

Importancia Diagnóstica

del "GeneXpert Mtb – Rif" en pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Diagnostic Importance of "GeneXpert Mtb - Rif" in patients infected by the Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Mederos Cuervo Lilian María, Martínez Romero María Rosarys, Sardiñas Aragón Misleidis,

García León Grechen, Chilemo Tunyht Secretario, Díaz Rodríguez Raúl.

Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Tuberculosis, Lepra y Micobacterias Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK),

Autor por Correspondencia: Lilian María Mederos Cuervo

E-mail: mederos@ipk.sld.cu

Resumen

La emergencia de la Tuberculosis (TB) hace indispensable la aplicación de técnicas que permitan acortar el tiempo diagnóstico, es por ello que se recomienda el uso de técnicas moleculares, de las numerosas pruebas disponibles de amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de tuberculosis, la prueba de GeneXpert *Mtb*/RIF es una de las más ampliamente evaluadas.

El objetivo de nuestro trabajo es destacar la importancia del Xpert *Mtb*/Rif para el diagnóstico y detección de resistencia y/o sensibilidad a la Rifampicina (Rif) en pacientes VIH/sida. En este estudio se procesaron 152 muestras pulmonares procedentes de pacientes VIH/sida, simultáneamente por baciloscopia, cultivo sólido Löwenstein Jensen (LJ) y la técnica molecular GeneXpert *Mtb*/Rif. Los resultados obtenidos fueron; por baciloscopia se detectó la presencia de BARR en 18 (11.84%) muestras, por cultivo en medio sólido LJ se detectó la presencia de *Mtb* en 33 (21.7%) muestras, con un aislamiento de micobacteria no tuberculosa (MNT), y por Xpert *Mtb*/Rif se detectó la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) en 39 (25.65%) muestras, de estas 36 (23.68%) fueron *Mtb*-no resistente a la Rifampicina, y 3 (2.00%) fueron *Mtb*-resistente a Rif, debemos aclarar que en 2 (1.31%) muestras fueron invalidadas pues el equipo detectó Error, lo que permitió obtener una sensibilidad, especificidad y concordancia por encima del 90%.

El uso del Xpert *Mtb*/Rif acortó significativamente el tiempo diagnóstico, además de detectar las cepas resistentes a Rifampicina, esto permitió la iniciación inmediata del tratamiento específico, evitando la diseminación y formas graves de la enfermedad en este grupo de riesgo, sobre todo en los pacientes VIH/sida donde la Baciloscopia (BK) fue negativa.

Palabras Claves: *Mycobacterium tuberculosis*, GeneXpert *Mtb*-Rif, pacientes VIH/sida.

Summary

The emergence of Tuberculosis (TB) makes the application of techniques necessary to shorten the diagnosis time indispensable, which is why the use of molecular techniques is recommended, of the numerous tests available for nucleic acid amplification for the diagnosis of tuberculosis, GeneXpert test *Mtb* / RIF is one of the most widely evaluated.

The objective of our work is to highlight the importance of Xpert *Mtb* / Rif for the diagnosis and detection of resistance and / or sensitivity to Rifampicin (Rif) in HIV / AIDS patients. In this study, 152 lung samples from HIV/AIDS patients were processed simultaneously by bacilloscopy, Löwenstein Jensen solid culture (LJ) and the GeneXpert *Mtb* / Rif molecular technique. The results obtained were; by bacilloscopy the presence of BARR was detected in 18 (11.84%) samples, by culture in solid medium LJ the presence of *Mtb* was detected in 33 (21.7%) samples, with a non-tuberculous mycobacterium (MNT) isolation, and by Xpert *Mtb* / Rif detected the presence of *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) in 39 (25.65%) samples, of these 36 (23.68%) were *Mtb*-non-resistant to Rifampicin, and 3 (2.00%) were *Mtb*-resistant to Rif, we must clarify that in 2 (1.31%) samples were invalidated because the equipment detected Error, which allowed to obtain a sensitivity, specificity and agreement above 90%.

The use of the Xpert *Mtb* / Rif significantly shortened the diagnostic time, in addition to detecting the strains resistant to Rifampicin, this allowed the immediate initiation of the specific treatment, avoiding the dissemination and severe forms of the disease in this risk group, especially in the HIV / AIDS patients where smear microscopy (BK) was negative.

Key Words: *Mycobacterium tuberculosis*, GeneXpert *Mtb*-Rif, HIV / AIDS patients.

Introducción

La TB es una enfermedad que sigue siendo importante causa de muerte a nivel mundial, por la duración prolongada del tratamiento, el aumento de cepas resistentes a múltiples fármacos y la mortal asociación con el VIH/sida, esto hace que su control sea un gran desafío, en especial en los países más pobres. El diagnóstico de la TB sigue basándose en la presentación clínica, hallazgos radiográficos y resultados microbiológicos¹. Las actuales medidas de control de la TB tomadas a nivel mundial no han sido suficientes para interrumpir la transmisión y erradicación de esta enfermedad, posiblemente porque los indicadores de medida ignoran la duración del estado infeccioso, la frecuencia de reactivación y el riesgo de progresión entre los contactos infectados, permitiendo así la perpetuación de la enfermedad entre la población mundial^{2,3}.

Se estima que aproximadamente cada año cerca de medio millón de enfermos son portadores de cepas resistentes a drogas antibacilares como la Isoniazida y Rifampicina, lo que implica una infección por *Mycobacterium tuberculosis* multidrogoresistente (*Mtb*-MDR), casos difíciles de curar pues ambos antibacilares son fármacos muy eficaces en el tratamiento^{4,5}. La emergencia y diseminación de cepas *Mycobacterium tuberculosis* resistentes representa actualmente un serio problema para el control de esta enfermedad, el diagnóstico temprano de una TB activa y la detección precoz de cepas multidrogoresistentes (TB-MDR) es esencial para evitar su transmisión^{6,7}. La base del diagnóstico de la TB sigue recayendo en la sospecha clínica, la radiología y las pruebas microbiológicas, aunque dentro de estas últimas ha habido grandes novedades en los últimos años, sobre todo con la aparición de técnicas moleculares, es por ello que el futuro más inmediato recomienda su uso, entre ellas el equipo GeneXpert *Mtb*-Rif el cual presenta mayor sensibilidad y capacidad de detectar simultáneamente tanto la presencia de *Mtb* como la resistencia a la Rifampicina, y el GenoType⁸. El GeneXpert *Mtb*-Rif mediante el empleo de una técnica sencilla y reproducible como es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, detecta simultáneamente tanto la presencia del ADN de *M tuberculosis*, como los posibles cambios en el ADN que puedan producir resistencia a la Rifampicina, pues es capaz de identificar como blanco al gen *rpoB*, el cual codifica para la resistencia a la Rifampicina, fármaco esencial en el tratamiento de esta enfermedad, todo en un tiempo aproximado de 2 horas⁸.

La sensibilidad global de la prueba es cercana al 90%, siendo del 98% en pacientes con baciloscopia positiva, y de alrededor del 70% en aquellos con baciloscopia negativa, al ser mucho más sensible se elige preferentemente para aquellos pacientes con TB pausibacilar. En comparación con "el patrón oro del cultivo" la especificidad y sensibilidad es mayor al 95%, respecto a si un paciente resultó al GeneXpert resistente a la Rifampicina a este se le deba tratar como *Mtb*-MDR, pues la resistencia a este fármaco en más de un 95% de los casos está asociada a resistencia a isoniazida⁹⁻¹². La OMS recomienda esta prueba para determinados grupos de riesgo como son; personas portadoras del virus de inmu-

odeficiencia humana, pacientes previamente tratados (recaídas, ingresos por abandonos y fracasos), pacientes que presenten baciloscopia positiva ya avanzado el tratamiento, reclusos y exreclusos, menores de 15 años, pacientes con patologías asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pacientes trasplantados, personal de salud y pacientes sintomáticos con contacto a casos confirmados de TB¹³⁻¹⁶.

El objetivo de este estudio es reafirmar el impacto-beneficio del empleo del Xpert *Mtb*/RIF para el diagnóstico de la Tuberculosis en pacientes VIH/sida con sospecha de tuberculosis pulmonar, grupo de riesgo muy vulnerable.

Materiales y Método

Nuestro trabajo fue diseñado como estudio retrospectivo, en este estudio se analizaron 152 muestras pulmonares procedentes de pacientes VIH/sida sintomáticos tratados en nuestra institución hospitalaria Hospital Nacional de Referencia a Atención al paciente VIH/sida, el diagnóstico de dichas muestras se realizó 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 noviembre 2016-junio 2017.

Las muestras fueron analizadas aplicando simultáneamente las técnicas diagnósticas; baciloscopia, cultivo convencional en medio sólido Löwenstein-Jensen, y Xpert *Mtb*-Rif como herramienta diagnóstica molecular. Para el examen directo o baciloscopia se utilizó la tinción de Zielh-Neelsen, para el empleo de la técnica de cultivo las muestras fueron descontaminadas por el método de Petroff modificado, posteriormente fueron incubadas a 37°C en medio sólido L J, las lecturas se realizaron semanalmente durante ocho semanas; ante la aparición de colonias se realizó tinción de Zielh-Neelsen esta vez a partir del cultivo para detectar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Para el análisis molecular GeneXpert *Mtb*/RIF se cumplió con el protocolo de trabajo según recomendaciones del fabricante; 1 mL de la muestra por 2 mL del reactivo descontaminante GeneXpert *Mtb*/RIF, posteriormente homogenizar en Vórtex dejar actuar la descontaminación por 15 minutos, pasado este tiempo la muestra descontaminada fue transferida con pipeta estéril al cartucho GeneXpert *Mtb*/RIF el cual fue introducido en el equipo para la detección de *Mtb* y determinación de la susceptibilidad y/o resistencia a Rifampicina, la obtención de los resultados se obtuvo aproximadamente en 2:00h lo que reafirma las bondades de esta metodología sobre todo para el grupo de pacientes más vulnerable^{13,17,18}.

Resultados

Los resultados obtenidos de las 152 muestras procesadas al aplicar las diferentes metodologías diagnósticas fueron comparados; GeneXpert *Mtb*/Rif detectó 39 (25.65%) muestras positivas a *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), de estas 36 (23.68%) resultaron *Mtb*-no resistente a Rif, 3 (2.00%) *Mtb*-resistente a Rif, y 2 (1.31%) muestras presentaron Error por lo que fueron invalidadas, resultados expresados en la **Cuadro #1**.

Cuadro #1. Resultados obtenidos en las muestras analizadas por GeneXpert Mtb-RIF.

Categorías	Total
No Detección <i>Mtb</i> / No Resistencia a Rifampicina	111
Detección de <i>Mtb</i> / No Resistencia a Rifampicina	36
Detección <i>Mtb</i> / Resistencia a Rifampicina	3
Test con error / Test invalidado	2
Total	152

Debemos aclarar que de los 39 aislamientos de *Mtb*, 21(13.81%) tuvieron baciloscopía negativa, lo que reafirma el valor diagnóstico de esta técnica sobre todo para los grupos más vulnerables. Los resultados obtenidos en el caso de la utilización de la metodología convencional de cultivo en medio sólido LJ fueron; 33(21.7%) muestras se obtuvo el aislamiento de *Mtb*, además se obtuvo el aislamiento de una micobacteria no tuberculosa (MNT) identificada como *Mycobacterium avium-intracellulare*, como puede observarse la sensibilidad, especificidad y concordancia obtenida fue por encima del 90%.

Con respecto al porcentaje de positividad obtenido de acuerdo a los métodos utilizados, resultados expuestos en el **Cuadro #2**, podemos decir que al compararlos observamos que se obtuvo una sensibilidad, especificidad y concordancia por encima del 90%, no obteniendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Cuadro #2. Porcentaje de positividad acorde a la metodología diagnóstica utilizada.

Método	No. (+)	%
GeneXpert	39	25.65%
Cultivo Löwenstein Jensen	33	21.71%
Baciloscopía (tinción Ziehl-Neelsen)	18	11.84%

Consideramos que este estudio representa un aporte más respecto a la evaluación de esta prueba molecular ya disponible en el país, esto contribuye al Plan Estratégico “Alto a la tuberculosis” de la OMS, y por otra parte los resultados expuestos en este trabajo demuestran el bajo índice de resistencia que presenta nuestro país en este grupo de riesgo²⁶.

Discusión

El resurgimiento mundial de la TB se atribuye al aumento de la migración internacional, fallas en los sistemas de salud, ineficacia de la vacuna BCG, la pobreza de ciertos países de África, Asia y América Latina, la baja sensibilidad de los métodos diagnósticos, pero por sobre todo a la pandemia VIH/sida^{1,2}. La coinfección de TB - VIH sigue siendo uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial y amenazan los programas de control de ambas enfermedades, la infección tuberculosa puede ser muy difícil de detectar en las personas seropositivas al VIH, lo que puede retrasar el diagnóstico y traer como consecuencia que el paciente pueda desarrollar complicaciones en la enfermedad que pueden llegar a ser fatales. Se estima aproximadamente que al 4% de estos paciente se les aísla cepas *Mtb*-MDR, condición difi-

cil de tratar, costosa y no siempre curable¹⁹. La coinfección VIH-TB poseen un sinergismo mortal, pues la infección viral conduce a la declinación de los linfocitos T CD4 que son de crucial importancia en iniciar y mantener la respuesta inmune anti-infecciosa, por lo que promueve la progresión de una infección por TB reciente o latente. Por otro lado, la TB acelera la evolución de la enfermedad por VIH al aumentar la carga viral e incrementa la progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida). Al existir un mayor número de casos de TB-VIH aumenta el riesgo de transmisión y la mortalidad por TB en la comunidad²⁰.

En el caso de cepas extremadamente resistentes (*Mtb*-MDXR) prácticamente no hay opción de tratamiento, más aun, las drogas disponibles son ineficaces para el tratamiento de individuos infectados de manera latente. La principal limitación de los Programas de Control de la Tuberculosis es precisamente las dificultades que existen para lograr un diagnóstico temprano, tradicionalmente la baciloscopía ha sido el método inicial para el diagnóstico de la TB por su simplicidad, rapidez del procesamiento y bajo costo, sin embargo, la baja sensibilidad (45-80% de los casos positivos al cultivo), menor en los países de baja incidencia de TB, limita su efectividad diagnóstica. Por otra parte, las técnicas de cultivo son mucho más sensibles, sin embargo requieren entre 30-60 días lo que retarda el diagnóstico, por esta razón en los últimos decenios se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos los cuales intentan superar estas limitaciones²¹⁻²³.

La detección y el tratamiento oportuno de pacientes con tuberculosis son la clave para su control epidemiológico; sin embargo, su diagnóstico etiológico por el laboratorio continúa representando un gran reto para los servicios de salud, debido a que los recursos necesarios para lograr este objetivo no siempre están disponibles, y porque por las características particulares de los organismos causales, se requieren de días a semanas para lograr su aislamiento, caracterización y determinación de sensibilidad antimicrobiana. En el diagnóstico por el laboratorio en las localizaciones extrapulmonares de la tuberculosis, este problema es aún mayor, y se realiza con muy baja frecuencia debido a varios factores, como el hecho de que la obtención de las muestras necesarias para estudio requiere de métodos invasivos, es difícil obtener muestras adicionales, y el número de organismos siempre es menor al encontrado en las muestras pulmonares²⁴.

En los últimos años con los avances en la Biología Molecular se abrieron nuevas posibilidades para el diagnóstico de enfermedades infecciosas, entre ellas la TB, lo que ha permitido la detección y caracterización de este microorganismo al igual que de la resistencia a los antibióticos de primera y segunda línea, lo que ha generado un importante avance en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Adicionalmente, se deben incluir las pruebas moleculares para complementar el diagnóstico clínico, de una manera rápida y sensible, pero nunca reemplazando los métodos convencionales los cuales siguen siendo “el estándar de oro” para el diagnóstico. Los pacientes pediátricos, inmunosuprimidos, con tuberculosis extrapulmonar, paucibacilares, contacto con pacientes con resistencia confirmada

y otros grupos de riesgo, se han considerado los pacientes en que esta herramienta diagnóstica molecular tiene mayor utilidad. Xpert *Mtb*/Rif ha contribuido en forma muy importante no sólo al diagnóstico de la TB, sino también al estudio de la resistencia a las drogas, y también tiene gran utilidad con fines epidemiológicos, ya que hoy es posible discriminar entre las diferentes cepas que afectan a los enfermos. Esta prueba fue introducida hace pocos años, esta es capaz de integral la extracción, amplificación genómica e identificación de resistencia a Rifampicina por mutaciones en el gen *rpoB*, empleando la técnica molecular de Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (PCR por sus siglas en Inglés). Esto permitió acortar significativamente el tiempo diagnóstico al ofrecer los resultados en menos de 3h, con riesgo mínimo de contaminación por ser un sistema cerrado²⁴⁻²⁶.

A partir del 2013 la OMS recomienda su uso como una herramienta alternativa para el diagnóstico de TB pulmonar en adultos y niños. Hasta el momento la mayoría de los estudios realizados para diagnóstico de TB pulmonar pausibacilar con Xpert *Mtb*/Rif son en adultos que por alguna razón son propensos a contraer la infección tuberculosa, se han obtenido estimaciones aproximadas de sensibilidad (43-100%) y especificidad (86-100%), esta prueba también ha sido aprobada por la OMS para el diagnóstico de tuberculosis en países con prevalencia baja y media^{13,21,26}.

Considerando el costo de este equipo y su mantención, recomendamos que este no debiera ser indicado a todos los pacientes, que se utilice sólo en aquellos pacientes con sospecha de tuberculosis en los cuales las baciloscopía sean negativas. Dada su alta especificidad también pudiera estar recomendado cuando se sospecha una micobacteria no tuberculosa en el caso de enfermos con baciloscopía positiva, si el Xpert es negativo esto confirmaría que se trata de otra especie micobacteriana no tuberculosa. Esta técnica sería muy útil en grupos más vulnerables pacientes con algún tipo de deterioro en su barrera inmunológica y particularmente paciente VIH/sida^{28,29}.

Como método de mayor sensibilidad no está indicado en enfermos que hayan tenido anteriormente una infección tuberculosa, porque cualquier residuo de DNA micobacteriano que haya quedado del pasado será amplificado y detectado dando un resultado falso positivo³⁰⁻³².

Esta prueba es una herramienta más para el diagnóstico de TB pulmonar, con sensibilidad superior a la baciloscopía, lo que puede aumentar el número total de casos detectados tempranamente acortando el tiempo de inicio del tratamiento específico según la sensibilidad encontrada a la Rif, aunque se debe tener en cuenta que un resultado microbiológico negativo no descarta la enfermedad y que el criterio clínico prevalece. Como conclusión, podemos decir que estos resultados son un aporte más a la evaluación de esta prueba molecular, además de demostrar el bajo índice de resistencia que presenta este grupo de riesgo.

Referencias

1. Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2009 Jul;56(2):103-11.
2. McNERNEY R, Maeurer M, Abubakar I, Marais B, McHugh TD, Ford N, et al. Tuberculosis diagnostics and biomarkers: needs, challenges, recent advances, and opportunities. J Infect Dis. 2012 May 15;205 Suppl 2:S147-58.
3. Maulen NP. Factores de virulencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Rev Med Chile 2011; 139: 1605-1610.
4. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2010; 10:621-9.
5. Caminero JA, Matteelli A, Lange C. Treatment of TB. Eur Respir Mon. 2012; 58:154-66.
6. Caminero JA, van Deun A, Fujiwara PI, Monedero I, Chiang CY, Rieder HL, et al. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013. p. 1-232.
7. Aung KJ, van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. IntJ Tuberc Lung Dis. 2014;18:1180-7.
8. Vallejo P, Rodríguez JC, Searle M, Farga V. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. Rev Chil Enferm Respir 2015; 31: 127-131
9. Caminero JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Rev Clin Esp. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>.
10. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: XpertMTB/RIF system. World Health Organization Document.2011;WHO/HTM/TB/2011.4:1-27.
11. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization Document. 2013;WHO/HTM/TB/2013.14:1-89.
12. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; Issue 1. Art. N.º.: CD009593, Pages 1-131.
13. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations. WHO/HTM/TB/2014.
14. Scardigli A, Caminero JA. Management of drug-resistant tuberculosis. Curr Respir Care Rep. 2013;2:208-17.
15. Unitaid. Tuberculosis diagnostics technology and market landscape. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
16. Van Leth F, Kampmann B. Embracing the challenges of HIV-TB co-infection in children. Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18:379.
17. OPS. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y Guía Técnica, Parte I Baciloscopía, pp. 28-30, 2008.
18. OPS. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y Guía Técnica, Parte II Cultivo, pp. 33-43, 2008.

19. Mederos Cuervo LM (2011): Infection for *Mycobacterium tuberculosis* and Nontuberculous Mycobacteria in the HIV/AIDS patients. Part 1, Chapter 1, p 3-21. Global View of HIV Infection. Edited by Vishwanat Venketaraman. INTECHWEB.ORG.
20. Mederos LM, Reyes A, Rodríguez P, Váldez L, Sardiñas M, Martínez MR, Díaz R. Coinfección por *Mycobacterium malmoeense* y *Mycobacterium tuberculosis* en paciente con el síndrome de inmunodeficiencia humana. Rev Peru Med Exp Salud Pública 12/2014; 31(4):788-92.
21. World Health Organization. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015. Fecha de consulta: 10 de julio de 2013. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/2006/en/>
22. Bunsow E, Ruiz-Serrano M J, López Roa P, Kestler M, García Viedma M, Bouza E. GeneXpert MTB/RIF for the detection of *M. tuberculosis*. J Infect Dis 2014, 68: 338-43.
23. Vallejo P, Rodríguez JC, Searle A, Farga V. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis Rev Chil Enferm Respir 2015; 31: 127-131.
24. Barriga G, Solís M, Aceves A, López L, Ramírez F, Monzalvo ME, Hernández EA,* Arumir C. Evaluación de la prueba GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico rápido de la tuberculosis y de la resistencia a rifampicina en muestras extrapulmonares. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2014; 61 (3): 140-144.
25. Ioannidis P, Papaventsis D, Karabela S, Nikolaou S, Panagi M, Raftopoulos E, et al. Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for *Mycobacterium tuberculosis* detection and rifampin resistance identification in patients with substantial clinical indications of tuberculosis and smear-negative microscopy results. J Clin Microbiol. 2011;49(8):3068-70.
26. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: Policy update. Geneva: World Health Organization; 2013. Fecha de consulta: 16 de junio de 2017. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258608/>.
27. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual technical and operational «how-to»: practical considerations. 2014.
28. Bunsow E, Ruiz-Serrano M J, López Roa P, Kestler M, García Viedma M, Bouza E. GeneXpert MTB/RIF for the detection of *M. tuberculosis*. J Infect Dis 2014, 68: 338-43.
29. World Health Organization. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015. Fecha de consulta: 10 de julio de 2013. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/2006/en/>.
30. Castro S, Barletta J, Falak A, José Valiente, Tützer S, Kaufman S, Pérez N. Infección tuberculosa meningea (meningitis tuberculosa) en un paciente con sida y la aplicación del GeneXpert como herramienta diagnóstica. Actualizaciones en Sida e Infectología (ASEI), Disponible en: <http://infectologia.info/revista/91/infeccion-tuberculosa-meningea-meningitis-tuberculosa-en-un-paciente-con-sida-y-la-aplicacion-del-genexpert-como-herramienta-diagnostica>.
31. Gupta B K, Lawn S D, Booth H, Morris-Jones S. What is the role of Xpert MTB/RIF in high resource settings? Experience from a Central London Hospital. Int J Tuberc Lung Dis 2014; 18: 1323-26.
32. McAlister AJ, Driscoll J, Metchock B. DNA sequencing for confirmation of rifampin resistance detected by cepheid Xpert MTB/ RIF assay. J Clin Microbiol. 2015 May;53(5):1752-3.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

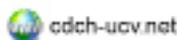
PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



www.revistahipertension.com.ve

www.revistadiabetes.com.ve

www.revistasindrome.com.ve

www.revistaavft.com.ve