

Xpert® MTB/RIF para el diagnóstico de tuberculosis en condiciones programáticas en una región de alta endemicidad en México

Ana Laura Medina-Batalla,^{*,‡} Daniel Kim-Morales,^{*,‡}
Juan Ángel Abrego-Fernández,^{*,§} Rafael Laniado-Laborín^{*,‡,¶} ✉

^{*}Hospital General Tijuana; [‡]Universidad Autónoma de Baja California; [§]Universidad Autónoma de Guadalajara; [¶]SNI II, Sistema Nacional de Investigadores, CONACYT.

RESUMEN. Antecedentes: El diagnóstico de la tuberculosis se ha revolucionado en la última década con la introducción de pruebas moleculares rápidas para identificación de especie y resistencia a fármacos. **Material y métodos:** Se analizó la base datos del Xpert® MTB/RIF de la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis del Hospital General Tijuana para un período de tres años, seleccionando los casos que tuviesen, además, baciloscopia y cultivo para tuberculosis. **Resultados:** Se registraron 283 pruebas consecutivas de Xpert® MTB/RIF, 192 de las cuales contaban también con resultados de cultivo. La sensibilidad del Xpert® MTB/RIF en pacientes con baciloscopia positiva ($\geq 1+$) fue de 94%; en pacientes con baciloscopia positiva menor de una cruz (cuantificada en bacilos por 100 y 200 campos) la sensibilidad fue de 89.2%. El Xpert® MTB/RIF resultó positivo en 93 de los 104 pacientes con cultivo positivo para MTB (sensibilidad global del Xpert® MTB/RIF versus cultivo: 89.4%). **Conclusiones:** La prueba de Xpert es altamente reproducible bajo condiciones programáticas y debe ir reemplazando a la baciloscopia, de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, como prueba inicial en pacientes con sospecha de drogoresistencia y comorbilidad por VIH.

Palabras clave: Xpert® MTB/RIF, tuberculosis, farmacoresistencia, diagnóstico.

Xpert® MTB/RIF for the diagnosis of tuberculosis under programmatic conditions in a region of high endemicity in Mexico

ABSTRACT. Background: the diagnosis of tuberculosis has been revolutionized in the last decade with the introduction of rapid molecular tests for species identification and drug resistance. **Material and methods:** the Xpert® MTB/RIF database of the Tijuana General Hospital and Tuberculosis Laboratory was analyzed for a period of three years, selecting the cases that also had smear microscopy and culture for tuberculosis. **Results:** There were 283 consecutive tests of Xpert® MTB/RIF, of which 192 also had culture results. The sensitivity of Xpert® MTB/RIF in smear positive patients ($\geq 1+$) was 94%; in patients with positive but with scant bacilli (quantified in bacilli per 100 and 200 fields), the sensitivity was 89.2%. The Xpert® MTB/RIF was positive in 93 of the 104 patients with positive culture for MTB (overall sensitivity of Xpert® MTB/RIF versus culture: 89.4%). **Conclusions:** The Xpert MTB/RIF is a highly reproducible test under programmatic conditions and should replace microscopy according to the recommendations of the World Health Organization as an initial test in patients with suspected drug-resistant tuberculosis and comorbidity due to HIV.

Key words: Xpert® MTB/RIF, tuberculosis, drug-resistance, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda para el diagnóstico de la tuberculosis (TB) tanto métodos fenotípicos (cultivos sólidos y

líquidos) como métodos moleculares, destacando por su rapidez y fácil accesibilidad el método del Xpert® MTB/RIF.¹

El Xpert® MTB/RIF ofrece múltiples ventajas: puede realizarse en el punto de atención de los pacientes por personal de salud sin capacitación en biología molecular, ofrece resultados en menos de dos horas, que incluyen la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y la presencia de mutaciones en los genes asociados a resistencia a rifampicina, el fármaco anti-tuberculosis más importante en el esquema primario.

✉ Autor para correspondencia:

Dr. Rafael Laniado-Laborín, Hospital General de Tijuana.
Correo electrónico: rlaniado@uabc.edu.mx

Trabajo recibido: 20-IX-2018; aceptado: 16-I-2019

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/neumologia

La sensibilidad del ensayo (versus el cultivo) para la identificación de MTB, como prueba inicial en reemplazo de la baciloscopia, es de 88% (IC_{95%} 84-92) y su especificidad es de 99% (IC_{95%} 98-99); para la detección de resistencia a la rifampicina tiene una sensibilidad de 95% (IC_{95%} 90-97) y una especificidad de 98% (97-99), respectivamente.¹

El objetivo del estudio es mostrar nuestra experiencia bajo condiciones programáticas con el sistema Xpert®MTB/RIF en una clínica de referencia para TB farmacorresistente en una zona de alta endemicidad y los resultados obtenidos en comparación con los métodos tradicionales de diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis del Hospital General Tijuana. El estado de Baja California es el que reporta las tasas de incidencia (58.4×10^5 en 2017) y mortalidad (7.61×10^5 en 2016) más elevadas en México, tasas que triplican y cuadruplican, respectivamente, las tasas nacionales de incidencia y mortalidad por TB. La ciudad de Tijuana reporta anualmente la mayor parte de los casos de TB diagnosticados en el estado.²

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo a partir del archivo electrónico del equipo Xpert®MTB/RIF que abarcó del 01 de agosto del 2015 al 31 de julio de 2018. Con el propósito de evaluar el rendimiento del ensayo, se incluyeron sólo los pacientes con TB pulmonar a quienes se les realizó la prueba de Xpert®MTB/RIF (Cepheid®, Sunvalley CA), baciloscopia, cultivo (líquido y sólido) y pruebas de sensibilidad a fármacos de primera línea (MGIT 960, BD BACTEC™, NJ, EUA) de la misma muestra de expectoración, excluyendo los casos en los que los métodos diagnósticos se realizaron a partir de muestras diferentes.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico comercial SPSS v.23 (IBM NJ, USA). Además del análisis descriptivo de la información, se realizaron análisis inferenciales mediante la prueba de χ^2 para variables nominales. Se evaluaron los resultados del Xpert®MTB/RIF versus los resultados de las baciloscopias,

los cultivos (sólidos y líquidos) y versus la prueba fenotípica de formación de sensibilidad para rifampicina. La región crítica se fijó como < 0.05 .

El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética; no se consideró necesaria la obtención de consentimiento informado al tratarse de un estudio retrospectivo en donde los datos se analizaron bajo un código de identificación.

RESULTADOS

Durante el período descrito se realizaron 283 pruebas consecutivas de Xpert®MTB/RIF. 164 pacientes eran varones (58%), con una edad media de 38 ± 16.3 años.

En 272 casos (96.1%) se contó con baciloscopia y Xpert®MTB/RIF a partir de la misma muestra. En 102 casos (37.5%) ambas pruebas fueron negativas; en 161 pacientes con resultado positivo para el Xpert®MTB/RIF, 129 tuvieron baciloscopia positiva (80.1%). La sensibilidad del Xpert®MTB/RIF en pacientes con baciloscopia positiva ($\geq 1+$) fue de 94% (104/110); en pacientes con baciloscopia positiva menor de una cruz (cuantificada en bacilos por 100 y 200 campos) la sensibilidad fue de 89.2% (25/28). En 9 (6.5%) pacientes la baciloscopia fue positiva y el Xpert®MTB/RIF fue negativo. El valor predictivo positivo (VPP) del Xpert®MTB/RIF (versus cultivo) fue de 89% y el valor predictivo negativo (VPN) fue de 61%.

La correlación entre el resultado del Xpert y la baciloscopia se muestra en la tabla 1.

Al correlacionar la prueba de Xpert®MTB/RIF con el resultado de los cultivos se encontraron 192 casos con resultados para ambas pruebas. El Xpert®MTB/RIF fue positivo en 127 de los 192 pacientes (66.1%), mientras que el cultivo fue positivo en 104 casos (54.1%), lo que representa un rendimiento extra de 18.1%. El Xpert®MTB/RIF resultó positivo en 93 de los 104 pacientes con cultivo positivo para MTB (sensibilidad global del Xpert®MTB/RIF versus cultivo: 89.4%). En 44 casos (23%) se observaron resultados discordantes en la detección de MTB entre el Xpert y el cultivo: en 34 de ellos (77.3% de las discordancias) el Xpert®MTB/RIF resultó positivo para MTB y el culti-

Tabla 1: Correlación entre resultados del Xpert y la baciloscopia (número de muestras y %).

Xpert	Bk (-)	Bk 1+	Bk 2+	Bk 3+	< 1+	Total
Xpert (-) MTB	102 (76.1)	2 (5.9)	1 (3.6)	3 (6.3)	3 (10.7)	111
Xpert (+) MTB	32 (23.9)	32 (94.1)	27 (96.4)	45 (93.8)	25 (89.3)	161
Total	134	34	28	48	28	272

vo no mostró desarrollo; en 10 casos (22.7%) el cultivo se reportó con desarrollo de MTB y el Xpert®MTB/RIF no detectó MTB. En los restantes 148 casos hubo concordancia en resultados, ya que ambos fueran positivos o negativos.

En 81 pacientes se contó con el resultado de la prueba Xpert y pruebas fenotípicas para rifampicina. En 4 pacientes (4.9%) los resultados fueron discordantes; en 3 casos (3.7%) se observó resistencia a rifampicina por cultivo y no se detectaron mutaciones en el *rpoB* por el Xpert®MTB/RIF; en un caso (1.2%) se detectaron mutaciones en el *rpoB* por el Xpert®MTB/RIF, mientras que el cultivo se reportó sin resistencia a rifampicina.

Las pruebas fenotípicas reportaron, además, resistencia a isoniacida en el 16% de los casos, a etambutol en el 4.9%, a estreptomycinina en el 11.1% y a pirazinamida en el 17.3%.

DISCUSIÓN

Tradicionalmente, el diagnóstico de TB es mediante pruebas fenotípicas. La baciloscopia es rápida y muy económica, pero su sensibilidad es pobre, especialmente en casos incipientes. El cultivo en medio sólido tiene mucha mejor sensibilidad que la baciloscopia, permite además la identificación de especie y la realización de pruebas de sensibilidad a los fármacos y es económico. El principal inconveniente es que se requieren 3-4 meses para obtener resultados. El cultivo en medio líquido permite acortar estos tiempos a 3-4 semanas, pero tiene el inconveniente de ser costoso y presentar una mayor tasa de contaminación que el cultivo sólido. El Xpert®MTB/RIF como prueba molecular presenta enormes ventajas sobre los métodos fenotípicos. Tiene mucha mejor sensibilidad que la baciloscopia (70% de resultados positivos en pacientes con baciloscopia negativa), no requiere laboratorio especializado, puede ser realizado por personal técnico, tiene mínimo riesgo de bioseguridad y permite en menos de dos horas identificar a MTB y la existencia o no de mutaciones asociadas a resistencia a rifampicina, el mejor fármaco antituberculosis de primera línea.³

Nuestros resultados con el sistema Xpert®MTB/RIF en condiciones programáticas son similares a lo reportado en la literatura, donde la sensibilidad reportada para el Xpert®MTB/RIF varía entre 58 y 100% y la especificidad entre 86 y 100%. La versión del cartucho (G1, G2, G3, G4) no parece afectar la sensibilidad o especificidad de los resultados.⁴⁻⁶ Sin embargo, estos valores de sensibilidad deben ser tomados con reserva ya que los métodos fenotípicos

no constituyen un adecuado estándar de oro para determinar la sensibilidad del Xpert®MTB/RIF. Un metaanálisis que incluyó 10 estudios con 1,381 cepas reportó una sensibilidad analítica para detección de MTB mediante el cultivo MGIT de 81.5 y 67% para el cultivo sólido de Lowenstein-Jensen,⁷ por lo que seguramente los valores de sensibilidad del Xpert®MTB/RIF son superiores a lo actualmente reportado utilizando al cultivo como estándar de referencia.

Desde el 2013, la OMS ha recomendado el uso del Xpert®MTB/RIF para substituir la baciloscopia, como prueba diagnóstica inicial en pacientes con sospecha de TB drogorresistente o comorbilidad con VIH; ésta constituye una recomendación sólida basada en alta calidad de la evidencia.⁸ De hecho, actualmente, la OMS recomienda que todos los casos nuevos se sometan a pruebas moleculares rápidas para detección de resistencia a isoniacida y rifampicina, y los pacientes con resistencia a rifampicina o MDR a pruebas rápidas para detección de mutaciones asociadas a resistencia a fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea.⁹

Es necesario que en nuestro país se incremente el uso del Xpert®MTB/RIF; éste debe substituir progresivamente la baciloscopia en casos nuevos, especialmente en regiones con alta concentración de casos con farmacorresistencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses que declarar.

Fuentes de financiamiento: Ninguna.

REFERENCIAS

1. 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. WHO 2011. ISBN: 978 92 4 150633 5.
2. Plataforma Única de Información/SUIVE/DGE/SS. *CONAPO Proyección 2010-2050*. 2016 cierre CUBOS/DGIS.
3. Laniado-Laborin R. *Diagnosis and treatment of drug-resistant tuberculosis: State of the Art*. *Curr Respir Med Rev* 2017;13:73-81.
4. World Health Organization. *Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children*. *Expert group meeting report*. WHO/HTM/TB/2013.14.

5. Agrawal M, Bajaj A, Bhatia V, Dutt S. *Comparative study of geneXpert with ZN stain and culture in samples of suspected pulmonary tuberculosis*. J Clin Diagn Res 2016;10(5):DC09-DC12. doi: 10.7860/JCDR/2016/18837.7755
6. Dharan NJ, Blakemore R, Sloutsky A, et al. *Performance of the G4 Xpert® MTB/RIF assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance: a retrospective case-control study of analytical and clinical samples from high and low-tuberculosis prevalence settings*. BMC Infect Dis 2016;16(1):764.
7. Caulfield AJ, Wengenack NL. *Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques*. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis 2016;4:33-43.
8. World Health Organization. *Xpert MTB/RIF implementation manual technical and operational 'how-to': practical considerations*. World Health Organization 2014. ISBN: 978 92 4 150670 0.
9. World Health Organization. *Implementing the end TB strategy: the essentials*. World Health Organization 2015. ISBN 978 92 4 150993 0.