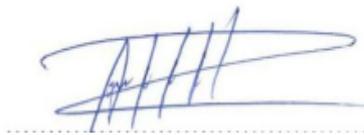
Miembro de Tribunal

Firma

CERTIFICADO DEL TUTOR

Yo, **Ana Carolina González Romero**, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en calidad de Tutora del Proyecto de Investigación titulado: **“Actualización diagnóstica-microbiológica de la Tuberculosis pulmonar”**, propuesto por el Sr. **Hernán Sebastián Flores Claudio**, con C.I: **1752161834** egresado de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apto para la defensa pública del proyecto.

Riobamba, 02 de diciembre de 2020



.....
Dra. Ana Carolina González Romero. PhD.

Docente tutor de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

La responsabilidad del contenido de este trabajo de graduación, corresponde exclusivamente a su autor Hernán Sebastián Flores Claudio con cédula de identidad 1752161834 y tutor Dra. Ana Carolina González Romero. PhD y el patrimonio intelectual de la misma a la Universidad Nacional de Chimborazo.



Hernán Sebastián Flores Claudio

C.I: 1752161834

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi más sentido agradecimiento a la Universidad Nacional de Chimborazo por darme la oportunidad de formarme como profesional, a todos los docentes de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico quienes día a día nos han brindado todo su conocimiento para llegar a ser excelentes profesionales.

A mi tutora de tesis Dra. Ana Carolina González por el tiempo brindado para la culminación de este proyecto.

A mis compañeros y grupo de amigos con los cuales hemos compartido momentos muy gratos y sobre todo a Dios que durante estos cuatro años lejos de casa me ha brindado su bendición para poder culminar una etapa más en mi vida.

DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico de manera muy especial a mi madre Dolores Claudio, quien siempre me ha brindado su amor, su guía para ser una persona de buenos valores y sobre todo por su lucha inalcanzable para poder ofrecernos una vida digna.

A mi hermano, mi tío y su esposa quienes siempre me han brindado su apoyo de manera incondicional.

Como olvidar aquellas personas que, aunque no se encuentran más en este mundo, han dejado una huella que nunca será olvidada y que vivara por siempre en mi corazón.

ÍNDICE

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
Tuberculosis pulmonar	5
Patogenia	5
Manifestaciones clínicas.....	6
Epidemiología.....	6
Diagnóstico.....	7
Baciloscopia	7
Cultivo	8
Métodos automatizados	8
BacT ALERT 3D.....	8
BACTEC MGIT 960	9
Micobacteriófagos	10
Pruebas inmunocromatográficas.....	11
Pruebas moleculares para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar	12
GeneXpert/MTB RIF®.....	12
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	14
Tipo de investigación	14
Determinación de población y muestra	14
Criterios de inclusión:.....	14
Criterio de exclusión:	15
Procedimiento:.....	15
Materiales empleados:	17
Consideraciones éticas:.....	17
CAPÍTULO III. DESARROLLO	18

RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS	39

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen N°1: *Mycobacterium tuberculosis* 5

Imagen N°2: Patogenia de la tuberculosis pulmonar..... 6

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tiempo de espera de los resultados	19
Tabla 2. Sensibilidad y especificad de los métodos de diagnóstico	21
Tabla 3. Ventajas y desventajas de los métodos de diagnóstico.....	24
Tabla 4. Características de los agares Lowenstein Jensen y Middlebrook y el equipo automatizado BacT ALERT 3D	27

RESUMEN

El presente proyecto de revisión bibliográfica tiene como objetivo general el de compilar información de las actualizaciones diagnósticas microbiológicas de la tuberculosis pulmonar, para llevar a cabo este proyecto se basó netamente en la utilización de buscadores como Google Académico, Scielo, PubMed, Scopus, Lilacs y Redalyc en donde se logró recabar diversos artículos científicos relacionados con la temática del proyecto, aplicando diversos criterios de inclusión y exclusión como el año de publicación del artículo para solo seleccionar aquellos artículos con información lo más actual posible. Entre las actualizaciones diagnósticas para esta patología existen métodos automatizados, micobacteriófagos, pruebas inmunocromatográficas y pruebas moleculares, siendo esta última el método más utilizado para diagnosticar tuberculosis pulmonar en los grupos más vulnerables como personas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y personas en condiciones de hacinamiento. La principal ventaja que presentan los métodos actuales de diagnóstico para esta patología en comparación con los métodos convencionales, es el corto tiempo en que se puede obtener resultados, esto resulta muy conveniente ya que el principal método para poder contener la propagación de enfermedades contagiosas como la tuberculosis pulmonar radica mucho en un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Palabras clave: diagnóstico, tuberculosis pulmonar, actualización, automatización y cultivo

ABSTRACT

The present bibliographic review project has the general objective of compiling information on the microbiological diagnostic updates of pulmonary tuberculosis, to carry out this project it based clearly on the use of search engines such as Google Scholar, Scielo, PubMed, Scopus, Lilacs and Redalyc where it was possible to collect various scientific articles related to the subject of the project, applying various inclusion and exclusion criteria such as the year of publication of the article to only select those articles with the most current information possible. Among the diagnostic updates for this pathology there were automated methods, mycobacteriophages, immunochromatographic tests and molecular tests, the latter being the most used method to diagnose pulmonary tuberculosis in the most vulnerable groups such as people with the human immunodeficiency virus (HIV) and people in conditions overcrowding. The main advantage of current diagnostic methods for this pathology in comparison with conventional methods is the short time in which results can be obtained, this is very convenient since the main method to be able to contain the spread of contagious diseases such as pulmonary tuberculosis relies heavily on prompt diagnosis and treatment.

Key words: diagnosis, pulmonary tuberculosis, update, automation and crop.



Reviewed by: Chávez, Maritza

Language Center Teacher

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la tuberculosis pulmonar sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más importantes en el mundo ¹. Esta enfermedad es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* también conocida como bacilo de Koch, los cuales se caracterizan por ser bacilos aerobios con contornos cilíndricos y no forman esporas, esta bacteria no capta fácilmente los colorantes, pero cuando es teñida resiste la decoloración por el ácido, razón por la que reciben el nombre de bacilos alcohol – ácidos resistentes ².

Esta enfermedad se produce cuando los bacilos de Koch logran ingresar al sistema respiratorio y avanzan hasta los alveolos pulmonares, en este punto el sistema inmune actúa y los macrófagos fagocitan los bacilos para después transportarlos hacia los ganglios locales, cuando una persona presenta su sistema inmune bien conservado los linfocitos en conjunto con los macrófagos formaran granulomas en los cuales los bacilos de Koch permanecerán vivos pero serán incapaces de diseminarse o multiplicarse dando lugar a lo que se conoce como tuberculosis latente lo cual nos indica que existe una infección por la bacteria *M. tuberculosis* pero está controlada por el sistema inmunitario ³.

Cuando existe inmunosupresión y no se produce una adecuada barrera defensiva los bacilos de Koch son capaces de diseminarse hacia otros órganos del cuerpo y además logran replicarse generando una tuberculosis activa que consiste en la aparición crónica de signos y síntomas característicos de la enfermedad, entre algunas de las causas por la cual se puede presentar una alteración en el sistema inmunitario es encuentran enfermedades como el síndrome inmunodeficiencia humana (VIH), tener adicciones como el tabaquismo, alcoholismo o por presentar ciertos grados de desnutrición ³.

Al presentarse dos fases de esta enfermedad la tuberculosis latente y la activa se han implementado métodos de diagnóstico para ambas fases, cabe recalcar que no toda persona que llegue a ser infectada por el bacilo de Koch desarrollara la tuberculosis activa, pero es muy importante que la tuberculosis latente sea diagnosticada para poder recibir tratamiento ³.

El principal método diagnóstico de la tuberculosis latente se trata de la prueba de la tuberculina que se caracteriza por la utilización de antígenos del bacilo que ocasionara una reacción de hipersensibilidad, esta prueba consiste en inyectar antígenos del bacilo que han

sido obtenidos mediante un derivado proteico purificado por debajo de la dermis en la superficie anterior del antebrazo, lo cual ocasionara un habón de unos 6 a 10 mm de diámetro en caso de ser la prueba positiva ⁴.

Para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa el método más usado como parte del diagnóstico es la baciloscopia que se caracteriza por su rapidez, sencillez y su bajo costo, este método permite la observación microscópica de los bacilos alcohol – ácido resistente mediante la aplicación de tinciones, siendo la tinción de Ziehl-Neelsen la más usada, sin embargo, posee una escasa sensibilidad ⁵.

Para complementar el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa se implementa el cultivo microbiológico de la bacteria que sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de la enfermedad ya que posee una alta sensibilidad, sin embargo, su principal desventaja es el tiempo de incubación de la bacteria la cual va de 2 a 4 semanas en medios sólidos y en ocasiones llega a tomar más tiempo lo cual retrasa el diagnóstico de esta enfermedad, por tal motivo también se ha implementado medios de cultivos líquidos para *M. tuberculosis* que reduce notablemente el tiempo de incubación de la bacteria pero tiende a ser propensa a la contaminación con otros patógenos ⁵.

Razón por la cual a lo largo de los años se han venido implementando nuevos métodos diagnósticos de tuberculosis pulmonar, métodos que van desde el uso de equipos automatizados, la implementación de bacteriófagos, pruebas inmunocromatográficas y métodos moleculares ⁶.

Es muy importante que las entidades de salud implementen nuevas medidas de diagnóstico y se mantengan a la vanguardia con las nuevas actualizaciones para el diagnóstico microbiológico de la tuberculosis pulmonar, ya que será la única manera en la cual se pueda controlar la propagación de esta enfermedad ⁶.

Según datos de la OMS en el año 2018 a nivel mundial cerca de 10 millones de personas se enfermaron de tuberculosis y de ellas fallecieron 1,5 millones, la región de Asia Sudoriental registro el 44% de los casos en países como India, China, Indonesia, Filipinas, en la región de África se registró el 24% de casos, mientras que el 18% de casos se registró en la región del Pacífico Occidental ¹.

Entre los 10 millones de enfermos de tuberculosis se calcula que 1,1 millones de niños fueron afectados por la enfermedad y que 251.000 niños fallecieron a causa de la misma,

en el mismo año se reportó el fallecimiento de 251.000 personas con VIH a causa de la tuberculosis y 484.000 casos presentan resistencia a la rifampicina el cual es el medicamento predilecto para el tratar la enfermedad ¹.

En el mismo año 2018 la OMS registro 282.000 casos de tuberculosis en América de los cuales el 3% que representa 7.200 casos corresponde a Ecuador ubicándose así en el décimo lugar de los diez países con más casos de tuberculosis siendo Brasil el país con más casos de tuberculosis en América ⁷. El Ministerio de Salud de Ecuador reporto en el año 2018 un total de 6.094 casos confirmados de tuberculosis, siendo la tuberculosis pulmonar la más frecuente a la cual se le atribuye el 81,54% (4.969) del total de casos confirmados, mientras que la tuberculosis extrapulmonar constituye el 18,46% (1.125) del total de casos de tuberculosis ⁸.

De acuerdo con el boletín anual Tuberculosis 2018 emitido por el Ministerio de Salud de Ecuador la Coordinación Zonal de Salud 3 registra un total de 263 casos confirmados de tuberculosis, de los cuales 81 casos corresponden a la provincia de Chimborazo, 92 casos se encuentran en la provincia de Cotopaxi, 73 casos se presentaron en la provincia de Tungurahua y 17 casos fueron confirmados en la provincia de Pastaza ⁸.

La tuberculosis pulmonar continúa siendo una de las enfermedades infecto contagiosas más importantes en el mundo que afecta gravemente al sistema respiratorio causando altos niveles de morbilidad y mortalidad ⁹.

Existen ciertos grupos de personas que son más vulnerables a contraer esta enfermedad entre las cuales tenemos: personas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), niños menores de 5 años que conviven con personas infectadas, personas privadas de la libertad o aquellas personas que vivan en condiciones de hacinamiento, personas drogodependientes y habitantes de la calle ¹⁰. Aquellas personas infectadas con VIH presentaran entre 23 y 31 veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis pulmonar activa, el riesgo también aumenta en personas inmunosuprimidas por otras enfermedades como diabetes, insuficiencia renal o alcoholismo ¹¹.

La tuberculosis pulmonar representa el 80 - 85% de todos los casos de tuberculosis, entre los signos que llega a causar esta enfermedad tenemos: tos seca, dolor a nivel torácico, además de expectoraciones que en ocasiones llega a presentarse con hemoptisis y entre los síntomas más comunes que una persona llega a presentar es la pérdida de peso, anorexia, astenia, cuadros febriles, adinamia, sudoración nocturna ¹².

La baciloscopia es una técnica rápida de bajo costo que no requiere de equipos sofisticados pero su escasa sensibilidad hace que cerca del 64% de los casos de tuberculosis no sean diagnosticados o retarde el diagnóstico ya que hay varios factores que afectan este procedimiento como el tiempo de recogida de la muestra y la calidad del frotis ¹³.

El cultivo en medios como el Lowenstein Jensen sigue siendo el método más fiable para el diagnóstico de tuberculosis, ya que posee una alta sensibilidad, sin embargo, el tiempo de incubación para lograr el crecimiento de las colonias de micobacterias llega a durar de 4 a 6 semanas siendo esto la principal limitación para el uso del cultivo de la bacteria, el uso de los medios líquidos de cultivo da resultados en una menor cantidad de tiempo y poseen una alta sensibilidad ⁹.

Debido a todas estas desventajas que poseen los medios convencionales de diagnóstico de tuberculosis a lo largo de los años se han venido desarrollando diferentes métodos que permitirán un diagnóstico más rápido de la enfermedad.

Ya que la principal consecuencia que conlleva un diagnóstico tardío o fallido de esta enfermedad es que la persona infectada hasta que no reciba el tratamiento adecuado y mantenga las medidas de seguridad adecuadas podrá infectar a otras personas y estas podrán desarrollar la enfermedad aumentando así el número de casos de tuberculosis pulmonar, además de poner en riesgo la vida de la persona con la enfermedad ¹⁴.

El principal aporte que proporcionará este proyecto es dar a conocer nuevos métodos que existen para realizar un diagnóstico más rápido y eficaz de la tuberculosis pulmonar, ya que los métodos convencionales llegan a tardar mucho tiempo en arrojar el diagnóstico de esta patología. En el cual los principales beneficiarios serán las personas que se sospecha o que padecen esta enfermedad ya que las entidades de salud podrán implementar nuevos métodos para un diagnóstico más rápido y eficaz lo cual hará que las personas infectadas accedan al tratamiento de manera oportuna.

Al emplear métodos de diagnóstico más eficaces con un alto nivel de sensibilidad y especificidad, las personas que presenten tuberculosis pulmonar activa podrán ser identificadas a tiempo para que puedan aplicar las respectivas medidas preventivas y así controlar la propagación de esta patología. Este proyecto aportara con información tanto para personas naturales como para profesionales en el área de salud de que existen métodos alternativos con igual o mayor eficacia que los métodos convencionales para determinar esta patología.

Este proyecto tiene como objetivo general el de compilar información sobre las actualizaciones relacionadas al diagnóstico microbiológico de la tuberculosis pulmonar.

Tuberculosis pulmonar

Se trata de una enfermedad infecciosa crónica que afecta a los pulmones, causada por bacterias del género *Mycobacterium* en especial por la especie *Mycobacterium tuberculosis* a los cuales se los conoce como Bacilos de Koch, que se caracterizan por ser bacterias aerobias inmóviles con contornos cilíndricos, no esporulados que llegan a medir entre 0,4 a 3 μm y debido a la complejidad de su pared celular estas bacterias son muy difíciles de teñir pero cuando captan el colorante son capaces de resistir la decoloración ya sea por alcohol o ácido por tal motivo se las ha caracterizado como bacilos alcohol – ácidos resistentes ².

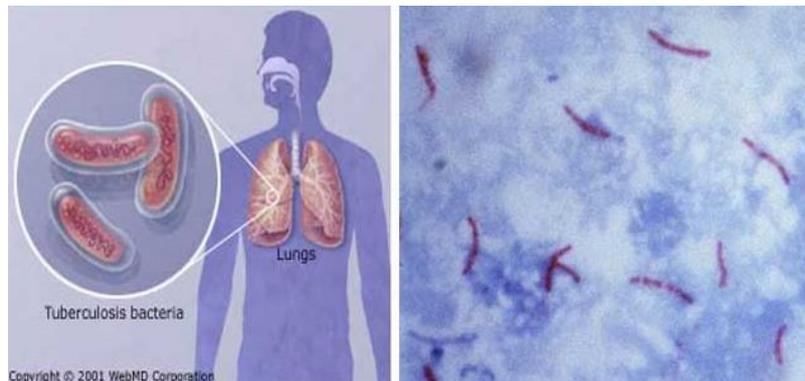


Imagen N°1. *Mycobacterium tuberculosis*

Fuente: Aryal S. Microbe Note. Hábitat y morfología de *Mycobacterium tuberculosis*. Alemania

Patogenia

La causa de infección por esta bacteria radica en la inhalación de los bacilos, esto se produce cuando una persona con tuberculosis activa llega a expulsar los bacilos al toser, estornudar o hablar, una vez que la persona haya inhalado los bacilos estos debido a su pequeñez llegarán hasta los alveolos pulmonares, en donde el sistema inmune actuará liberando citocinas y linfocinas y estos a su vez estimularán a los monocitos y macrófagos ². Dentro de los macrófagos la bacteria comienza una lucha para su replicación, dependiendo de la inmunidad de cada individuo, los macrófagos logran contener a la bacteria mediante la formación de granulomas en los cuales la bacteria permanecerá, pero será incapaz de diseminarse o replicarse, fase que se conoce como tuberculosis latente,

cuando el sistema inmune de las personas infectadas con *M. tuberculosis* no logra contener a la bacteria estas comenzaran su replicación lo cual producirá de una manera crónica la enfermedad que se conocerá como tuberculosis activa ².

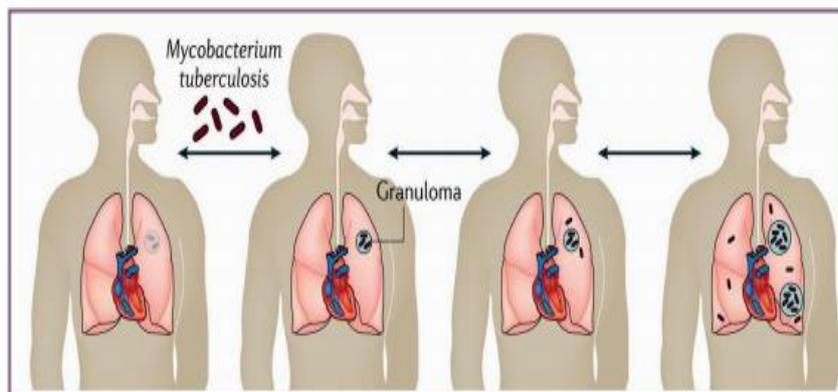


Imagen N°2. Patogenia de la tuberculosis pulmonar

Fuente: Jiménez S, Núñez M. Ministerio de Salud: Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con TB en el primer nivel de atención. Buenos Aires, pág. 17.

Manifestaciones clínicas

Cuando se presenta las primeras fases de esta enfermedad las manifestaciones clínicas principalmente consiste en fiebre, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso, debilidad y malestar general, en el 90% de los casos surge la tos que dé inicio no es productiva pero al pasar los días la tos se verá acompañada con esputo purulento y puede o no presentarse con estrías sanguinolentas, alrededor del 20 a 30% de los casos se presentara con hemoptisis que si esta es masiva podrá ser como consecuencia de la rotura de vasos sanguíneos ¹⁵.

Epidemiología

La tuberculosis continúa siendo un grave problema de salud en todas las regiones del mundo se estima que cerca de 10 millones de personas enfermaron con tuberculosis en el año 2018 siendo la región de Asia Sudoriental la que más casos registra con un 44%, a lo cual le sigue la Región de África con un 24%, mientras que el Pacífico Occidental abarca el 18% de los casos de tuberculosis, el Mediterráneo Oriental abarca el 8% de los casos, mientras que América y Europa tienen un 3% de los casos de tuberculosis en el mundo, países con un gran numero habitantes como India, China, Indonesia, Filipinas registran el 87% de los nuevos casos de tuberculosis, mientras que en la Región de América el país con más casos reportados de tuberculosis es Brasil ¹.

En Ecuador el Ministerio de Salud en su informe anual de tuberculosis del año 2018 reporto la cifra de 6.094 casos confirmados de tuberculosis, siendo la tuberculosis pulmonar el tipo de tuberculosis más frecuente con un 81,54% (4.969) del total de casos confirmados, mientras que la tuberculosis extra pulmonar abarca el 18,46% (1.125) del total de casos de tuberculosis, siendo la provincia de Guayas la que más casos registra con 2.946 enfermos, seguida por la provincia de Pichincha con 275 enfermos, mientras que la provincia de Chimborazo se ubica en el décimo tercer lugar con 81 enfermos de tuberculosis ⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico de *M. tuberculosis*, se basa en las pruebas de laboratorio ya que al tener sospechas de que una persona puede estar infectada por la bacteria se deberá realizar pruebas diagnósticas para poder determinar la infección en su estado latente y aún más importante en su estado activo, el diagnóstico oportuno será clave para resguardar la salud de las personas al administrar de manera rápida el tratamiento ¹⁶.

Métodos convencionales de diagnóstico

Baciloscopia

Esta es una de las técnicas más utilizadas junto con el cultivo de esputo para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, la baciloscopia es una técnica sencilla, de bajo costo y rápida que se realiza a todas las muestras de pacientes que se sospecha pueden presentar tuberculosis, la técnica de la baciloscopia consiste en realizar un frotis de la muestra de esputo para ser teñida con la tinción de Ziehl Neelsen esta tinción es clave para la búsqueda de bacilos alcohol – ácidos resistentes, una vez realizado el frotis se deberá analizar con ayuda de un microscopio óptico y determinar si existe la presencia de los bacilos de Koch ¹⁷.

Aunque se trate de una técnica rápida, sencilla y de bajo costo existe una gran cantidad tanto de falsos positivos y negativos esto se debe a que la baciloscopia se trata de un procedimiento netamente manual en donde sobre todo profesionales con poca experiencia pueden cometer errores tanto en la preparación del frotis como en su lectura, la baciloscopia presenta una sensibilidad muy variable que es del 22 - 80%, una especificidad del $\geq 90\%$ y un valor predictivo positivo del $< 70\%$ ¹⁸.

Cultivo

El cultivo de la muestra de esputo para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar continua siendo el método de referencia para diagnosticar esta patología, no obstante aunque esta técnica posea una buena sensibilidad su principal desventaja es el tiempo en que demora en proporcionar resultados, para el cultivo se puede usar medios sólidos que por lo general llega a tardar de 4 a 6 semanas, los medios de cultivos líquidos han acortado el tiempo de espera llegando a demorar 2 a 3 semanas, lo cual resulta muy inconveniente teniendo en cuenta que un paciente que presente esta patología debe recibir tratamiento lo más rápido posible ¹⁹.

En muchos centros de diagnóstico utilizan los medios sólidos de cultivo como el agar Lowenstein Jensen el cual es un medio que permite el desarrollo de micobacterias como *M. tuberculosis*, este medio deberá incubarse a una temperatura de 35 – 37°C por un tiempo de 4 a 6 semanas, para reportar un resultado negativo se deberá esperar un total de 42 días para poder emitir un informe con un resultado negativo ²⁰.

Métodos actuales de diagnóstico

A lo largo de los años se han venido implementado y desarrollando nuevos métodos para el diagnóstico de esta patología, entre los nuevos métodos se encuentran: métodos automatizados, micobacteriofagos, inmunocromatográfica, pruebas moleculares.

Métodos automatizados

La automatización en los laboratorios actualmente tiene gran relevancia ya que gracias a estos sistemas automáticos se reduce tiempos de análisis, además de la reducción de errores ya que al realizar procesos manuales existe una alta probabilidad de cometer errores, entre otro de los beneficios que nos brinda la automatización tenemos la reducción de costos y el incremento de la seguridad ya que el personal de laboratorio estará menos expuesto a contaminaciones y lesiones ²¹. Entre algunos equipos automatizados para el diagnóstico de tuberculosis tenemos:

BacT ALERT 3D

Este sistema automatizado utiliza frascos con medios de cultivos líquidos que se componen de una infusión cerebro corazón, extracto de levadura, cistina, además cofactores,

vitaminas, minerales, cisteína, menadiona, polianetol sulfonato de sodio, estos componentes permitirán el desarrollo de bacterias, micobacterias y hongos ²².

Este equipo se fundamenta en la detección colorimétrica, al cambiar el pH del medio se produce un cambio de color visible que es detectado por los sistemas del equipo estos cambios de color son analizados cada 10 minutos, este cambio de pH y a su vez de color se produce cuando existe crecimiento de microorganismos que producirán CO₂ lo cual ocasionará los cambios antes mencionados, cuando se detecta estos cambios el equipo emitirá una alarma que indica el crecimiento de bacterias, para posteriormente realizar diferentes pruebas para identificar el microorganismo que ha crecido en el medio de cultivo ²².

La sensibilidad y especificidad del equipo en cuanto al aislamiento de micobacterias es del 97,6% para la sensibilidad y un 93,9% para la especificidad, además de poseer un valor predictivo positivo (VPP) del 78,4% y un valor predictivo negativo (VPN) del 99,4%, en cuanto al tiempo promedio que el equipo arroja resultados es de 11 días, lo que significa una reducción de tiempo muy notable en cuanto a métodos convencionales ²³.

BACTEC MGIT 960

Este es un equipo automatizado que sirve exclusivamente para el aislamiento de Micobacterias ya sean estas del complejo *M. tuberculosis* o micobacterias no tuberculosas, este equipo usa medios líquidos de cultivo que contiene Middlebrook 7H9 que es un caldo base unido a una sustancia fluorescente, además de contener albumina, dextrosa, catalasa, ácido oleico que aportan como medio de enriquecimiento y el medio de cultivo contiene además una mezcla de antibióticos como ácido nalidíxico, anfotericina B y polimixina B, que inhibirán el crecimiento de otras bacterias ²⁴.

Los medios de cultivo son incubados a 37°C y durante el tiempo de incubación el equipo BACTEC MGIT 960 realizará un monitoreo del medio de cultivo con el fin de buscar un aumento de la fluorescencia en el medio de cultivo ya que al haber crecimiento de micobacterias están consumirán O₂ lo cual provocará que la sustancia fluorescente que viene incorporada en el medio de cultivo aumente su intensidad y esta pueda ser detectada por los sensores del equipo, este monitoreo se realiza cada 60 minutos y al haber un aumento de la fluorescencia el equipo emitirá una señal para alertar al operador ²⁴.

El tiempo en que tarda este equipo en dar resultados es de 10 – 11 días, los tubos que llegan hacer catalogados como negativos después de 42 días se ha recomendado que sean inspeccionados manualmente para descartar el crecimiento de alguna colonia, este equipo ofrece una sensibilidad del 98,2% y una especificidad del 98% ²⁵.

Micobacteriófagos

Los bacteriófagos también conocidos como fagos son virus que parasitan bacterias, que han sido ampliamente utilizados como tratamiento terapéutico en infecciones digestivas tanto en animales como en humanos, además de servir como base para diversos experimentos en el campo de la virología ²⁶.

Existen dos estados funcionales en los que pueden actuar los fagos, el primero constituye en que el fago infecta a la bacteria, se replica y esto a su vez ocasiona la lisis de la bacteria liberando así a los nuevos fagos que se replicaron a ese estado se conoce como lítico o virulento y en el segundo estado los fagos infectan a la bacteria, se replican, pero no ocasionan la lisis de la bacteria, ni la liberación de nuevos fagos a este estado se lo conoce como temperado o de profago ²⁶.

Se conoce que hay fagos específicos para cada grupo de bacterias los fagos que infectan bacterias del género *Mycobacterium* se los ha denominado micobacteriófagos *por* lo cual su empleo en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar ha sido muy relevante y se han desarrollado técnicas de diagnóstico las dos principales técnicas son amplificación de fagos y fagos reporteros de luciferasa ²⁷.

Amplificación de fagos: En este ensayo se usa un fago específico como es el micobacteriófago D29 que su principal ventaja es que infecta micobacterias de crecimiento lento como *M. tuberculosis*, el ensayo se basa en que la muestra en la que se quiere diagnosticar tuberculosis es infectada con el fago antes mencionado, los fagos que lograron infectar a la bacteria comenzaran su replicación dentro la bacteria y los fagos que no lograron infectar a la bacteria serán inactivados ²⁸.

Cuando se haya inactivado a los fagos exógenos es decir que no infectaron bacterias esa muestra será transferida a una placa que contiene como base *M. smegmatis* y se incubara a 30°C en donde se podrá observar de manera macroscópica la lisis que los fagos al replicarse causaron en placa, esta técnica nos permite obtener resultados en 1 a 2 días ofreciendo una sensibilidad del 29 al 87% y una especificidad del 60 al 88%, cabe destacar

que la sensibilidad que presenta este ensayo dependerá mucho de la carga bacteriana que presente la muestra ²⁸.

Fagos reporteros de luciferasa: Para este ensayo se emplean micobacteriófagos que han sido modificados genéticamente para incorporar el gen de la luciferasa, el ensayo consiste en infectar la muestra de estudio con estos fagos los cuales una vez dentro de la bacteria comenzará actuar el gen de la luciferasa únicamente en las células que se encuentren metabólicamente activas y en presencia del sustrato luciferina comenzará una emisión de luz que deberá ser medida en un luminómetro ²⁹.

Para que los fagos puedan replicarse y lisar la bacteria se deberá incubar a 30°C y se obtendrá resultados en 2 a 3 días ofreciendo una sensibilidad muy variable que va desde 30 al 88% y una especificidad del 60 al 90% ²⁹.

Pruebas inmunocromatográficas

La inmunocromatografía actualmente se han constituido como una de las técnicas de diagnóstico más empleadas en el mundo debido a que no se requiere de equipos o materiales sofisticados para su realización y sobre todo por su rapidez, estas pruebas en su mayoría están constituidas por una membrana de nitrocelulosa marcadas con los anticuerpos o antígenos específicos de cada enfermedad que se desee diagnosticar ³⁰.

Las pruebas inmunocromatográficas para el diagnóstico de tuberculosis se están convirtiendo en un gran aliado para obtener resultados en un corto tiempo con un alto nivel de sensibilidad y especificidad, estudios han demostrado que *M. tuberculosis* segrega más de 33 proteínas diferentes del resto de micobacterias una de las proteínas que predominan es la MPT64 la cual resultada muy conveniente para el desarrollo de pruebas inmunocromatográficas ³¹.

La proteína MPT64 únicamente ha sido hallada en medios de cultivo en donde *M. tuberculosis* ha sido aislada, esto ha permitido el desarrollo de pruebas inmunocromatográficas comerciales como BD MGIT™ TBc® la cual nos permite obtener resultados en 20 minutos con una sensibilidad del 98% y una especificidad de 99,5%, además esta prueba posee un valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo de 92,5%, con cual se evitará de realizar pruebas de rutina como catalasa, reducción de nitratos y la tinción de Zielh Neelsen para la identificación de *M. tuberculosis* ³².

La técnica de la prueba BD MGIT™ TBc® consiste en mezclar una pequeña colonia que haya crecido medios de cultivos líquidos o sólidos como el agar Lowenstein Jensen con el buffer que viene provisto en el kit y colocar de 2 a 3 gotas en la zona de conjugado de la prueba inmunocromatográfica, esperar el tiempo indicado en este caso 20 minutos y analizar los resultados obtenidos como en la mayoría de las pruebas una línea de color rojo en la zona del test y control será positivo y si solo pinta una línea en zona control será negativo ³³.

Pruebas moleculares para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar

Aunque por largos años el principal método de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar ha sido la baciloscopia y el cultivo de la muestra para el aislamiento de *M. tuberculosis*, en la actualidad diversos campos de estudio como la biología molecular han estado ganando terreno dentro del diagnóstico de esta patología, por tal motivo tanto las áreas de microbiología clínica como la biología molecular se encuentran ampliamente relacionadas no solo para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar si no para un sin número de patologías que pueden afectar al ser humano ³⁴.

Una de las pruebas moleculares que ha tenido gran aceptación por parte de organismos internacionales como la OMS y además ha sido avalada por el mismo organismo como método de diagnóstico primario de tuberculosis pulmonar en personas con VIH ha sido la prueba GeneXpert/MTB RIF® la cual permite el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar mediante la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (qPCR) ³⁵.

GeneXpert/MTB RIF®

La técnica de GeneXpert/MTB RIF® se trata de un procedimiento automatizado que se caracteriza por brindar resultados en menos de 2 horas además de ser un método de diagnóstico específico para *M. tuberculosis*, esta técnica permitirá la amplificación del material genético de *M. tuberculosis* y a la vez detectará la resistencia a la rifampicina en las muestras de esputo o diferentes muestras biológicas, esta técnica posee con un alto nivel de sensibilidad y especificidad por tal motivo no se presentará reacciones cruzadas con bacterias no tuberculosas ³⁶.

Esta prueba tiene la gran ventaja de que los diferentes pasos como el procesamiento, amplificación y detección se los realiza en un solo cartucho Xpert MTB/RIF cada cartucho contiene balizas moleculares que no son más que sondas de ácidos nucleicos específicos

para *M. tuberculosis* que detectarán y se unirán al gen *rpoβ* permitiendo así la amplificación de dicho gen ³⁷.

Para la realización de esta prueba se deberá mezclar la muestra que se va analizar con una solución buffer que contienen hidróxido de sodio e isopropanol que lizará a la micobacteria para así poder obtener el material genético y se dejará reposar por 10 minutos, una vez transcurrido el tiempo se deberá trasvasar 2 ml de la muestra al cartucho Xpert MTB/RIF y se deberá colocar el cartucho en el equipo para su análisis gracias a que se trata de un qPCR se podrá monitorear cada minuto de la amplificación a través de la computadora ³⁸.

En cuanto a la sensibilidad que proporciona esta técnica es del 90% y su especificidad es del 100%, además de poseer un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 96% ³⁸.

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

Tipo de investigación

- **Exploratoria:** se recabo información mediante la búsqueda de artículos científicos que tengan relación con el tema.
- **Cohorte transversal:** el proyecto fue desarrollado en el periodo académico mayo – octubre 2020.
- **Documental:** con este proyecto se pretende informar las novedades en cuanto a las actualizaciones diagnósticas de la tuberculosis pulmonar, recopiladas de diversas fuentes bibliográficas.
- **Retrospectivo:** en este proyecto se trabajó con diversas fuentes bibliográficas y/o archivos ya existentes, que sirvieron para recabar información sobre el tema de investigación.

Determinación de población y muestra

Población: en este tipo de proyecto la población que fue utilizada han sido fuentes primarias y secundarias de información de tal manera que la población de estudio quedo conformada en su totalidad por 55 artículos científicos, libros y documentos de organismos internacionales, lo cuales fueron obtenidos a través de buscadores como Google Académico, Scielo, PubMed, Scopus, Lilacs y Redalyc en donde se seleccionó artículos científicos, libros, documentos o artículos de entidades de educación superior o gubernamentales y documentos de organismos internacionales como la OMS.

Muestra: la muestra se seleccionó mediante un muestreo basado en las diferentes fuentes de información en el cual se escogió solo aquellas publicaciones que se relacionaron con el tema del proyecto y que aportaron información para el desarrollo del mismo, en este proyecto se ha seleccionado 55 publicaciones las cuales se ubican en Google Académico 17, Scielo 16, documentos oficiales de organismos internacionales 6, PubMed 3, Scopus 5, Redalyc 2, Lilacs 2, libros 2 y páginas web 2.

Criterios de inclusión:

- Año de publicación del artículo, desde el 2015 hasta la actualidad para tratar de recopilar información lo más actual posible.

- El idioma del artículo ya sea en español, inglés o portugués, ya que la mayoría de artículos se encuentran sobre todo en el idioma inglés.
- Nombres de revistas de gran relevancia, encontradas a través de buscadores como Google Académico, Scielo, PubMed, Scopus, Lilacs y Redalyc.

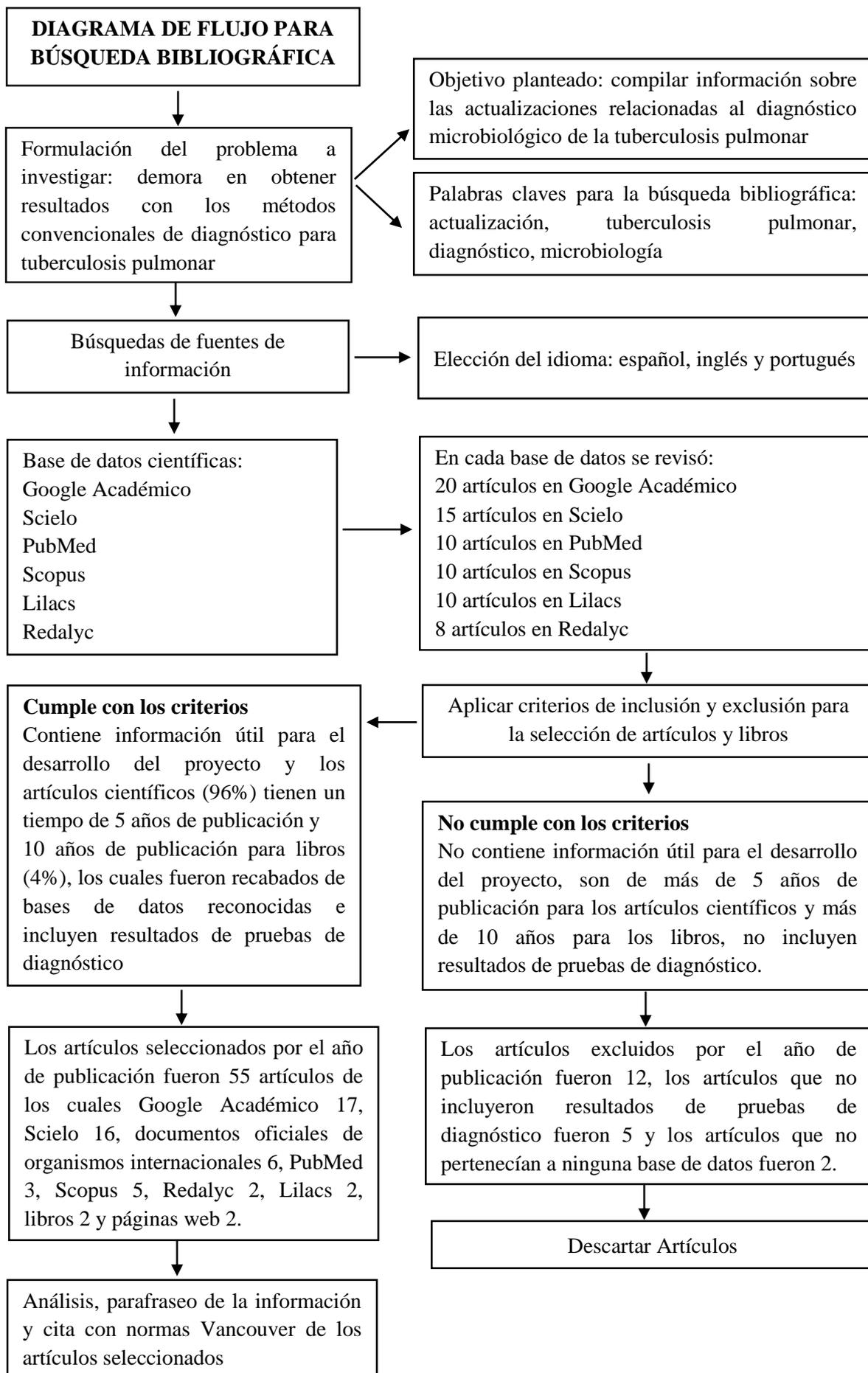
Criterio de exclusión:

- Artículos con más de diez años desde su publicación, ya que la información de estos artículos será muy obsoleta.

Método de estudio: para el proyecto se empleó un método teórico, ya que se realizó un análisis y síntesis de documentos y artículos científicos que tienen relación con el tema de investigación.

Técnica: se basó en la utilización de buscadores como Google Académico, Scielo, PubMed, Scopus, Lilacs y Redalyc en los cuales se seleccionó diversas publicaciones de carácter científico que aportaron con información para el desarrollo de este proyecto aplicando diferentes criterios de inclusión y exclusión.

Procedimiento:



Materiales empleados: computadora de escritorio o laptop, servicio de conexión a internet.

Procesamiento estadístico: se recolecto datos cualitativos y para recopilar la información se realizó un análisis de los contenidos seleccionados para así solo incorporar la información que sea de utilidad para el proyecto.

Consideraciones éticas: al ser un proyecto de revisión bibliográfica no requirió de un comité de bioética debido a que no se trabajó con personas, animales o plantas, ni tampoco se procesó muestras biológicas.

CAPÍTULO III. DESARROLLO

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la ejecución de este proyecto de carácter bibliográfico se ha seleccionado como muestra diversos documentos de carácter científico, como artículos científicos, libros, documentos de organismos internacionales, mismos que fueron recopilados de diversas bases de datos científicas como Google Académico, Scielo, PubMed, Scopus, Lilacs y Redalyc, para la selección de los documentos que fueron incorporados en este proyecto se aplicó diferentes criterios de inclusión como el año de publicación del artículo, para lo cual se ha establecido que los artículos científicos no deben tener más de 5 años de haber sido publicados y en el caso de libros no deberá sobrepasar los 10 años de publicación, otro criterio que se planteó fue el idioma de publicación del artículo para lo cual se estableció que son válidos artículos en idiomas como español, inglés o portugués, esto debido a que hay artículos que pueden aportar con información muy relevante para el proyecto pero son escritos en diferente idioma y una vez seleccionado los artículos que hayan cumplido con los criterios planteados, fueron analizados para de esa manera solo incorporar lo más relevante de cada artículo.

Análisis e interpretación

En la tabla 1 se presenta una comparación del tiempo estimado en que se obtiene resultados con los diferentes métodos empleados para la identificación de la tuberculosis pulmonar, ya que con los nuevos métodos de diagnóstico lo que se pretende es reducir el tiempo en determinar esta patología en comparación con los métodos convencionales, ya que una de las principales herramientas para el control en la propagación de esta patología radica en el tiempo de diagnóstico.

En la tabla 1 se puede observar que el método de diagnóstico que menos tiempo requiere son las pruebas inmunocromatográficas pero hay que tener en cuenta que para el empleo de estas pruebas se necesita como muestra una pequeña colonia de un cultivo en donde se sospeche de *M. tuberculosis* por tal motivo, estas pruebas sirven para evitar la realización de las pruebas bioquímicas, la baciloscopia es otro método que tan solo requiere 2 horas pero su escasa sensibilidad ha reducido por mucho su capacidad diagnóstica, el método GeneXpert/MTB RIF® ofrece resultados en menos de 2 horas con un alto nivel de sensibilidad y especificidad por tal razón este método ha sido avalado por la OMS como el

principal método de identificación de tuberculosis en pacientes portadores de VIH y personas que viven en condiciones de hacinamiento principalmente personas privadas de la libertad (PPL).

La automatización y el uso de micobacteriófagos presentan los mismos tiempos en proporcionar resultados, pero el empleo de micobacteriófagos presenta una sensibilidad y especificidad menor en comparación a los métodos automatizados y por último los cultivos es el método que más tiempo requiere para la obtención de resultados se estima que para obtener resultados a partir de cultivos se requiere de 4 a 6 semanas y para reportar un cultivo como negativo se deberá esperar un total de 42 días esto debido a que *M. tuberculosis* es una bacteria de crecimiento lento por este motivo es que se ha empezado a desarrollar nuevos métodos de diagnóstico.

Tabla 1. Tiempo de espera de los resultados

Método	Tiempo
Baciloscopia (Rivero <i>et al</i> ¹⁷)	2 horas
Cultivo (Peña <i>et al</i> ¹⁹)	4 - 6 semanas
Automatización (Vásquez <i>et al</i> ²³)	2 - 3 días
Micobacteriófagos (Rondón ²⁸)	2 - 3 días
Inmunocromatográfica (Alcaide ³²)	20 minutos
GeneXpert/MTB RIF® (Bajrami <i>et al</i> ³⁶)	< 2 horas

Elaborado por: Flores Sebastián

Discusión

Cuando se trata de enfermedades infecto contagiosas como la tuberculosis pulmonar un diagnóstico oportuno es la clave para frenar la propagación de esta enfermedad, Ramírez ³⁹, en su estudio, señala que se debería desarrollar nuevas técnicas que permitan un diagnóstico y tratamiento oportuno para mitigar la propagación de la bacteria ya que en la

actualidad las técnicas "gold standard" para la identificación de la tuberculosis continua siendo el cultivo y la observación directa de la bacteria denominada baciloscopia. En el estudio desarrollado por Aguilo *et al*⁴⁰ menciona que la determinación de esta patología es pieza fundamental para evitar su propagación pero recalca la importancia de la inmunización con el bacilo Calmette-Guérin (BCG) que es una vacuna para prevenir una posible infección por *M. tuberculosis* que recomienda debería ser incluida en las primeras vacunas en los recién nacidos sobre todo en aquellos países o zonas donde el índice de tuberculosis es alto, ya que es mejor prevenir a enfrentar el problema. Por otro lado, Mederos *et al*⁴¹ y Lucín *et al*⁴² recomiendan el uso de pruebas que permitan obtener resultados confiables en poco tiempo como el GeneXpert/MTB RIF® en la denominada población de riesgo de esta enfermedad como lo son personas portadoras de VIH y menores de edad ya que por su condición estas personas requerirán un tratamiento y diagnóstico oportuno para resguardar su vida, en los estudios realizados por Congestrì *et al*⁴³ y Braissant *et al*⁴⁴ indican que los sistemas automatizados de diagnóstico como BacT ALERT 3D y BACTEC MGIT 960 son una excelente elección para obtener resultados confiables en un tiempo corto sin embargo, hay que tomar en cuenta que el equipo BACTEC MGIT 960 sirve únicamente para la identificación de *M. tuberculosis* que sería muy recomendado implementar en centros de diagnósticos exclusivos para micobacterias, mientras que en el equipo BacT ALERT 3D se puede realizar análisis para la identificación de una gran variedad de microorganismos por tal motivo este equipo ha sido implementando en muchos hospitales de atención pública.

Análisis e interpretación

En la tabla 2 se presenta un análisis comparativo de la sensibilidad y especificidad que tiene cada uno de los métodos de diagnóstico de tuberculosis pulmonar tanto los métodos convencionales como los nuevos métodos, ya que la empleabilidad de una técnica de diagnóstico no solo radica en el tiempo que nos ofrece resultados, sino también es fundamental que se considere la sensibilidad y especificidad que posee cada método.

Cabe recordar que la sensibilidad de una prueba permite detectar la enfermedad en personas que en realidad padecen la enfermedad mientras que la especificidad es la capacidad que poseen las pruebas para detectar a personas que no padecen la enfermedad, dicho esto se puede observar en la tabla que la prueba GeneXpert/MTB RIF® es la que más alto nivel tiene en cuanto sensibilidad y especificidad pero al tratarse de un método

que emplea técnicas de biología molecular presenta un costo muy elevado en comparación con otros métodos, los métodos automatizados BacT ALERT 3D y BACTEC MGIT 960 presentan una sensibilidad con poco rango de diferencia, pero la especificidad del equipo BACTEC MGIT 960 es superior a la del equipo BacT ALERT 3D esto debido a que este equipo no es exclusivamente para la detección de micobacterias, sino que permite la detección de varios microorganismos por tal motivo, el equipo BacT ALERT 3D es muy frecuente en el ámbito hospitalario sobre todo en la atención pública, mientras que el equipo BACTEC MGIT 960 es más empleado en centros de diagnósticos exclusivos para diferentes micobacterias.

Las pruebas inmunocromatográficas ofrecen una sensibilidad y especificidad igual a la que nos ofrece la prueba que emplea técnicas de biología molecular, sin embargo, estas pruebas inmunocromatográficas solo pueden aplicarse cuando se tiene un cultivo con crecimiento de posible *M. tuberculosis* de tal manera, que estos ensayos evitan la realización de pruebas bioquímicas, las dos técnicas que emplean el uso de micobacteriofagos poseen una sensibilidad y especificidad muy variable ya que esto depende de la carga bacteriana que presente la muestra a analizar por tal motivo, no son muy empleadas estas técnicas aunque resultan como una buena alternativa si se quiere obtener resultados en poco tiempo.

En cuanto a las técnicas convencionales como la baciloscopia presenta una sensibilidad muy variable que depende de igual manera de la carga bacteriana que contenga la muestra, pero posee una especificidad muy alta, además de ser económica, rápida y sin la necesidad de equipos o materiales sofisticados para su realización, por último el cultivo el cual sigue siendo el principal método de referencia para el diagnóstico de tuberculosis presentan una sensibilidad y especificidad muy considerables sin embargo el tiempo en que tarda esta técnica en dar resultados no son muy alentadores por lo cual se ha optado en varios centros de diagnóstico por las nuevas actualizaciones siendo los métodos automatizados y la prueba GeneXpert/MTB RIF® los más empleados.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico

Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Baciloscopia (González <i>et al</i> ¹⁸)	22 - 80	≥ 90
Cultivo (Arias <i>et al</i> ²⁰)	80 - 86	80

BacT ALERT 3D (Vásquez <i>et al</i> ²³)	97,6	93,9
BACTEC MGIT 960 (Pang <i>et al</i> ²⁵)	98,2	98
Amplificación de fagos (Rondón ²⁸)	29 - 87	60 - 88
Fagos reporteros de luciferasa (Franceschelli ²⁹)	30 - 88	60 - 90
Inmunocromatografía (Alcaide ³²)	98	99,5
GeneXpert/MTB RIF® (OPS ³⁸)	90	100

Elaborado por: Flores Sebastián

Discusión

Agredo *et al* ⁴⁵ señalan en su estudio la eficacia del GeneXpert/MTB RIF® ya permite el diagnóstico de tuberculosis en personas que anteriormente han sido reportadas con una baciloscopia negativa esto se pudo efectuar gracias a la alta sensibilidad y especificidad, además de que esta técnica al emplear técnicas de biología molecular permite la detección en un solo análisis de casos de tuberculosis farmacorresistentes, Laynez ⁴⁶ recalca que a pesar de tener una baja sensibilidad la baciloscopia sigue siendo parte importante en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, además de que son muchos los inconvenientes que hacen que esta prueba tenga baja su sensibilidad como el hecho de que la eliminación de bacilos mediante el esputo no es constante. Por otro lado, Diaz *et al* ⁴⁷ señala en su estudio que mientras en los centros de atención hospitalaria y de diagnóstico del mundo no se cuente con técnicas avanzadas para brindar una mejor atención será casi imposible acabar con la tuberculosis pulmonar como tiene previsto la OMS ya que sin un diagnóstico oportuno es poco lo que se puede hacer para frenar la propagación de la bacteria, Martínez *et al* ⁴⁸ en su estudio pusieron a prueba el sistema BacT ALERT y el medio de cultivo tradicional Lowenstein Jensen, en donde el sistema automatizado BacT ALERT obtuvo un mayor diagnóstico de *M. tuberculosis* demostrando así que posee una mayor sensibilidad y especificidad, además de acortar el tiempo de espera a la mitad de lo que el medio

Lowenstein Jensen tardo, mientras tanto García *et al* ⁴⁹ señala en su estudio que si bien los métodos automatizados y moleculares son una excelente alternativa hay que tener en consideración que no todos los países o ciudades se pueden permitir aplicar estos ya que representa un elevado costo, por tal motivo, hasta la actualidad la baciloscopia y cultivos en medios como el Lowenstein Jensen siguen siendo los referentes en el diagnóstico de esta enfermedad por su bajo costo, criterio similar presenta Martínez *et al* ⁵⁰ quien menciona que los grupos sociales más afectados por esta enfermedad son personas de escasos recursos económicos y que viven en condiciones precarias por tal motivo ante la sospecha de que padecen esta enfermedad acuden a los sistemas de salud pública en donde los principales métodos de diagnóstico radica en la baciloscopia y cultivo. Mientras tanto en su estudio Kandhakumari *et al* ⁵¹ indican que el uso de las pruebas inmunocromatográficas resulta una alternativa altamente confiable para reemplazar el uso de las pruebas bioquímicas, ya que las pruebas inmunocromatográficas presentan un nivel muy elevado de sensibilidad y especificidad ya que estas pruebas detectan únicamente el antígeno MPT64 que es exclusivo de *M. tuberculosis*.

Análisis e interpretación

En la tabla 3 se presenta las ventajas y desventajas que presentan cada uno de los diferentes métodos de diagnósticos para la tuberculosis pulmonar, ya que todo método de diagnóstico siempre presentara algún tipo de inconveniente, por lo cual es muy importante tener en consideración tanto las ventajas y desventajas antes de emplear algún método de diagnóstico.

En el caso de los equipos automatizados las ventajas que presentan estos equipos resultan muy atractivas al momento de elegir un método de diagnóstico para la tuberculosis pulmonar, sin embargo, el implemento de estos equipos significa un gasto económico mucho mayor al que supone los métodos convencionales, ya que estos equipos requieren de frascos de cultivos especiales y si el hospital no cuenta con los recursos necesarios o no pueden adquirir estos implementos a tiempo, el equipo quedaría en desuso hasta que el hospital pueda adquirir nuevamente todo lo necesario para que entren en funcionamiento los equipos, estos casos pueden darse sobre todo en la atención pública de salud. Mientras que el implemento de micobacteriofagos como método diagnóstico presenta ventajas muy convenientes y resulta una técnica de bajo costo, sin embargo, el hecho de que posea una sensibilidad y especificidad muy variable resultada desalentador ya que este inconveniente

podría generar una alta cantidad de falsos negativos o falsos positivos, por esta razón el uso de micobacteriofagos para diagnóstico de tuberculosis pulmonar no es usado en nuestro medio.

El uso de pruebas inmunocromatográficas resulta un caso muy especial ya que el uso de estas pruebas va de la mano con uno de los métodos convencionales de diagnóstico como lo es el cultivo de la muestra de esputo, radicando ahí su principal desventaja, ya que como muestra para estas pruebas inmunocromatográficas se requiere una pequeña colonia que haya sido aislado en el agar Lowenstein Jensen, estas pruebas poseen una alta sensibilidad y especificidad, además que evitan la realización de pruebas de identificación bioquímicas, por esta razón resultan muy útiles en hospitales o centros de salud en donde no se pueda implementar métodos más sofisticados por sus elevados costos. El método GeneXpert/MTB RIF® es uno de los más llamativos por sus ventajas en especial por su alta sensibilidad y especificidad ya que en teoría se trata de una técnica PCR, sin embargo, los altos costos que representa realizar una prueba de PCR es muy elevado, por esta razón son pocos los establecimientos de salud pública que cuentan con este método de diagnóstico, además que este método se emplea casi exclusivamente en pacientes vulnerables como personas con VIH o personas en hacinamiento sobre todo PPL.

Tabla 3. Ventajas y desventajas de los métodos de diagnóstico

Método	Ventajas	Desventajas
Equipos automatizados (Tapia <i>et al</i> ⁵²)	Menor tiempo en la obtención de resultados Fácil manejo Reduce el riesgo de accidentes laborales Elevada sensibilidad y especificidad	Mayor costo de los implementos para los equipos
Micobacteriofagos (Urdániz ⁵³)	Menor tiempo en la obtención de resultados Bajo costo Fácil manejo	Posee una sensibilidad y especificidad muy variable
	Menor tiempo en la obtención de resultados	Requiere como muestra una pequeña colonia de un

<p>Inmunocromatografía (Kandhakumari <i>et al</i> ⁵¹)</p>	<p>Bajo costo Fácil manejo Elevada sensibilidad y especificidad</p>	<p>cultivo en que se sospeche se aisló <i>M. tuberculosis</i></p>
<p>GeneXpert/MTB RIF® (Agredo <i>et al</i> ⁴⁵)</p>	<p>Menor tiempo en la obtención de resultados Elevada sensibilidad y especificidad Reduce el riesgo de accidentes laborales</p>	<p>Elevados costos</p>

Elaborado por: Flores Sebastián

Discusión

Tapia *et al* ⁵² en su estudio, mencionan la importancia que va ganando día tras día la automatización en los laboratorios de diagnóstico clínico, ya que son muchos los beneficios que brinda el implemento de equipos automatizados teniendo como punto principal la reducción de tiempo en que se puede realizar los análisis, sin embargo, mencionan que para implementar cualquier sistema automatizado en el laboratorio se debe tener en consideración el gasto económico que representa el implemento de estos equipos y de igual manera se debe tener en mente el sector en el que se quiere incorporar estos equipos ya que para el sector de salud pública es más factible emplear equipos como el BacT ALERT 3D ya que este equipo permite el análisis de varios tipos de muestras ya que en un hospital público son más frecuentes otros tipos de patologías que la tuberculosis pulmonar, mientras tanto, en el estudio realizado por Urdániz ⁵³ menciona, que el implemento de micobacteriófagos tiene muchas ventajas que resultan muy atractivas, sin embargo, no recomienda este método para diagnosticar tuberculosis pulmonar ya que su sensibilidad y especificidad no son las mejores y recomiendan optar por otros métodos de diagnóstico, aunque alientan el uso de micobacteriofagos para realizar diferentes ensayos clínicos. Por su parte, Kandhakumari *et al* ⁵¹ señalan en su estudio que si bien solo se puede hacer uso de pruebas inmunocromatográficas a partir del cultivo de esputo en donde haya crecimiento de colonias, son una alternativa sumamente confiable para confirmar la presencia de *M. tuberculosis*, estas pruebas gracias a que presentan un nivel muy elevado de sensibilidad y especificidad, son excelentes candidatas para sustituir a las pruebas de

identificación bioquímicas y de esa manera reducir el tiempo de diagnóstico de esta patología, en el estudio realizado por Agredo *et al* ⁴⁵ confirman la gran eficacia que la prueba GeneXpert/MTB RIF® presenta para diagnosticar tuberculosis pulmonar, sin embargo, recalcan que la realización de esta prueba tiene un elevado costo ya que se necesita de equipos y materiales especiales, por tal motivo no toda persona tiene la oportunidad de realizarse esta prueba ya que en muchos lugares estas pruebas son reservadas para personas vulnerables en especial personas que presentan VIH ya que por su condición necesitan atención prioritaria. Muñoz *et al* ⁵⁴ mencionan en su estudio que para poder contener la propagación de esta patología y brindar un servicio oportuno y de calidad a todas las personas sin excepción alguna, es muy importante que las autoridades que gobiernan cada país tomen conciencia e inviertan más recursos en el área de salud y capaciten a la población del peligro que conlleva esta enfermedad y la importancia de prevenir, sobre todo en países de Latinoamérica en donde gran parte de la población no tiene información o poseen información escasa de la forma de contagio y sobre todo del peligro que esta enfermedad representa.

Análisis e interpretación

En la tabla 4 se presenta una comparativa de las características de los medios de cultivo más utilizados para el aislamiento *M. tuberculosis* como lo son el agar Lowenstein Jensen y agar Middlebrook y el equipo automatizado BacT ALERT 3D el cual es uno de los más empelados a nivel nacional en el ámbito hospitalario para el diagnóstico de esta patología debido a su fácil manejo y confiabilidad.

El cultivo de las muestras de esputo en agares como Lowenstein Jensen y Middlebrook sigue siendo una de las alternativas más confiables y de las que más se emplea para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, debido a que se trata de un método económico en comparación con métodos actuales, ambos agares presentan características similares sin embargo el principal inconveniente que presentan estos medios radica en que en sus composiciones presentan poca cantidad de inhibidores bacterianos por tal motivo son muy propensos a la contaminación.

Por su parte el equipo automatizado BacT ALERT 3D es muy frecuente en el ámbito hospitalario sobre todo en la atención pública debido a que este equipo no es exclusivamente para la detección de micobacterias, sino que permite la detección de otros tipos de microorganismos, sin embargo, posee una sensibilidad y especificidad muy

elevada, aunque los gastos económicos son mayores en comparación con el cultivo de la muestra.

Tabla 4. Características de los agares Lowenstein Jensen y Middlebrook y el equipo automatizado BacT ALERT 3D

Método	Características
<p style="text-align: center;">Agar Lowenstein Jensen (Peña <i>et al</i> ¹⁹)</p>	<p>Es un medio de cultivo sólido, este agar es el más empleado para el aislamiento de micobacterias en especial de <i>M. tuberculosis</i>.</p> <p>Una vez inoculado la muestra de esputo se debe revisar por lo menos 2 veces por semana para evidenciar si existe crecimiento.</p> <p>Debido a que las micobacterias son de crecimiento lento se deberá revisar en busca de las colonias características hasta por 8 semanas de a ver sido inoculada la muestra.</p> <p>El cultivo en este tipo de agar es una técnica de bajo costo con buenos resultados, por esta razón el cultivo sigue siendo considerado como el “gold standar” para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.</p>
<p style="text-align: center;">Agar Middlebrook (Caminero ⁵⁵)</p>	<p>Es un medio de cultivo sólido, que debido a su composición produce menos agentes contaminantes en comparación con los agares a base de huevo.</p> <p>Permite el desarrollo de <i>M. tuberculosis</i> y otros tipos de micobacterias.</p> <p>Una vez inoculada la muestra se deberá leer los agares a los 5 o 7 días para evidenciar si existe formación de colonias.</p> <p>Al igual que el agar Lowenstein Jensen se</p>

	<p>deberá leer los agares 1 o 2 veces a la semana hasta un máximo de 8 semanas de haber sido inoculada la muestra.</p> <p>El cultivo en este tipo de agar es una técnica de bajo costo con buenos resultados.</p>
<p>Equipo BacT ALERT 3D (Vásquez <i>et al</i> ²³)</p>	<p>Este sistema automatizado utiliza frascos con caldos de cultivos que se componen de una infusión cerebro corazón, extracto de levadura, cistina, cofactores, vitaminas y otros componentes que permite el desarrollo de bacterias, micobacterias y hongos.</p> <p>Posee un sistema de detección colorimétrica, ya que al existir crecimiento bacteriano en los frascos estos producirán CO₂ lo cual ocasionará el cambio de color del medio y será detectado por el equipo.</p> <p>El tiempo promedio que el equipo arroja resultados es de 11 días, lo que significa una gran ventaja en comparación al cultivo en los agares antes mencionados.</p>

Elaborado por: Flores Sebastián

Discusión

En los estudios realizados por Ramírez ³⁹ y Caminero ⁵⁵ sostienen que la técnica de cultivo de muestra de esputo en agares como el Lowenstein Jensen, Middlebrook u otros agares que permitan el crecimiento de micobacterias es y seguirá siendo el “gold standar” para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar ya que según su estudio esta técnica demostró ser la más sensible que existe esto debido a que una prueba puede ser positiva con tan solo 10 bacilos por centímetro cubico de muestra , además de que al tener colonias de posible *M. tuberculosis* se puede tener suficiente muestra para realizar un sin número de pruebas que confirmen al 100% la enfermedad, sin embargo recalcan que es una técnica que requiere de mucho tiempo para la obtención de resultados de ahí la principal razón por la cual se

prefiere optar por otro métodos de diagnóstico, por otro lado en el estudio realizado por Vásquez *et al* ²³ en donde se compararon los agares para el cultivo de la muestra contra el equipo automatizado BacT ALERT 3D señalan que si bien el implemento de este equipo resulta muy costoso bien vale la pena ya que además de ser fácil de manejar y reducir significativamente los accidentes laborales, posee buena sensibilidad y especificidad y sobre todo reduce a menos de la mitad el tiempo de espera de resultados en comparación con el cultivo de la muestra.

CONCLUSIONES

- El implemento de algunos criterios tanto de inclusión como de exclusión permitió realizar una adecuada selección de artículos debido a que existe una gran cantidad de estos, pero no todos resultan aptos para incorporarlos en el proyecto. Se priorizó la inclusión de artículos actuales teniendo en cuenta los avances científicos y tecnológicos en el área de salud.
- Una lectura crítica para poder sintetizar y definir qué información de los diferentes artículos debe ser incluida en el proyecto, resulta muy conveniente, ya que la gran mayoría de artículos presentan información similar por lo cual es muy importante el saber sintetizar la información de cada uno para evitar incorporar información que resulte muy redundante en el proyecto.
- La gran ventaja que presentan las actualizaciones para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en comparación con los métodos tradicionales, es el corto tiempo en que nos permiten obtener resultados, ya que debemos tener en cuenta que el principal método para poder contener la propagación de enfermedades contagiosas como la tuberculosis radica mucho en el tiempo de diagnóstico ya que una persona al no ser diagnosticada, ni tratada con medicamentos tiene una alta probabilidad de infectar a personas sanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Tuberculosis. [Internet]. Ginebra; 2019. p. 2–3. [citado 14 junio 2020]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_sp.pdf?ua=1
2. Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T. Micobacterias. Jawetz, Melnick y Adelberg. Microbiología Médica. 25.^a ed. México D.F: McGraw-Hill; 2010. p 280-292.
3. Jiménez S, Núñez M. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con TB en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud [Internet]. Buenos Aires; 2018. [citado 25 junio 2020]; p 15-16. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001443cnt-2019-04-04_guia-TB.pdf
4. Fernández F, Coello P, Altet M. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Ministerio de Ciencia e Innovación [Internet]. Cataluña; 2015. [citado 25 junio 2020]; p 22-23. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl.pdf
5. Fuentes T. Aplicación de lineamientos para diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Alerta, Rev Cien Inst Nac Sal [Internet]. 2018 [citado 3 julio 2020]; 1 (2): 16-24. Disponible en: <https://www.camjol.info/index.php/alerta/article/view/7136>
<https://doi.org/10.5377/alerta.v1i2.7136>
6. Fajardo G, Reyes O, Varela D. Tuberculosis pulmonar y métodos diagnósticos laboratoriales actuales. Rev. Fac. Cienc. Méd [Internet]. 2018 [citado 3 julio 2020]; 15 (2): 40-41. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2018/pdf/RFCMVol15-2-2018-6.pdf>
7. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas 2018 [Internet]. Washington, D.C; 2018. [citado 25 junio 2020]. p 6. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y
8. Ministerio de Salud Pública. Boletín Anual Tuberculosis 2018. Quito: Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control; 2018.

9. Navarro A, Domenech M, Fernández P. Modelo predictivo clínico-radiológico para diagnosticar tuberculosis pulmonar activa. Rev Chil Radiol [Internet]. 2019 [citado 25 junio 2020]; 25 (2): 48-49. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchradiol/v25n2/0717-9308-rchradiol-25-02-47.pdf>
10. Organización Panamericana de la Salud. Datos generales de la tuberculosis. Washington, DC; 2016. p. 1.
11. García S, Mansilla C, Bueno A, Villar V. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. 20 años en la provincia de Soria. Rendimiento y oportunidades básicas de mejora. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2018 [citado 25 junio 2020]; 31 (2): 133. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159374/pdf/revespquimioter-31-131.pdf>
12. Ruiz M, Polanía A, Granados C. Tuberculosis, Métodos Diagnósticos y su Validez. Rev Nav Med [Internet]. 2017 [citado 25 junio 2020]; 3 (2): 16. Disponible en: <https://journals.uninavarra.edu.co/index.php/navarramedica/article/view/a2-v3-n2-2017/8>
13. Sardiñas M, García G, Martínez M. Importancia del control de la calidad de la baciloscopia en los laboratorios de diagnóstico de tuberculosis. Rev Chil Infectol [Internet]. 2016 [citado 28 junio 2020]; 33 (3): 282. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v33n3/art05.pdf>
14. Arévalo R, Alarcón H, Arévalo E. Métodos diagnósticos en tuberculosis; lo convencional y los avances tecnológicos en el siglo XXI. Rev Méd La Paz [Internet]. 2015 [citado 28 junio 2020]; 21 (1): 75-85. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582015000100011&lng=es.
15. Kasper, D. Harrison. Principios de la Medicina Interna. 19.^a ed. México D.F: McGraw-Hill; 2016. p. 1108.
16. Marmolejo A, Ramírez G, Perea M. Diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar por cultivo. Neumol Cir Torax [Internet]. 2017 [citado 28 junio 2020]; 76 (2): 87. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/nct/v76n2/0028-3746-nct-76-02-00084.pdf>
17. Rivero M, León Y, Sierra D, Morales B. Tuberculosis Pulmonar: estudio clínico-epidemiológico. Rev Cub Med Gen Integr [Internet]. 2017 [citado 28 junio 2020]; 33

- (3): 321-330. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedgenint/cmi-2017/cmi173e.pdf>
18. González O, Díaz R, Suárez A. Eliminación de la tuberculosis en Cuba: contribuciones recientes, resultados y desafíos. Rev Cub Med Trop [Internet]. 2017 [citado 28 junio 2020]; 69 (3): 1-25. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedtro/cmt-2017/cmt173j.pdf>
19. Peña C, Céspedes M, Wolff M, Garay C, Medina M, et al. Diagnóstico bacteriológico de tuberculosis pulmonar mediante fibrobroncoscopía en pacientes con VIH. Rev Chil Enferm Respir [Internet]. 2015 [citado 28 junio 2020]; 30 (1): 46-53. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482014000100008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482014000100008>.
20. Arias F, Herrera T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev Chil Enferm Respir. [Internet]. 2016 [citado 28 junio 2020]; 32 (4): 254-259. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482016000400007&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482016000400007>.
21. clinical.r-biopharm [Internet]. Laboratorio 4.0: Cómo mejorar el diagnóstico gracias a la automatización [actualizado 23 abril 2018; citado 20 agosto 2020] Disponible en: <https://clinical.r-biopharm.com/es/news/laboratorio-4-0-como-mejorar-el-diagnostico-gracias-a-la-automatizacion/>
22. Mederos L, Martínez M, García G. Utilidad del cultivo rápido en medio líquido Bact/Alert 3D en el diagnóstico micobacteriano de muestras clínicas. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet]. 2016 [citado 3 julio 2020]; 35 (3): 78. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/559/55949907003.pdf>
23. Vásquez M, Ramírez I, Fernández S. Comparación del sistema BacT/ALERT® 3D con los métodos de cultivo Lowenstein-Jensen y Ogawa-Kudoh para el aislamiento de micobacterias. Rev Soc Ven Microbiol [Internet]. 2016 [citado 20 agosto 2020]; 36 (1): 4-9. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562016000100003&lng=es.
24. Bruce H, Adeleh E, Bruce E, Margie M. Evaluación multicéntrica del sistema BACTEC MGIT 960 para la recuperación de micobacterias. Rev Clin Microbiol [Internet]. 2017 [citado 20 agosto 2020]; 37 (3): 749. Disponible en: <https://jcm.asm.org/content/37/3/748.short>
25. Pang Y, Su B, Zheng H. Factors Associated with Missed Detection of *Mycobacterium tuberculosis* by Automated BACTEC MGIT 960 System. Biomed Res Int [Internet].

- 2016 [citado 20 agosto 2020]; 2016 (1): 1-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5204086/pdf/BMRI2016-5972021.pdf>
26. Domínguez N. Bacteriófagos. Rev Fac Med Hum [Internet]. 2020 [citado 21 agosto 2020]; 20 (1): 164-165. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000100164&lng=es. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i1.2554>.
27. Viñuelas J, Asunción M, Sampe S. Diagnóstico rápido de la tuberculosis. Detección de mecanismos de resistencia. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2017 [citado 21 agosto 2020]; 35 (8): 520. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X17300678> <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.015>
28. Rondón L. FluoFagos de segunda generación para detección y determinación de susceptibilidad a antibióticos en *Mycobacterium tuberculosis* [Tesis Doctoral]. Universidad de Buenos Aires; 2017. [citado 21 agosto 2020]. p 23-24. Disponible en: https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n6198_RondonSalazar.pdf
29. Franceschelli J. Aislamiento y caracterización de micobacteriofagos; sus aplicaciones al estudio y diagnóstico de micobacterias patógenas [Tesis Doctoral]. Universidad Nacional de Rosario; 2015. [citado 21 agosto 2020]. p 12-16. Disponible en: <http://rephip.unr.edu.ar/bitstream/handle/2133/15659/Tesis%20JJFranceschelli.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
30. Pérez E, Obregón A, Lemos G, Machado H, et al. Evaluación de un sistema inmunocromatográfico de flujo lateral para la pesquisa de la leptospirosis humana. Rev Cub Med Trop [Internet]. 2015 [citado 22 agosto 2020]; 67 (2): 264-269. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602015000200011&lng=es.
31. Linares N, Meléndez Y, Alas T. Comparación de inmunocromatografía de flujo lateral y pruebas convencionales para la identificación de *Mycobacterium tuberculosis*. Rev Aler [Internet]. 2018 [citado 22 agosto 2020]; 1 (1): 65. Disponible en: <https://alerta.salud.gob.sv/comparacion-de-inmunocromatografia-de-flujo-lateral-y-pruebas-convencionales-para-la-identificacion-de-mycobacterium-tuberculosis/>
32. Alcaide F. Diagnóstico microbiológico actual de la tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2017 [citado 22 agosto 2020]; 35 (7): 400-401. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X17301726> <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.06.003>

33. Gómez I, Llerena C, Zabaleta A. Evaluación de la técnica BD MGIT™ TBc® para identificación del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Rev Sal Públi [Internet]. 2015 [citado 22 agosto 2020]; 16 (5): 765. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/40932/61992>
<https://doi.org/10.15446/rsap.v16n5.40932>
34. Reinoso S. Metodología didáctica para el estudio de la biología molecular y la microbiología. Rev Atlan: Cuadernos de Educación y Desarrollo [Internet]. 2018 [citado 22 agosto 2020]; 4 (2). Disponible en: <https://www.eumed.net/rev/atlan/2018/05/biologia-molecular-microbiologia.html>
35. Tingyu T, Fang L, Xiaoling L, Qingdong H. Evaluación de GeneXpert MTB / RIF para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en un hospital de China. Jour Inter Med Rese [Internet]. 2017 [citado 22 agosto 2020]; 45 (2). 816–822. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300060517698618>
<https://doi.org/10.1177/0300060517698618>
36. Bajrami R, Mulliqi G, Kurti A, Lila G, Raka L. Comparación de GeneXpert MTB / RIF y métodos convencionales para el diagnóstico de tuberculosis en Kosovo. Jour Infect Dev Ctries [Internet]. 2016 [citado 22 agosto 2020]; 10 (4): 418-422. Disponible en: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/27131007/1498>
<https://doi.org/10.3855/jidc.7569>
37. Maschio T, Ule N, Tonelli S. Prueba rápida molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico de la tuberculosis. Rev Pan-Amaz Saude [Internet]. 2017 [citado 23 agosto 2020]; 8 (2): 74. Disponible en: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v8n2/2176-6223-rpas-8-02-00065.pdf>
38. Organización Panamericana de la Salud. Módulo 11: Guía clínica del Xpert MTB/RIF [Internet]. Washington, D.C; 2016. [citado 23 agosto 2020]. P 5-9. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-genexpert-mod-11.pdf>
39. Ramírez F. Desarrollo de una técnica rápida de diagnóstico en atención primaria para *Mycobacterium Tuberculosis* [Tesis]. Universidad Autónoma de Barcelona; 2018. [citado 24 agosto 2020]. p 4. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tfg/2018/199966/Ramirez_Fernandez_Antonio.pdf
40. Aguilo N, Martina C, Asensio J. Vacunación frente a tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2018. [citado 24 agosto 2020]; 36 (10): 648-650. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X18300557>
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.02.006>

41. Mederos M, Martínez M, Sardiñas M. Importancia Diagnóstica del "GeneXpert Mtb – Rif" en pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). AVFT [Internet]. 2018. [citado 24 agosto 2020]; 37 (4): 355-356. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/c6d9/8141be4cf73b8aa858c2e64be3f294f1949b.pdf>
42. Lucín T, Yuz T, Villacreses C, Cáceres V. Tuberculosis pulmonar en edad pediátrica. Ciencia Digital [Internet]. 2017. [citado 24 agosto 2020]; 3 (2.1): 78-84. Disponible en: <http://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/CienciaDigital/article/view/432> <https://doi.org/10.33262/cienciadigital.v3i2.1.432>
43. Congestri F, Pedna M, Samuelli M, et al. Comparison of 'time to detection' values between BacT/ALERT VIRTUO and BacT/ALERT 3D instruments for clinical blood culture samples. Inter Jour Infec Dise [Internet]. 2017. [citado 24 agosto 2020]; 62 (1): 1-5. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1201971217301662?token=78E740183718CF72B5FC21503106B126FBDCD80CAADE757E46729B102566A3999D9FA5BE4EC41EC5BB8B40603FBA3A4> <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.06.012>
44. Braissant O, Theron G, Friedrich S, Diacon A. Comparación de microcalorimetría isotérmica y BACTEC MGIT960 para la detección de la actividad metabólica de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras de esputo. Rev Aplic Microbiol [Internet]. 2019 [citado 24 agosto 2020]; 128 (5): 1497-1502. Disponible en: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jam.14549> <https://doi.org/10.1111/jam.14549>
45. Agredo F, Osorio L. Cobertura y fidelidad de la del Xpert MTB/RIF en un área de alta carga para tuberculosis pulmonar en Colombia. Biomédica [Internet]. 2020 [citado 24 agosto 2020]; 40 (2): 15-20. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/5272/4573> <https://doi.org/10.7705/biomedica.5272>
46. Laynez J. ¿Son necesarios tres Ziehl-Neelsen para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar? Rev Med Inter Gua [Internet]. 2016 [citado 24 agosto 2020]; 23 (1): 1. Disponible en: <http://revista.asomigua.org/2016/09/21/son-necesarios-tres-ziehl-neelsen-para-el-diagnostico-de-tuberculosis-pulmonar/>
47. Díaz C, Ramos M, Zarut C, et al. Demora del diagnóstico de tuberculosis pulmonar bacilosópicamente negativa en un municipio y hospitales de La Habana. Rev Cub Med Trop [Internet]. 2015 [citado 25 agosto 2020]; 67 (1): 1-10. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedtro/cmt-2015/cmt151a.pdf>

48. Martínez M, Sardiña M, García G, Mederos L. Nuevas herramientas para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev Cub Med Trop [Internet]. 2015 [citado 25 agosto 2020]; 67 (1): 41-49. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602015000100005&lng=es.
49. García R, Cervantes E, Reyes A. Tuberculosis, un desafío del siglo XXI. Rev Mex Patol Clin Med Lab [Internet]. 2016 [citado 25 agosto 2020]; 63 (2): 91-99. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt162g.pdf>
50. Martínez L, Mejía L, Jiménez Evert A, Álvarez L, et al. Costos de bolsillo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis en Colombia. An. Fac. med. [Internet]. 2017 [citado 25 agosto 2020]; 78 (1): 37-40. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000100006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13019>.
51. Kandhakumari G, Selvaraj S. Evaluación de un nuevo kit rápido, prueba de identificación BD MGIT TBc para la confirmación del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Ind Jour Path Microbiol [Internet]. 2017 [citado 25 agosto 2020]; 60 (2): 243-246. Disponible en: <http://www.ijpmonline.org/article.asp?issn=0377-4929;year=2017;volume=60;issue=2;spage=243;epage=246;aulast=Kandhakumari>
52. Tapia C, Vega C, Rojas S. Implementación del laboratorio clínico moderno. Rev Med Clin. Condes [Internet]. 2015 [citado 15 septiembre 2020]; 26 (6): 794-801. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864015001558?token=DB7086044AF9FFCB88340B4AAFFA344E24F341AFE43F9934F0D5E452618931BD140DEEED67D2852FB39665171EA43973> <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.11.008>
53. Urdániz E. Fluoromicobacteriófagos para el screening rápido de alto rendimiento de drogas antituberculosas [Tesis Doctoral]. CONICET; 2018. [citado 15 septiembre 2020]. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/79966?show=full>
54. Muñoz A, Sánchez H, López C, Sorokin P. Tuberculosis en América Latina y el Caribe: reflexiones desde la bioética. Pers Bioét [Internet]. 2018 [citado 15 septiembre 2020]; 22 (2): 331-357. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-31222018000200331&lng=en. <http://dx.doi.org/10.5294/pebi.2018.22.2.10>.
55. Caminero J. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Rev Cli Esp [Internet]. 2016 [citado 03 octubre 2020]; 216 (2): 76-84. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256515002301>

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>

ANEXOS

Anexo N°1: Aprobación del Título del Proyecto de Revisión Bibliográfica

Oficio No. 0616-RD-FCS-2020 – Teletrabajo
 Riobamba, 23 de junio de 2020

Señor/ita
 FLORES CLAUDIO HERNÁN SEBASTIÁN
ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO
 Presente

Señor/ita Estudiante:

Cumplo con el deber de informarle la resolución adoptada por el Decanato de la Facultad, de fecha 23-06-2020:

RESOLUCIÓN No. 0616-D-FCS-23-06-2020-TELETRABAJO: Aprobar el tema, perfil del proyecto de investigación, Tutor y Miembros de Tribunales de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico. Oficio No. 1028-SD-FCS-2020. Resolución: 048-ES-19-06-2020-SD-FCS-2020:

APELLIDOS Y NOMBRES	FECHA DE COHORTE		MATRICULA	TEMA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN APROBADO	TUTOR/A	ÁREA DEL CONOCIMIENTO Y LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	TRIBUNAL TRABAJO ESCRITO	TRIBUNAL DEFENSA PÚBLICA
	INICIO DE ESTUDIOS	FIN DE ESTUDIOS						
FLORES CLAUDIO HERNÁN SEBASTIÁN	OCTUBRE 2016 MARZO 2017	MAYO- OCTUBRE 2020	365294	Actualización diagnóstica-microbiológica de la Tuberculosis pulmonar	Dra. Ana Carolina González	SALUD COMO PRODUCTO SOCIAL, ORIENTADO AL BUEN VIVIR y alineado a la línea de investigación SALUD.	Dra. Ana Carolina González Mgs. Eliana Martínez Mgs. Iván Peñafiel	Mgs. Ximena Robalino Mgs. Eliana Martínez MSc. Iván Peñafiel

Particular que comunico para los fines legales pertinentes.

Atentamente,


 Dr. Gonzalo Bonilla
DECANO DE LA FACULTAD

Elaboración resoluciones y oficio: Diana Viteri N.
 Revisado por: Dr. Gonzalo Bonilla

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CAJAMARCA
 FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
 CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO
 24-06-20 10:18
 FCS