

# Módulo 11: Guía clínica del Xpert MTB/RIF

# Contenido de este módulo

---

- ▶ Que es el Xpert MTB/RIF?. Procedimiento y tecnología;
- ▶ Algoritmo de diagnóstico del Xpert MTB/RIF e interpretación de resultados;
- ▶ Recolección de esputo;
- ▶ Cómo registrar los resultados del Xpert MTB/RIF?;
- ▶ Monitoreo de la prueba;
- ▶ Sistema de referencia para las muestras, los resultados y los pacientes.

# Objetivos de aprendizaje

---

Al final de este módulo, Ud será capaz de:

- ▶ Describir el rol de la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de TB y MDR-TB;
- ▶ Interpretar resultados del Xpert MTB/RIF;
- ▶ Explicar y debatir algoritmos del Xpert MTB/RIF para diagnóstico y control de TB y MDR-TB.

# 1. Qué es el Xpert MTB/RIF?



# Evidencias: debilidades de los métodos convencionales de diagnóstico para la detección de TB y resistencia a rifampicina

---

La baciloscopia de esputo es el método más comúnmente utilizado en la mayoría de entornos de recursos limitados para detectar la TB. Sin embargo:

- ▶ La BK solo detecta bacilos ácido-alcohol resistente (BAAR), no diferencia *M. tuberculosis* de otros BAAR, incluyendo las micobacteria no tuberculosas (MNT);
- ▶ No detecta muchos casos de TB, sobre todo en pacientes con VIH, ya que la sensibilidad es muy baja (50-60%);
- ▶ No detecta la resistencia a los fármacos.

Se requiere de Laboratorios de Referencia para la detección de resistencia a rifampicina

- Para realizar el método molecular (LPA) o cultivos en medio sólido/líquido (LJ/MGIT) se requiere de laboratorios de nivel central (Referencia) con medidas de bioseguridad de mayor complejidad y personal altamente calificado
- Los resultados de los cultivos pueden tardar hasta 12 semanas para emitir un resultado.



Iniciativa Laboratorial Global

Pacote de formação sobre o Xpert MTB/RIF

# Detecção de resistência a rifampicina: Xpert MTB/RIF vs. Métodos fenotípicos de PSD

---

## Para detecção de resistência a rifampicina:

- Sensibilidade del Xpert MTB/RIF en comparación con PSD (fenotípico): 95%
- Especificidad del Xpert MTB/RIF en comparación con PSD (fenotípico): 98%
  - Sin embargo, el método fenotípico no detectó algunas cepas verdaderamente resistentes;
  - En el caso de resistencia a rifampicina detectada por el Xpert MTB/RIF, pero con sensibilidad a la rifampicina determinada por un método fenotípico, solo la secuenciación puede resolver la discrepancia para explicar la verdadera resistencia;
  - La detección por secuenciación de un cambio en la secuencia de aminoácidos de la región determinante de resistencia a la rifampicina (RRDR) debe ser considerada como confirmación de resistencia a rifampicina clínicamente significativa;
  - Puede ser utilizado una segunda prueba de Xpert MTB/RIF para garantizar que no existieron errores pre y pos analíticos (errores en rotular las muestras o a la hora de emitir el informe de resultados), especialmente en pacientes que no son considerados en grupos de riesgo de resistencia a rifampicina.

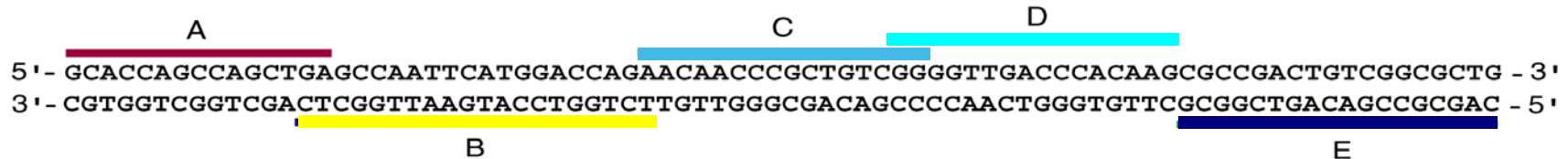
# Prueba del Xpert MTB/RIF

- ▶ Xpert MTB/RIF:
  - Prueba molecular capaz de detectar simultáneamente TB y resistencia a rifampicina en una única prueba en 2 horas;
  - Resulta mucho más sensible que la baciloscopia para el diagnóstico de TB, incluyendo la coinfección TB/VIH. La sensibilidad es similar al cultivo en medio sólido (LJ);
  - No detecta micobacterias no tuberculosas (MNT);
- ▶ Suministrado por una sola casa comercial: fabricado por Cepheid (Sunnyvale, EE.UU.).

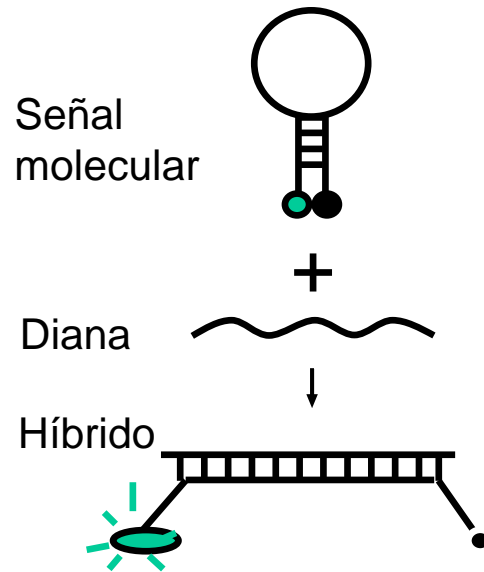


# Xpert MTB/RIF

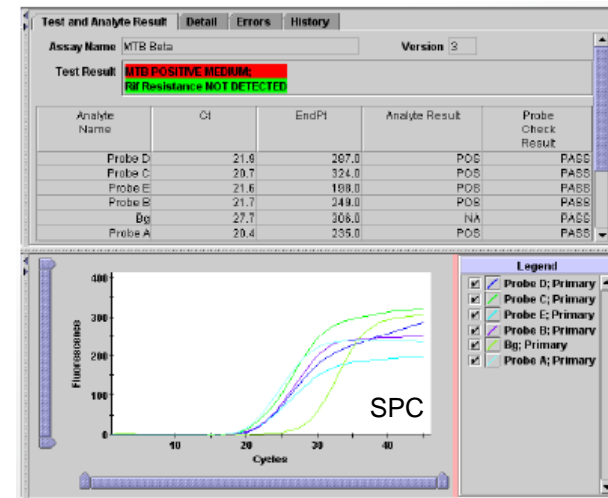
## Tecnología de sondas moleculares



La región diana de PCR es de 81 pb del gen rpoB : 5 sondas se unen con el tipo salvaje , pero no con los mutantes



Cada sonda está asociada con un color fluorescente diferente, permitiendo la detección simultánea



Ejemplo de perfil sensible a RIF – 5 sondas y control de procesamiento de la muestra (SPC) presentan fluorescencia



Iniciativa Laboratorial Global

Pacote de formação sobre o Xpert MTB/RIF



# Procedimiento de la prueba Xpert MTB/RIF

1

Liquefacción da expectoração e desactivação com reagente da amostra na proporção de 2:1



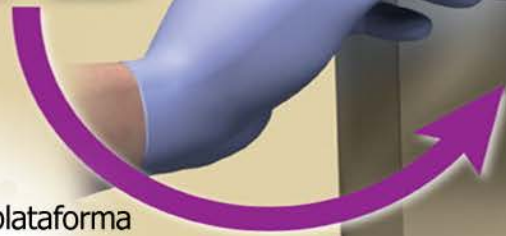
2

Transferência de 2 ml de material para o cartucho de teste



3

Cartucho inserido na plataforma de teste de MTB-RIF (fim do trabalho manual)



4

Filtragem e lavagem automática da amostra

5

Lise ultra-sónica dos organismos capturados pelo filtro para libertar ADN

6

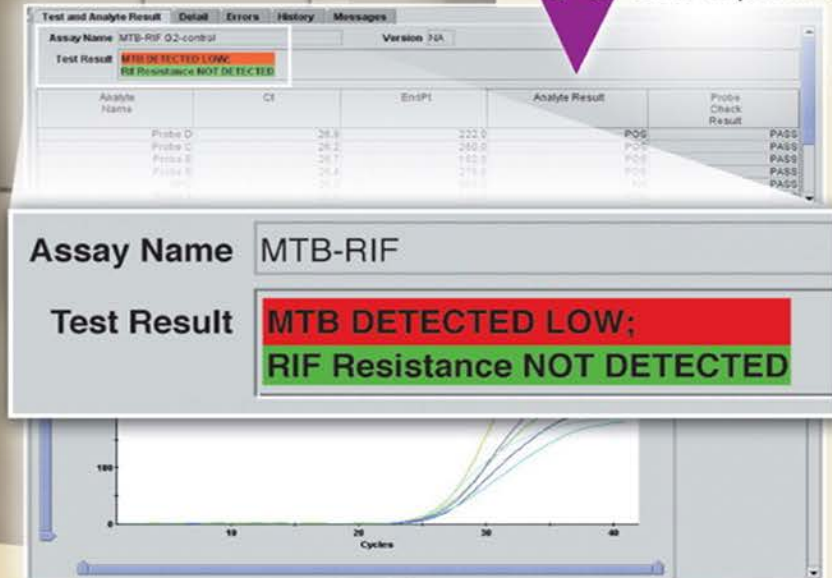
Mistura das moléculas de ADN com reagentes de PCR em meio seco

7

Amplificação em tempo real semi-nested (semi-aninhada) e detecção no tubo de reacção integrado

8

Resultado de teste imprimível



# Ubicación del Xpert MTB/RIF en una red de laboratorios



# Recomendaciones Nacionales basadas en las recomendaciones de la OMS (actualizadas en Octubre del 2013)

---

## Se recomienda el Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB pulmonar y resistencia a RIF en adultos y niños

### Recomendación fuerte

- ▶ El Xpert MTB/RIF **debe ser utilizado en adultos** con sospecha de TB-MDR o en co-infectados TB/VIH (evidencia de alta calidad);
- ▶ El Xpert MTB/RIF **debe ser utilizado en niños** con sospecha de TB-MDR o en co-infectados TB/VIH (evidencia de muy baja calidad).

# Recomendaciones Nacionales basadas en las recomendaciones de la OMS (actualizadas en Octubre del 2013)

---

## Se recomienda el Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB pulmonar y resistencia a RIF en adultos y niños

### Casos Sospechosos de TB-MDR

- ▶ Retratamiento;
- ▶ Casos nuevos, BK+ después del segundo mes de tratamiento;
- ▶ Contactos de TB-MDR ;
- ▶ Provenientes de áreas endémicas de TB-MDR;
- ▶ Categorías de riesgo (profesionales de la salud, privados de libertad; mineros).

# Recomendaciones Nacionales basadas en las recomendaciones de la OMS (actualizadas en Octubre del 2013)

---

## Se recomienda el Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB pulmonar y resistencia a RIF en adultos y niños

- ▶ Pacientes con infección por VIH y otras inmunodeficiencias, diabéticos y embarazadas (muestra de expectoración).
- ▶ Todos los niños con sospecha de TB y TB-MDR (muestra de expectoración, expectoración inducida y lavado gástrico).
- ▶ Pacientes con sospecha de Tuberculosis meníngea, muestra de LCR (recomendación fuerte dada la urgencia de un diagnóstico rápido, evidencia de muy baja calidad).



# Recomendaciones actualizadas de OMS (Octubre del 2013):

## Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB pulmonar y resistencia a RIF en adultos y niños

---

### Observaciones (1 de 2):

- Estas recomendaciones se aplican a la utilización del Xpert MTB/RIF en muestras de expectoración procesadas y muestras directas;
- Estas recomendaciones también se aplican a los aspirados de lavado gástrico de adultos y niños ;
- Estas recomendaciones apoyan la utilización de una sola muestra de esputo para prueba de diagnóstico;
- En niños con sospecha de TB pulmonar, pero con un solo resultado negativo de Xpert MTB/RIF deben ser sometidos a nuevas pruebas de diagnóstico, niños con alta sospecha clínica de TB deben ser tratados, incluso si el resultado del Xpert MTB/RIF es negativo;

# Recomendaciones actualizadas de OMS (Octubre del 2013):

## Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB pulmonar y resistencia a RIF en adultos y niños

---

### Observaciones (2 de 2):

- La baciloscopia convencional y el cultivo continúan siendo esenciales para el monitoreo del tratamiento de la TB sensible y la TB-MDR;
- Las evidencias muestran que el Xpert MTB/RIF detecta algunas cepas resistentes a rifampicina, que por otro lado pueden ser sensible por los métodos fenotípicos de PSD. La secuenciación de estos resultados discordantes por lo general resuelven a favor del Xpert MTB/RIF, es decir el paciente debe continuar con el tratamiento de TB-MDR (fármacos de segunda línea).

# Recomendaciones actualizadas de OMS (Octubre del 2013):

## Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB extrapulmonar y resistencia a rifampicina

---

- ▶ **Líquido Cefalorraquídeo (LCR): Xpert MTB / RIF debe ser utilizado en lugar de la BK, cultivo y PSD como prueba de diagnóstico inicial en pacientes con sospecha de meningitis tuberculosa (recomendación fuerte dada la urgencia de un diagnóstico rápido, muy baja calidad de las pruebas)**
  
- ▶ **Ganglios linfáticos y otros tejidos: Xpert MTB / RIF puede utilizarse como prueba adicional de las pruebas convencionales (incluyendo BK, cultivo y / o histopatología) en muestras no respiratorias de pacientes con sospecha de TB extrapulmonar (recomendación condicional, muy baja calidad de las pruebas)**





# Recomendaciones actualizadas de OMS (Octubre del 2013):

## Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB extrapulmonar y resistencia a rifampicina

### Observaciones (1 de 2):

- Los pacientes con sospecha de TB extrapulmonar, pero con un solo resultado negativo de Xpert MTB/RIF se debe indicar nuevas pruebas de diagnóstico y en aquellos con alta sospecha clínica de TB (especialmente en niños) deben ser tratados incluso si el resultado de la prueba Xpert MTB/RIF resultó negativo;
- Para las muestras de LCR, el Xpert MTB/RIF debe ser utilizado en lugar del cultivo a no ser que el volumen de la muestra sea inferior a la cantidad mínima requerida para la realización del Xpert y que no haya sido posible obtener una muestra adicional para realizar un diagnóstico rápido. Si se dispone de un volumen suficiente de muestra (LCR), se deben realizar métodos de concentración (cultivo) para aumentar el rendimiento;
- El líquido pleural es una muestra sub-óptima para la confirmación bacteriológica de la tuberculosis pleural, utilizando cualquier método. Una biopsia pleural es la muestra preferida. La sensibilidad del Xpert MTB / RIF en el líquido pleural es muy baja. Sin embargo, cualquier Xpert MTB / RIF con resultado positivo en el líquido pleural debe ser tratado como tuberculosis pleural, mientras que aquellos con un Xpert MTB / RIF negativo se deberían indicar otras pruebas;

# Recomendaciones actualizadas de OMS (Octubre del 2013):

## Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB extrapulmonar y resistencia a rifampicina

### Observaciones (2 de 2):

- La baciloscopia convencional y el cultivo continúan siendo esenciales para el monitoreo del tratamiento de la TB sensible y la TB-MDR;
- Las evidencias muestran que el Xpert MTB/RIF detecta algunas cepas resistentes a rifampicina, que por otro lado pueden ser sensible por los métodos fenotípicos de PSD. La secuenciación de estos resultados discordantes por lo general resuelven a favor del Xpert MTB/RIF, es decir el paciente debe continuar con el tratamiento de TB-MDR (fármacos de segunda línea).
- Estas recomendaciones no se aplican a muestras de heces, orina o sangre, dada la falta de datos sobre la utilidad del Xpert MTB / RIF en estas muestras.

# Documentos de orientación de OMS

## Actualización de política



## Manual de acompañamiento para la implementación

proporcionando:

- Orientación sobre algoritmos de diagnóstico actualizados utilizando métodos complementarios
- Orientaciones para el presupuesto
- Anexo de POEs para el procesamiento de muestras extrapulmonares



Disponible en: <http://www.who.int/tb/laboratory/mtbrifrollout>

## 2. Algoritmos de diagnóstico de TB con Xpert MTB/RIF e interpretación de resultados



# Algoritmo de diagnóstico

- ▶ Añadir algoritmo diagnóstico de su país (diagrama de flujo). La incorporación del Xpert MTB / RIF en relación con otras pruebas diagnósticas y de screening, incluyendo BK, radiografía de tórax, el cultivo y las PSD, para los diferentes grupos de pacientes;
- ▶ Indique en el diagrama de flujo cuáles son los pasos a seguir cuando la prueba Xpert detecta resistencia a RIF, pero una segunda prueba (Xpert u otro método de PSD) da un resultado sensible a RIF;
- ▶ Debatir a que grupo de pacientes se les indicará la prueba Xpert
- ▶ Añadir las guías clínicas de su país para el seguimiento de los pacientes una vez que se realice el Xpert

# Algoritmo de diagnóstico nacional

## Crítérios para testagem com o GeneXpert

### Suspeitos de TB-MR (amostra de expectoração):

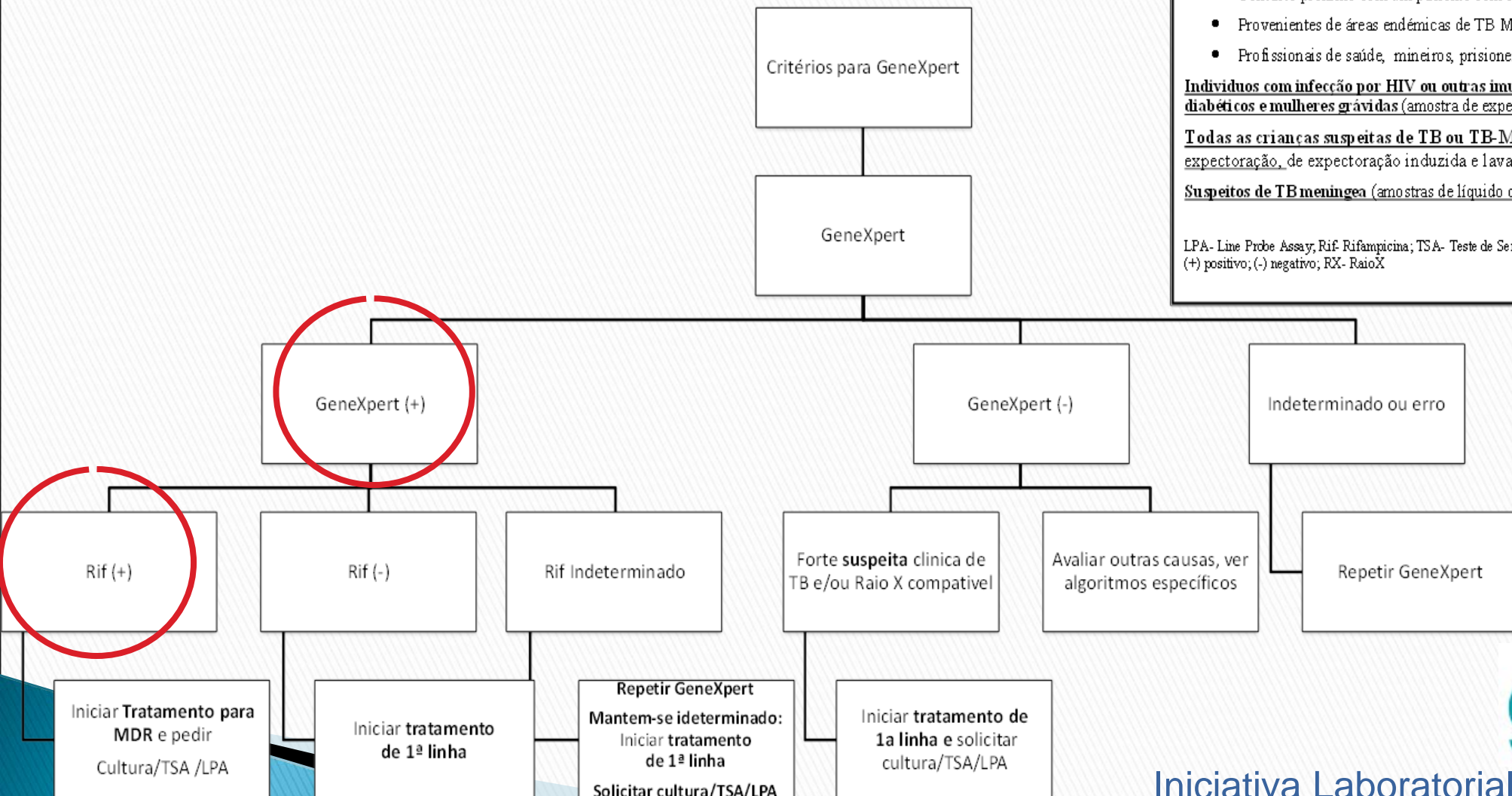
- Retratamentos;
- Caso novo, BK+ que depois de dois meses de tratamento a baciloscopia não converte;
- Contacto próximo com um paciente com MR;
- Provenientes de áreas endémicas de TB MR;
- Profissionais de saúde, mineiros, prisioneiros.

### Indivíduos com infecção por HIV ou outras imunodepressões, diabéticos e mulheres grávidas (amostra de expectoração);

### Todas as crianças suspeitas de TB ou TB-MR( amostras de expectoração, de expectoração induzida e lavado gástrico);

### Suspeitos de TB meningea (amostras de líquido cefalorraquideo).

LPA- Line Probe Assay; Rif- Rifampicina; TSA- Teste de Sensibilidade aos Antibióticos; (+) positivo; (-) negativo; RX- Raio X



# Interpretación de resultados del Xpert MTB/RIF (1/2)

---

- ▶ Si se detecta **MTB y resistencia a RIF No detectada**: iniciar o mantener el paciente en tratamiento TB sensible (DPL);
- ▶ Si **MTB No se detecta**: realice la evaluación de diagnóstico (clínico o Rayos-X), o tratamiento de acuerdo con el algoritmo nacional para la tuberculosis bacteriológicamente negativa;
- ▶ Si el resultado del Xpert dio **error, inválido o sin resultado**: recoja nueva muestra de esputo para repetir el Xpert.

# Interpretación de resultados del Xpert MTB/RIF (1/2)

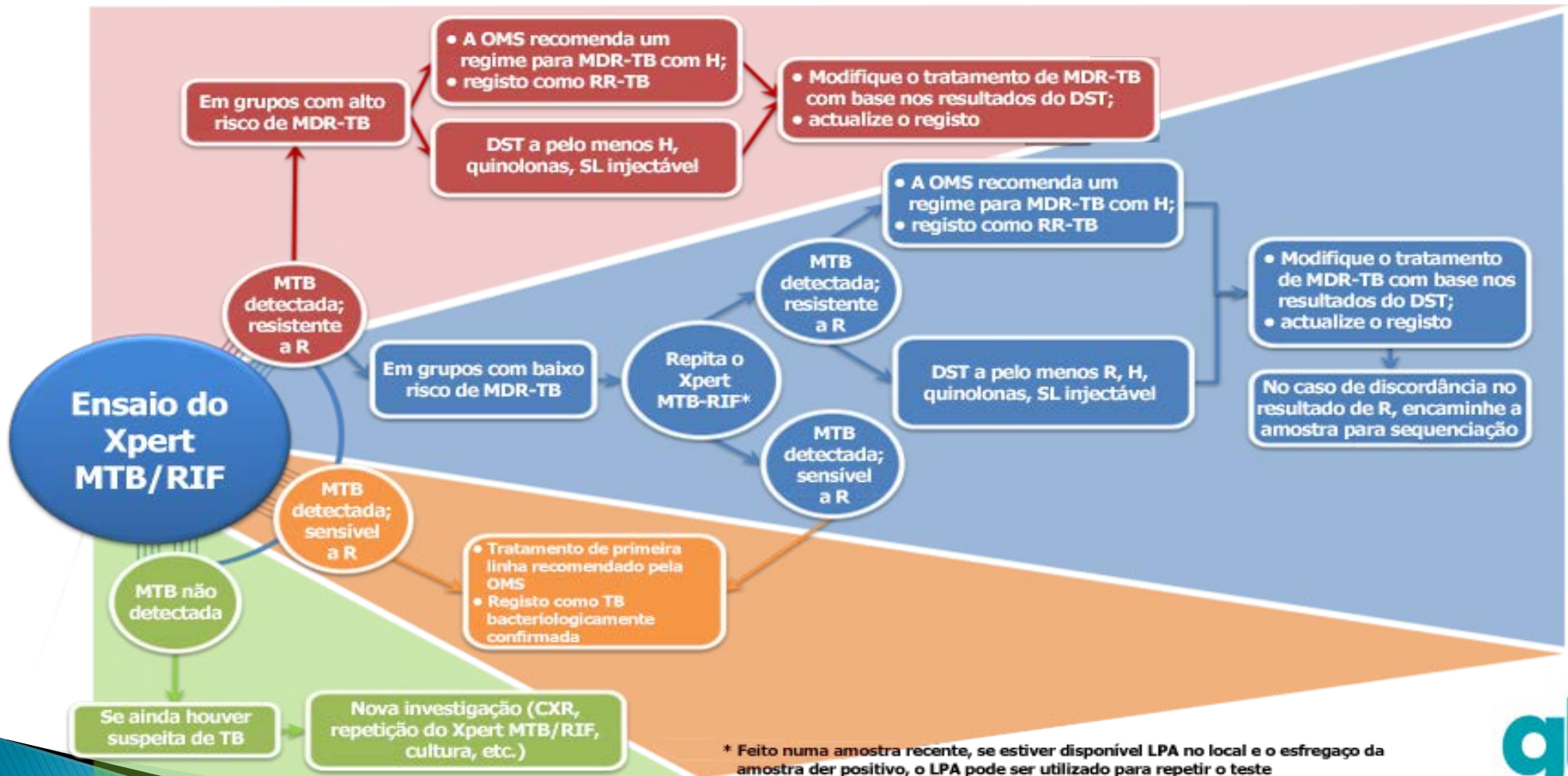
---

- ▶ Si **MTB detectada, resistencia a RIF detectada:**
  - Inicie en el paciente tratamiento de TB-MDR;
  - Envíe una muestra adicional para realizar cultivo y PSD, para determinar el perfil completo de resistencia a fármacos para confirmar TB-MDR;
  - Si el paciente no ha sido considerado como grupo de riesgo de TB-MDR, puede ser realizado una prueba de Xpert adicional como confirmación, para garantizar que no se cometió errores en el rotulado de la muestra o en el registro o a la hora de informar el resultado.

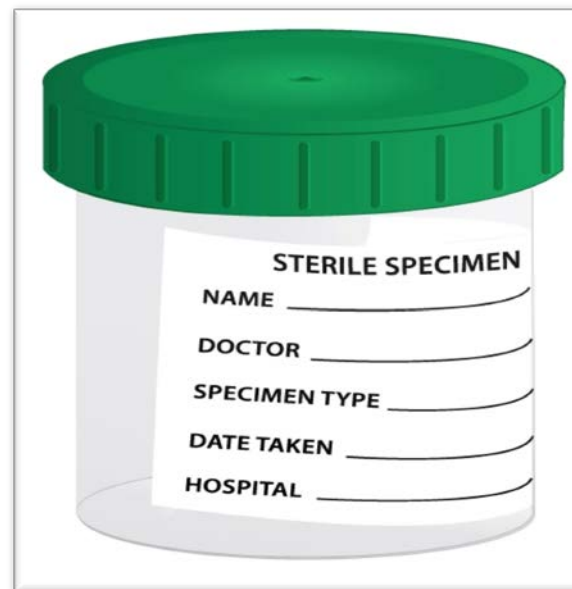


# Interpretación de resultados del Xpert MTB/RIF (cont. – 2)

Adaptar de acuerdo con las orientaciones del PNCT del país

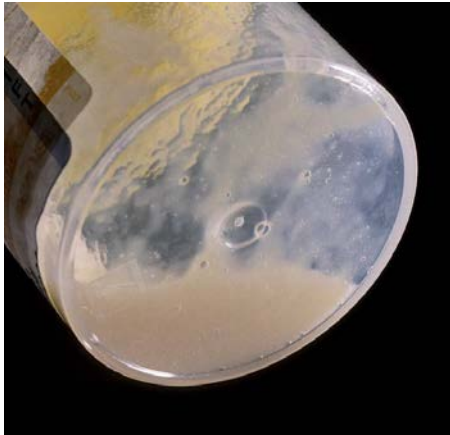


### 3. Recolección de esputo



# Garantizar una muestra de esputo adecuada para el Xpert MTB/RIF

## Calidad ideal

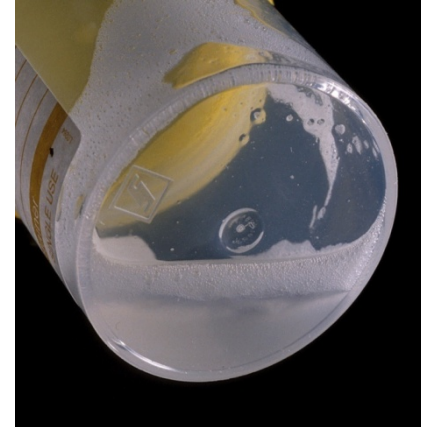


Muco-Purulento



Mucoide

## Calidad inadecuada



Saliva



Hemoptoica

- Utilice un frasco adecuado para recoger la muestra (estéril, transparente, descartable, a prueba de fugas, de boca ancha y tapa de rosca).
- Asegúrese de que la información contenida en el frasco se corresponde con el formulario de solicitud de laboratorio.
- Se debe recoger por lo menos 1 ml de esputo para la prueba del Xpert MTB/RIF.
- La recogida de muestra de esputo debe ser supervisada.

# Formulario de solicitud de examen de esputo

Añadir el formulario de solicitud de examen de esputo utilizado en el país.  
Demostrar a los participantes cómo completar correctamente el formulario

**Request for examination of biological specimen for TB**

Treatment Unit: \_\_\_\_\_ Date of request: \_\_\_\_\_

Patient name: \_\_\_\_\_

Age (years): \_\_\_\_\_ Date of Birth: \_\_\_\_\_ Sex:  Male  Female

Patient address: \_\_\_\_\_

Telephone: \_\_\_\_\_

Reason for examination:  
 Diagnosis. If diagnosis, presumptive RR-TB/MDR-TB?:  Yes  No  
 OR  Follow-up. If follow-up, month of treatment: \_\_\_\_\_

HIV infection?:  Yes  No  Unknown

Previously treated for TB?:  Yes  No  Unknown

Specimen type:  Sputum  Other (specify): \_\_\_\_\_

Test(s) requested:  Microscopy  Xpert MTB/RIF  
 Culture  Drug susceptibility  Line Probe Assay

**Request for examination of biological specimen for TB  
- MICROSCOPY and XPERT MTB/RIF -**

Treatment unit: \_\_\_\_\_ Date of request: \_\_\_\_\_

Patient name: \_\_\_\_\_

Age (years): \_\_\_\_\_ Date of birth: \_\_\_\_\_ Sex:  Male  Female

Patient address: \_\_\_\_\_

Telephone: \_\_\_\_\_

Date sample collected	Specimen type (Mark <input checked="" type="checkbox"/> /specify)	Test(s) requested (Mark <input checked="" type="checkbox"/> )
____/____/____	<input type="checkbox"/> Sputum <input type="checkbox"/> Other: _____	<input type="checkbox"/> Microscopy <input type="checkbox"/> Xpert
____/____/____	<input type="checkbox"/> Sputum <input type="checkbox"/> Other: _____	<input type="checkbox"/> Microscopy <input type="checkbox"/> Xpert
____/____/____	<input type="checkbox"/> Sputum <input type="checkbox"/> Other: _____	<input type="checkbox"/> Microscopy <input type="checkbox"/> Xpert

Reason for examination:  
 Diagnosis. If diagnosis, presumptive RR-TB/MDR-TB:  Yes  No  
 OR  Follow-up: If follow-up, month(s) of treatment: \_\_\_\_\_

HIV infection?:  Yes  No  Unknown

Previously treated for TB?:  Yes  No  Unknown

MDR-TB contact?:  Yes  No  Unknown

Requested by (name, qualification, contacts and signature): \_\_\_\_\_

## 4. Cómo registrar los resultados del Xpert MTB/RIF ?



# Registro de resultados del Xpert MTB/RIF

## Registro de sospecha de TB

Adaptar de acuerdo al PNT de su país

N.º	Fecha de registro	N.º ID de paciente	Nombre (completo)	Sexo M/F	Fecha de nacimiento (Edad)	Direccion + número de telefono	Nombre de establecimiento de referencia	Clasificación del caso			Prueba Xpert				N.º de registro de TB	Categoría de tratamiento e fecha de inicio de tratamiento
								Sospecha MDR-TB	Sospecha VIH+ TB	Otra	Fecha Toma de muestra	Fecha de publicación de resultados	Resultados (seleccionar cuadro)			
								MTB neg.	MTB pos., sus. RIF	MTB pos., res. RIF	Indet./ error					

## Registro de tratamiento de TB

Resultados de BK y otras pruebas						
Antes del tratamiento		2 o 3 meses	5 meses	Fin del tratamiento	Resultados Cultivo y PSD	
Fecha BK/Lab No. / Result	Fecha Xpert/ Lab No./ Result	Fecha BK/Lab No. / Result	Fecha BK/Lab No. / Result	Fecha BK/Lab No. / Result	Fecha Cultivo / No. / Result	Fecha PSD/ No. / Result

## 5. Pruebas para seguimiento del tratamiento



# Prueba para seguimiento del tratamiento

---

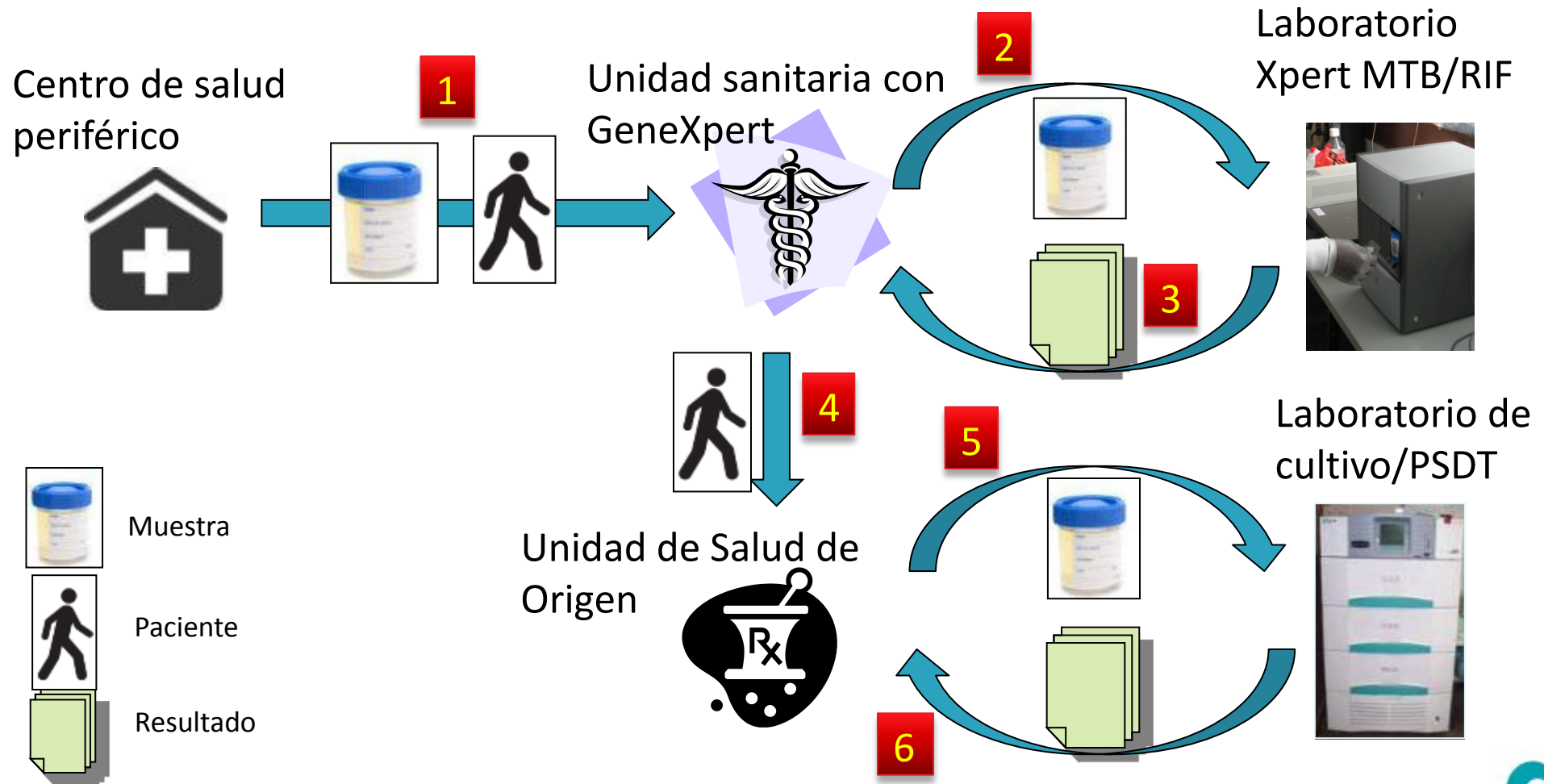
- ▶ El Xpert MTB/RIF no debe ser utilizada para el control del tratamiento de pacientes :
  - Continúe indicando la BK y / o cultivo de acuerdo con las directrices del seguimiento del tratamiento de los pacientes



## 6. Sistema de referencia para muestras, resultados y pacientes



# Sistema de referência



# Resumen

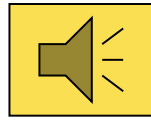
---

- ▶ El Xpert MTB/RIF puede diagnosticar con rapidez y precisión la TB y la resistencia a rifampicina, pero no debe ser utilizado como prueba para control de tratamiento de pacientes;
- ▶ La muestra de esputo debe tener buena calidad lo cual es importante para un buen diagnóstico;
- ▶ Recoger una muestra de esputo para la prueba Xpert MTB/RIF (repita la prueba en caso de error, resultado no válido o sin resultado):
  - Xpert es más sensible que la baciloscopia;
  - Respetar las normas vigentes de bioseguridad antes del envío de muestras para la prueba.

# Resumen (cont.)

---

- ▶ A los pacientes en los que se detecte resistencia a rifampicina por Xpert MTB / RIF se debe comenzar inmediatamente el régimen de tratamiento para TB-MDR y solicitar nueva muestra para realizar cultivo y PSD para determinar el perfil de resistencia completo.
- ▶ Para el mejor uso del Xpert MTB / RIF es importante respetar el flujo de información durante cada paso del proceso de seguimiento del paciente para garantizar el tratamiento oportuno y apropiado.



# Preguntas

- El Xpert MTB / RIF es tan sensible como la baciloscopia para el diagnóstico de TB y puede ser utilizado como una prueba de control?
- ¿Cuál es el nivel de sensibilidad del Xpert MTB / RIF en comparación con PSD para la detección de resistencia a la rifampicina?
- ¿Por qué es importante recoger una muestra de esputo de calidad y cantidad adecuada?
- Cuales son las recomendaciones nacionales para la detección de la tuberculosis en adultos y niños utilizando el Xpert MTB / RIF?
- ¿Cuál es el algoritmo de diagnóstico que se utiliza en su país ?
- Describir los sistemas de referencia de muestras, pacientes y resultados en su región.



## Agradecimientos



TB CARE I