

Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

MANUAL OPERATIVO

Implementación del GeneXpert MTB/ RIF en el Programa de Tuberculosis

Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis
2017

Autores

- Dra. Tania Herrera Martínez. Directora Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis.
- T. M. Fabiola Arias Muñoz. Jefa Sección de Micobacterias. Instituto de Salud Pública de Chile.
- E. U. Natalia Ruiz Lobos. Enfermera Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis.

Colaboradores

- B.Q Álvaro Díaz Briceño. Profesional Sección de Micobacterias. Instituto de Salud Pública de Chile.
- T.M Tamara Leiva Calderón. Profesional Sección de Micobacterias. Instituto de Salud Pública de Chile.

CONTENIDO

Introducción	4
Tuberculosis y resistencia a fármacos antituberculosos	5
Mecanismos de resistencia	5
Resistencia a rifampicina	6
Bases del diagnóstico con GeneXpert MTB/RIF	7
Muestra para GeneXpert MTB/RIF	9
Tipo de muestra	9
Cantidad de muestra	9
Procedimiento para la obtención de la muestra	10
Uso programático del GeneXpert MTB/RIF en Chile	12
Operativización del uso de Xpert MTB/RIF	16
La solicitud del examen Xpert MTB/RIF	16
El informe de resultados del Xpert MTB/RIF	20
Los registros asociados al uso del Xpert MTB/RIF	22
Indicadores de evaluación	25

INTRODUCCIÓN

El Programa de Tuberculosis chileno es uno de los programas de salud pública más antiguos implementados en el país, y también uno de los más exitosos. Gracias al trabajo de los equipos de salud comprometidos y a la organización y evaluación sistemática de las actividades, el país ha estado a la vanguardia en la incorporación de tecnologías efectivas para combatir la enfermedad, como lo fueron los fármacos antituberculosos y la vacunación BCG. Estas tecnologías, junto con la organización de un Sistema Nacional de Salud público con alta cobertura, permitieron ofrecer diagnóstico y tratamiento a los enfermos, siempre en forma gratuita, resultando en la disminución de las tasas de mortalidad y morbilidad por tuberculosis.

El diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis ha venido siendo uno de los pilares para combatir la enfermedad. El tamizaje de la población consultante sintomática respiratoria mediante la realización de la baciloscopía y el cultivo, permiten diagnósticos certeros y ofrecen la posibilidad de un seguimiento durante el tratamiento que asegure la curación. Ambos exámenes de laboratorio, además de la incorporación progresiva de pruebas de susceptibilidad a los fármacos, han jugado un rol fundamental en el control de la tuberculosis durante las últimas décadas.

Sin embargo, actualmente en el mundo la tuberculosis continúa siendo una epidemia. Con casi 11 millones de casos anuales, el aumento de las tasas en relación a la epidemia del VIH en muchos países y la emergencia de cepas resistentes a los fármacos, hoy en día esta enfermedad es una de las principales causas de muerte en el mundo, y la primera por un agente infeccioso. Ante este escenario han surgido nuevas tecnologías buscando específicamente adelantar los tiempos de diagnóstico y de la resistencia a los fármacos.

En el escenario chileno, la prevalencia baja de la enfermedad disminuye la sensibilidad de la baciloscopía, por lo que alrededor de un 30% de los casos de tuberculosis pulmonar se diagnostican a través del cultivo. Esto implica una demora diagnóstica de 45 a 60 días en los cuales un paciente con tuberculosis pulmonar se mantendrá como fuente de infección. Por otra parte, si bien la prevalencia de resistencia a fármacos es baja, adelantar este diagnóstico permite ajustar los tratamientos en forma precoz y evitar la amplificación de la resistencia.

El GeneXpert MTB/RIF es un examen de biología molecular que permite un diagnóstico bacteriológico rápido y ofrece la posibilidad de conocer la susceptibilidad a la rifampicina de las cepas en estudio en menos de dos horas. El Programa de Tuberculosis ha decidido incorporar esta nueva tecnología a nivel nacional, enfocándose en aquellas poblaciones en las que tendrá el mayor beneficio. El presente manual especifica las bases teóricas del uso del GeneXpert MTB/RIF e indica los lineamientos programáticos para su uso.

TUBERCULOSIS Y RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

La tuberculosis es una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), un bacilo ácido alcohol resistente (B.A.A.R) perteneciente al complejo MTB, aerobio estricto, resistente al frío y a la desecación pero muy sensible al calor y a la luz ultravioleta. Para su crecimiento requiere de oxígeno y pH óptimo por lo que el medio más óptimo corresponde a los pulmones. MTB se multiplica lentamente y puede permanecer en el organismo en estado latente y no provocar enfermedad.

El reservorio de la tuberculosis es humano. Luego de la infección, la progresión a enfermedad depende fundamentalmente de la inmunidad del huésped, por lo que condiciones que deterioran el sistema inmunológico determinan una mayor probabilidad de enfermar. La fuente de infección es el ser humano enfermo con tuberculosis pulmonar, y el mecanismo de transmisión es aerógeno.

El genoma del MTB fue secuenciado y publicado en 1998. Está constituido por más de 4.000 pares de bases y tiene descritos 4.124 genes, entre éstos, están descritos los genes asociados a la resistencia a los distintos fármacos antituberculosos. La resistencia a estos fármacos se produce fundamentalmente como consecuencia de la aparición de mutaciones espontáneas en el interior del genoma del bacilo, las cuales resultan en la expresión fenotípica de resistencia que se transmiten a las generaciones siguientes. La selección de cepas mutadas a través de la administración de los fármacos antituberculosos en esquemas no asociados o con monoterapias encubiertas determinará que el paciente tenga una tuberculosis resistente a los fármacos.

Mecanismos de resistencia

En una población bacilar numerosa se produce, de forma natural, la mutación espontánea e irreversible de los genes que confieren resistencia a los fármacos. Se denomina *resistencia natural* a aquella que presentan las cepas salvajes, como fruto de su multiplicación continua. Cuando en un enfermo con una tuberculosis con población bacilar numerosa (cavitaria, por ejemplo) se inicia un tratamiento con un solo fármaco, en una primera fase se eliminarán la mayoría de los bacilos y el enfermo experimentará una mejoría clínica, pero sobrevivirán los bacilos que presentan la mutación en los genes que le confieren resistencia a este fármaco, produciéndose la selección de estos mutantes naturales. Al pasar el tiempo, estos bacilos sobrevivientes y resistentes continuarán multiplicándose y llegarán a ser la población dominante. Se denomina *resistencia secundaria o adquirida* a la resistencia provocada por la selección de cepas debida a los fármacos

Ahora bien, si un enfermo de tuberculosis resistente a los fármacos contagia a una persona que previamente no ha tomado ningún tratamiento antituberculoso, se producirá en este segundo enfermo una tuberculosis con el mismo perfil de resistencia del enfermo que lo contagió, lo que se denomina *resistencia primaria o inicial*.

Según el número y tipo de fármacos al cual la población bacilar es resistente, se tendrá una monoresistencia (resistencia a un solo fármacos antituberculoso) o una polirresistencia (resistencia a más de un fármaco antituberculoso). Cuando la rifampicina e isoniacida están involucradas se denomina multidrogorresistencia (MDR). Una tuberculosis MDR a la que se agrega resistencia a una fluoroquinolona y a un fármaco inyectable de segunda línea se denomina tuberculosis extensamente resistente (XDR).

La resistencia a los fármacos antituberculosos se presenta con bajas tasas en Chile. Habitualmente la MDR es menos del 1% entre los casos nuevos y menos de 5% entre los antes tratados, y las XDR son situaciones muy esporádicas. Sin embargo, las tasas de tuberculosis resistente son mucho más altas en otros países vecinos (como en Perú) y en el resto del mundo.

Resistencia a rifampicina

La rifampicina es el fármaco clave en el tratamiento de la tuberculosis y su resistencia confiere un pronóstico mucho peor al enfermo que tiene una tuberculosis de este tipo. La monorresistencia a rifampicina (RR) es rara a nivel mundial, y casi todas las cepas resistentes a este fármaco lo son también a otro, especialmente a isoniacida, y por lo tanto MDR. Es por ello que la resistencia a rifampicina se considera aun marcador de MDR.

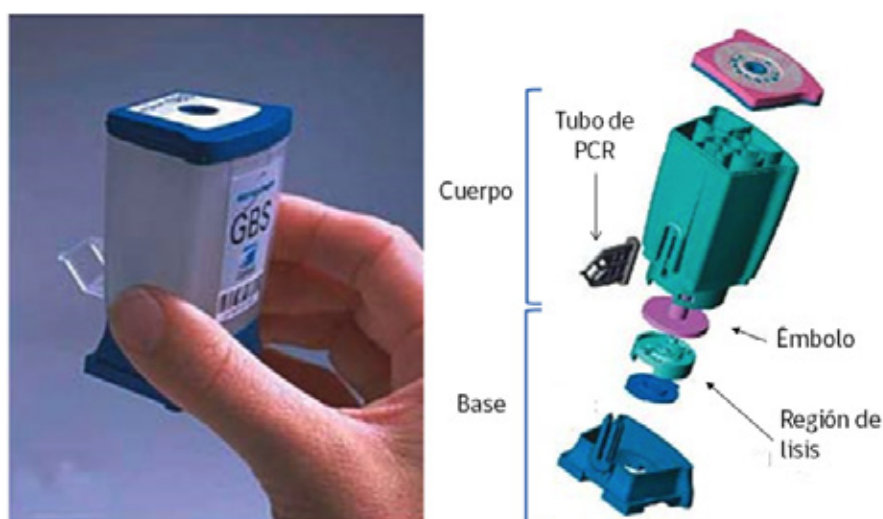
En cerca del 96% de las cepas de *MTB* resistentes a rifampicina existe una mutación en una región de 81 pares de bases ubicada en el gen *rpoB* que codifica para la subunidad beta de la RNA polimerasa (hot spot region). Justamente, ésta es la región blanco para el examen Xpert MTB/RIF.

BASES DEL DIAGNÓSTICO CON GENEXPERT MTB/RIF

El ensayo Xpert MTB/RIF, es una plataforma de PCR en tiempo real automatizada, integrada y semi - cuantitativa, que utiliza la plataforma GeneXpert (Cepheid). Esta prueba identifica el Complejo *Mycobacterium tuberculosis* y detecta las mutaciones más frecuentes en el gen *rpoβ* asociadas a resistencia a rifampicina (RIF), directo de muestras de pacientes con síntomas de tuberculosis, en menos de dos horas.

La plataforma consiste en un sistema cerrado de biología molecular que utiliza cartuchos desechables de un solo uso que son independientes para el procesamiento de la prueba (ver figura 1). Con ello, se reduce al mínimo el riesgo de contaminación cruzada entre las muestras y permite realizar un examen de biología molecular con bajos requerimientos de bioseguridad e infraestructura.

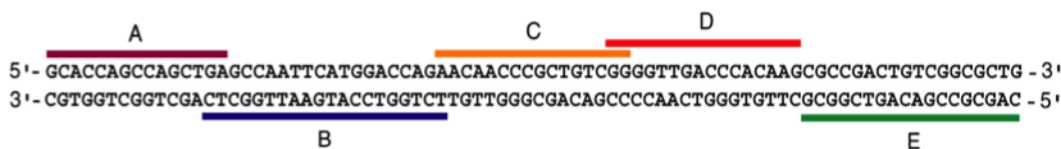
FIGURA 1: CARTUCHO XPERT Y SUS COMPONENTES



El cartucho del GeneXpert MTB/RIF funciona como un mini laboratorio de biología molecular, en cuyo interior se realizan todos los pasos para realizar la PCR en tiempo real: la liberación del ADN, la combinación con los reactivos, la amplificación y la detección a través de fluorescencia liberada por sondas específicas. Para ello, el cuerpo del cartucho se encuentra segmentado en distintas cámaras, las que contienen todas las soluciones y reactivos necesarios para la realización de la técnica.

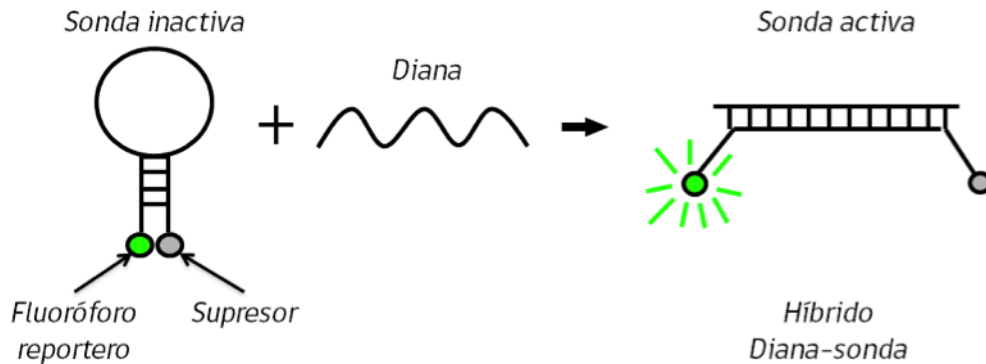
En el tubo de PCR ubicado en la lengüeta del cartucho, ocurre la amplificación en tiempo real de la diana, es decir, de distintos segmentos de la región RDR del gen *rpoβ* (ver figura 2).

FIGURA 2: REGIÓN DETERMINANTE DE RESISTENCIA A RIF (RRDR). ESTA REGIÓN DE 81 PARES DE BASES ABARCA DESDE EL CODÓN 507 AL 533 DEL GEN *RPOβ*. EN DISTINTOS COLORES SE REPRESENTAN LAS ZONAS DONDE HIBRIDAN LAS 5 SONDAS UTILIZADAS EN LA PRUEBA XPERT MTB/RIF (LETRAS A, B, C, D Y E)



Las cinco sondas utilizadas en la prueba Xpert MTB/RIF contienen un fluoróforo reportero que se encuentra apagado por acción del supresor. Cuando estas sondas encuentran su diana, la unión de ambas libera al fluoróforo de la proximidad del supresor con lo que se emite luz (ver figura 3). El sistema óptico del equipo detecta la luminiscencia y el software interpreta el resultado.

FIGURA 3: UNIÓN DE SONDAS CON SU DIANA EN LA PRUEBA XPERT MTB/RIF. EL FLUORÓFORO REPORTERO SE ENCUENTRA APAGADO POR ACCIÓN DEL SUPRESOR CUANDO LA SONDA SE ENCUENTRA INACTIVA, SOLAMENTE AL UNIRSE A SU DIANA SE GENERA EL HÍBRIDO QUE LIBERA LA MOLÉCULA FLUORESCENTE, LO QUE RESULTA EN LA EMISIÓN DE FLUORESCENCIA



Entonces, cuando todas las sondas reconocen a su diana en la secuencia de la RRDR significa que *MTB* está presente y no hay resistencia a rifampicina (no hay zonas del gen mutadas).

En caso de que exista alguna mutación, algunas sondas no se unirán a su diana, pero otras sí lo harán, y esta situación significa que *MTB* está presente en la muestra y que tiene una resistencia genética a RIF. Finalmente, si ninguna de las sondas se une a su diana, significa que no se detectan bacterias del complejo *MTB*.

La elevada especificidad de las sondas por sus dianas permite que Xpert MTB/RIF detecte con una alta certeza la presencia de complejo *MTB* y la resistencia a RIF en una muestra clínica. Los valores de sensibilidad dependen de la muestra utilizada y de la cantidad de bacilos presentes.

Respecto a la sensibilidad analítica, se ha informado que el límite de detección del cartucho Xpert MTB/RIF corresponde a 5 copias de genoma de *M. tuberculosis*, y a 131 UFC/mL en muestras de expectoración.

En la actualidad se ha desarrollado una nueva prueba que se realiza en la misma plataforma del Xpert MTB/RIF y que se denomina Xpert MTB/RIF Ultra. Esta prueba mejora la sensibilidad para el diagnóstico de *MTB* logrando detectar hasta 16 UFC, y mejorando además la precisión de la detección de la resistencia a rifampicina.

MUESTRA PARA GENEXPERT MTB/RIF

Tipo de muestra

El ensayo Xpert MTB/RIF puede emplearse para diagnosticar TB en diversas muestras de origen pulmonar y extrapulmonar. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud ha publicado un listado con las muestras recomendadas para realizar el ensayo, que incluye los valores de sensibilidad y especificidad para cada uno.

En general, la prueba está recomendada para todas las muestras pulmonares: expectoración espontánea e inducida, contenidos gástricos y lavados broncoalveolares, con valores de sensibilidad y especificidad globales de 88 y 99% respectivamente, cuando se utiliza como prueba inicial en reemplazo de la baciloscopía. Para la resistencia a RIF se reporta una sensibilidad de 95% y una especificidad de 98%.

La sensibilidad es muy alta para tuberculosis pulmonar en adultos que tienen una baciloscopía y cultivo positivos (98%), pero para pacientes con baciloscopía negativa y cultivo positivo, la sensibilidad es de 68%.

Para los pacientes coinfectados con VIH se ha reportado una sensibilidad de 79% y en los niños con tuberculosis pulmonar, la sensibilidad alcanza el 65% para muestras de expectoración o de contenido gástrico.

Respecto a las muestras extra pulmonares, los valores de sensibilidad y especificidad varían de acuerdo a la localización y cantidad de bacterias en la muestra. En tejido o aspirado de ganglio la sensibilidad alcanza un 85%, para líquido céfalorraquídeo (LCR), un 79,5% y menos de 50% para líquido pleural, por lo que este último no está recomendado para el diagnóstico.

Las muestras de fluido ascítico, fluido pericárdico, orina, sangre y deposiciones no deben ser procesadas mediante esta metodología. Se debe tener presente que cualquier muestra con trazas de sangre o xantocromía pueden generar falsos negativos.

Cantidad de muestra

La cantidad mínima para realizar la prueba Xpert MTB/RIF depende de la naturaleza de la muestra (ver tabla 1).

TABLA 1: CANTIDAD DE MUESTRA MÍNIMA REQUERIDA PARA REALIZA LA PRUEBA XPERT MTB/RIF

Tipo de muestra	Volumen mínimo
Expectoración	1 mL
Líquidas (salivas y LCR)	>500 ul
Tejido ganglionar	La cantidad recolectada.

Siempre de debe considerar un volumen extra al mínimo indicado para la realización del cultivo.

Procedimiento para la obtención de la muestra

Muestras de origen pulmonar

Estas muestras provienen del árbol bronquial y pueden ser espontáneas o inducidas.

La expectoración o esputo obtenido de manera espontánea es considerada la de mejor rendimiento (tanto para baciloscopía, cultivo y Xpert MTB/RIF) y para obtenerla el paciente debe toser de acuerdo a lo indicado por el personal a cargo en el contenedor recomendado. Tiene la gran ventaja de que es económico y fácil de realizar, pero requiere de una buena educación del paciente para obtener una muestra de calidad.

Es responsabilidad del personal de salud informar al paciente sobre la importancia de una expectoración de calidad, que debe provenir de los pulmones y que la mucosidad de la nariz o garganta y la saliva no son buenas muestras. Se le debe proveer al paciente un recipiente plástico con tapa rosca (figura 4) y agua para que enjuague la cavidad bucal previo a la recolección de la muestra (se debe evitar el uso de otro líquido para el aseo inicial).

Al momento de dar las indicaciones, es importante que el personal de salud a cargo de la tarea siga las siguientes recomendaciones:

- Emplear lenguaje sencillo.
- Entregar instrucciones de manera clara.
- Llenar adecuadamente el formulario de examen y rotular el envase.

Se recomienda supervisar al paciente, de lo contrario existen altas probabilidades de que se reciba una mala muestra. Una buena expectoración debe ser mucopurulenta y espesa, sin embargo, se puede obtener también muestras de consistencia más fluida y con trazas de sangre (hemoptisis). La de menor calidad corresponde a las salivosas, las que de todas formas deben ser procesadas (figura 5).

FIGURA 4: ENVASE UTILIZADO EN EL PROGRAMA DE CONTROL Y ELIMINACIÓN DE LA TUBERCULOSIS PARA LA RECOLECCIÓN DE MUESTRAS DE EXPECTORACIÓN, DEBE ROTULARSE POR EL COSTADO



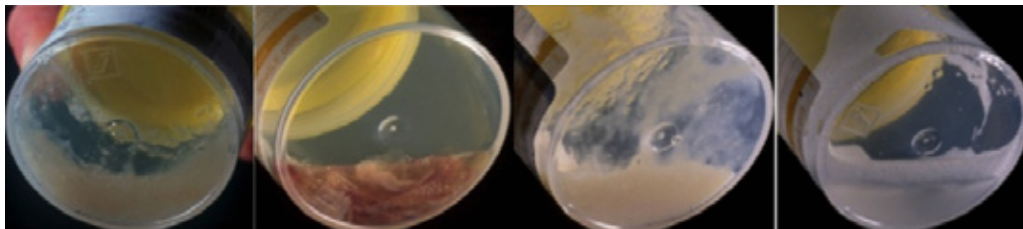
FIGURA 5: DISTINTOS TIPOS DE MUESTRAS QUE SE PUEDEN OBTENER DE PACIENTES SINTOMÁTICOS RESPIRATORIOS

Mucopurulenta

Sanguinolenta

Mucosa

Saliva



La expectoración inducida está indicada en pacientes que no pueden producir una muestra espontánea o en niños. Se induce la expectoración por maniobras kinésicas o por nebulización laríngea. Considerar que puede producir muestras acuosas y que requiere de equipo y personal especializado.

Los lavados y aspirados realizados en pacientes con incapacidad de expectorar no están recomendados, ya que los anestésicos empleados en el procedimiento disminuyen la viabilidad del bacilo y pueden producir un retardo en el desarrollo o un cultivo falso negativo.

En relación al contenido gástrico, éste tipo de muestra se utiliza principalmente para el diagnóstico de tuberculosis infantil. El procedimiento recupera esputo adherido en la garganta que ha sido tragado, no obstante, además de ser incómodo para el paciente, requiere equipamiento y debe ser realizado por profesionales capacitados específicamente.

USO PROGRAMÁTICO DEL GENEXPERT MTB/RIF EN CHILE

El uso programático del Xpert MTB/RIF tiene por objetivo ofrecer oportunidad diagnóstica para aquellos grupos poblacionales en los que esta tecnología aporta una diferencia importante respecto a las técnicas diagnósticas actualmente en uso, es decir, en aquellos grupos en que la baciloscopía tiene una menor sensibilidad o en quienes existe una alta probabilidad de tuberculosis resistente.

Tomando en cuenta los lineamientos de la OMS y la realidad propia del país, estos grupos prioritarios son los siguientes:

1. Pacientes con tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa y cultivo positivo. Debido a su baja carga bacilar, actualmente solo cuentan con confirmación bacteriológica de la enfermedad a través del cultivo, que demora hasta 60 días. Ante la sospecha clínica de tuberculosis pulmonar debido a la existencia de una radiografía de tórax que muestra lesiones compatibles con la enfermedad, y teniendo una baciloscopía negativa, a estos pacientes se les realizará el Xpert MTB/RIF, adelantando el diagnóstico desde 60 días a menos de dos horas.
2. Personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): debido a la menor sensibilidad de la baciloscopía, la necesidad de un diagnóstico oportuno y la posibilidad de presentar enfermedad por micobacterias no tuberculosas, en estos pacientes se realizará directamente el Xpert MTB/RIF reemplazando la baciloscopía.
3. Personas que por sus antecedentes epidemiológicos presentan una alta probabilidad de resistencia a rifampicina. En Chile corresponden fundamentalmente a los extranjeros y a los contactos de tuberculosis MDR o RR. En estos pacientes se realizará directamente el Xpert MTB/RIF reemplazando la baciloscopía, lo que permitirá adelantar el diagnóstico de tuberculosis MDR/RR desde casi 90 días a menos de dos horas.
4. Grupos especiales. Se refiere específicamente a sospecha de meningitis tuberculosa. La muestra de LCR será procesada directamente por Xpert MTB/RIF.

Otro tipo de muestras deberán solicitarse por razones clínicas especiales y bien fundadas y estarán sujetas a la disponibilidad del examen.

La tabla 2 muestra los tipos de pacientes que pertenecen a cada grupo prioritario.

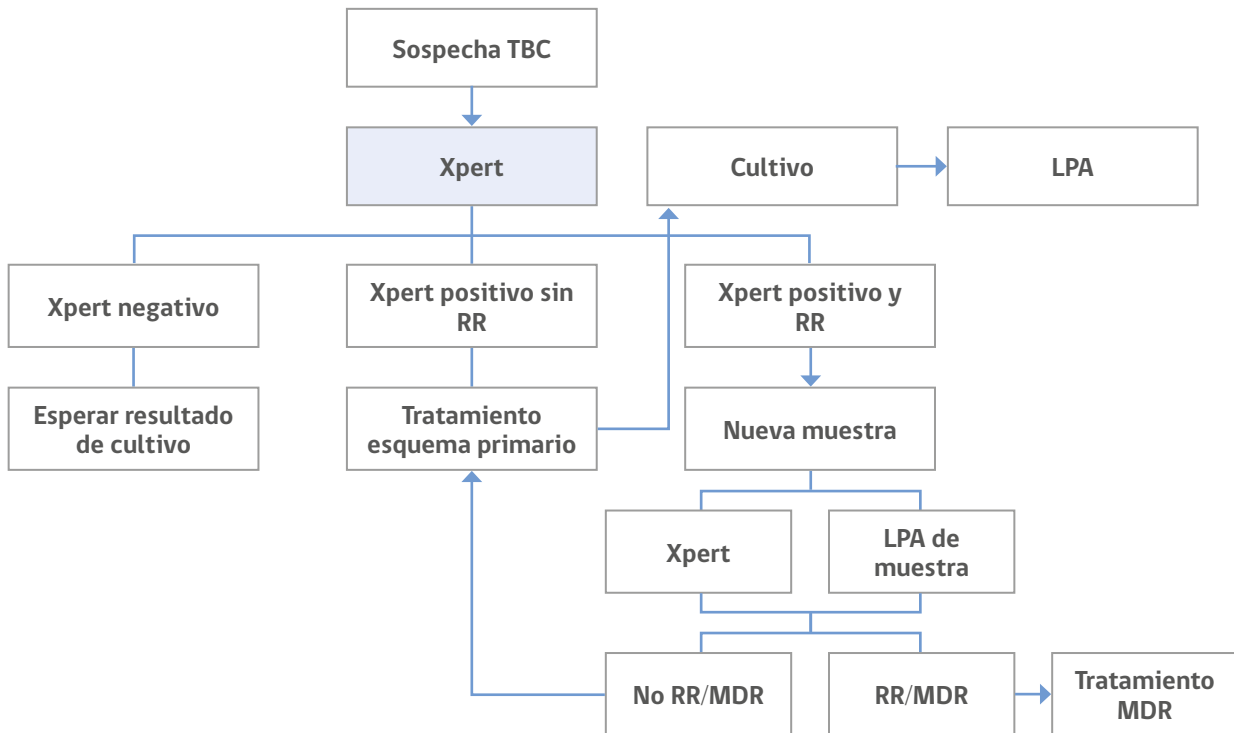
En la primera etapa de implementación del examen en el país, la realización de éste está supeditada a la oferta de cartuchos y recursos que tenga cada Servicio de Salud. Serán los encargados de los laboratorios de tuberculosis quienes determinen las prioridades según cada realidad local.

TABLA 2: PACIENTES PRIORITARIOS PARA USO DE XPert MTB/RIF

Tuberculosis pulmonar con baja carga bacilar	TB-VIH	TB-MDR/RR	Grupos especiales
Paciente adulto sintomático respiratorio con baciloscopía negativa y radiografía de tórax con lesiones sospechosas de tuberculosis.	Paciente con VIH, sintomático respiratorio o sospechoso de tuberculosis pulmonar.	Paciente adulto extranjero.	Meningitis tuberculosa. Muestra LCR
Menores de 15 años con radiografía de tórax sospechosa de tuberculosis (contactos o no) en quienes es posible lograr muestras de esputo.		Paciente contacto de casos de tuberculosis MDR/RR que presenta síntomas respiratorios.	
Menores de 15 años contactos de tuberculosis bacilífera que tienen radiografía de tórax sospechosa de tuberculosis, que no logran expectorar y en quienes se toma muestra de contenido gástrico.		Pacientes recuperados luego de un abandono, que han tenido tratamientos irregulares previamente.	
Paciente adulto sospechoso de tuberculosis, con baciloscopías pulmonares negativas y en quienes se realiza lavado bronco alveolar.		Sospecha de fracaso de tratamiento (baciloscopía positiva al cuarto mes de tratamiento).	

En la figura 6 se muestra el algoritmo diagnóstico para el uso Xpert MTB/RIF. Ante una persona que pertenezca a los grupos prioritarios para realizar el examen, expuestos con anterioridad, debe recordarse que la muestra debe tomarse en suficiente cantidad para realizar tanto el Xpert MTB/RIF como el cultivo, el cual es el examen fundamental para realizar las pruebas de susceptibilidad a los demás fármacos antituberculosos.

FIGURA 6: ALGORITMO DIAGNÓSTICO CON XPERT MTB/RIF EN CHILE



Dependiendo del resultado del examen la conducta será la siguiente:

- **Xpert MTB/RIF negativo:** no puede descartarse tuberculosis hasta que se obtenga el resultado del cultivo en curso. Si el cultivo es positivo corresponde a un caso de tuberculosis, y se iniciará tratamiento. El cultivo será enviado al Laboratorio de Referencia Nacional para realizar estudio de susceptibilidad a rifampicina e isoniacida a través de la técnica LPA. Si el paciente evaluado corresponde a una persona con una radiografía sospechosa de tuberculosis, el paciente debe ser evaluado por el referente clínico del Programa de Tuberculosis en el nivel secundario (adulto o infantil) para hacer seguimiento diagnóstico.
- **Xpert MTB/RIF positivo sensible a RIF:** corresponde a un caso confirmado de tuberculosis. Se debe notificar, iniciar tratamiento con esquema primario y realizar estudio de contactos. Recordar que presenta un cultivo que está en curso, por lo que la sensibilidad a la isoniacida será realizada a través de la técnica LPA en el Laboratorio de Referencia Nacional.
- **Xpert MTB/RIF resistente a RIF:** corresponde a un caso confirmado de tuberculosis, pero la resistencia a RIF debe confirmarse realizando un nuevo Xpert de una nueva muestra. Para ello, se debe ubicar al paciente, y solicitar una muestra en suficiente cantidad para realizar la prueba y enviar otra parte al Laboratorio de Referencia Nacional para realizar el examen de LPA directo desde la muestra (mínimo 4 mL). De esta forma, se obtendrá la resistencia a rifampicina e isoniacida en un breve plazo.

Si el nuevo examen de Xpert MTB/RIF es nuevamente resistente, se confirma el caso como RR y el paciente debe referirse al nivel secundario para realizar los procesos contemplados para los pacientes MDR. El tratamiento se realizará con fármacos de segunda línea. Las inconsistencias entre LPA y Xpert MTB/RIF en cuanto a la resistencia (por ejemplo, que el LPA indique que la cepa es sensible a RIF) serán zanjadas en favor de la resistencia.

Si el nuevo examen de Xpert MTB/RIF es sensible, se iniciará es quema primario, el cual será modificado en caso de que el resto de los estudios en curso (LPA de muestra o de cultivo de la primera muestra) confirmen alguna resistencia.

En muestras de LCR o que sean dificultosas de repetir, no se realizará un nuevo examen de Xpert MTB/RIF y se asumirá como resistente a RIF.

- **Examen inválido:** error de procesamiento. Repetir examen.

En el caso de que la prueba utilizada corresponda al Xpert MTB/RIF Ultra, tanto los grupos prioritarios como la conducta a seguir es la misma que con Xpert MTB/RIF, excepto cuando el examen arroja como resultado "trazas de *MTB*". En este último caso la conducta depende del tipo de paciente y la localización de la tuberculosis:

- Si el paciente es VIH o es menor de 15 años y está siendo evaluado por sospecha de tuberculosis pulmonar se considerará que el examen de Xpert MTB/RIF Ultra es positivo y se actuará en consecuencia.
- Si la muestra corresponde a LCR o tejido, también se considerará que el examen de Xpert MTB/RIF Ultra positivo.
- Si el paciente no pertenece a los grupos anteriores, se debe repetir el examen. Si nuevamente aparecen trazas enviar a evaluación clínica con el referente clínico para decidir conducta.
- Si el paciente ha sido tratado anteriormente, sea de cualquiera de los grupos anteriores, un examen con trazas requiere de evaluación y seguimiento por especialista, y si es posible, de la espera del cultivo que certifique la viabilidad de los bacilos encontrados.

Cabe señalar que la detección de trazas no permite el diagnóstico de la resistencia a rifampicina, por lo que se deberá esperar el cultivo y el consiguiente test de susceptibilidad para determinar el perfil de resistencia.

OPERATIVIZACIÓN DEL USO DE XPERT MTB/RIF

A las poblaciones prioritarias referidas en este manual se les realizará el Xpert MTB/RIF de una de las muestras de esputo que se obtengan. Una segunda muestra deberá procesarse a través de la baciloscopia y cultivo habituales.

La solicitud del examen Xpert MTB/RIF

Para la solicitud de Xpert MTB/RIF se han definido dos situaciones distintas:

1. Realización del Xpert MTB/RIF como parte de la localización de casos.

Se debe recordar que la localización de casos es una actividad de tamizaje de personas mayores de 15 años sintomáticas respiratorias, que se realiza en forma sistemática y organizada en todos los establecimientos de salud. Es la actividad de salud pública básica para diagnosticar tuberculosis pulmonar, y consiste en solicitar dos muestras de esputo (una inmediata y la otra matinal) a los consultantes sintomáticos respiratorios. Esta solicitud es realizada por **cualquier funcionario de salud** y no requiere de la firma de un médico.

El formulario de solicitud de investigación bacteriológica de tuberculosis se muestra en la figura 7.

- En la primera parte se describen los antecedentes personales del sintomático respiratorio.
- La segunda parte corresponde a la identificación del tipo de muestra, en este caso, la muestra relacionada con el Xpert MTB/RIF será la muestra de expectoración.
- En la tercera parte, el Xpert MTB/RIF se realizará para pesquisa de sintomático respiratorio, no se debe utilizar este examen como control de tratamiento.
- En la cuarta parte se describen los grupos de riesgo. Si en esta parte se registra que el sintomático respiratorio tiene coinfección retroviral, es contacto de TB MDR o es extranjero, el laboratorio tendrá la información para realizar el Xpert MTB/RIF en vez de la baciloscopia a esta muestra.

FIGURA 7: FORMULARIO DE SOLICITUD DE INVESTIGACIÓN BACTERIOLÓGICA DE TUBERCULOSIS

SOLICITUD DE INVESTIGACIÓN BACTERIOLÓGICA DE TUBERCULOSIS

1. IDENTIFICACIÓN:	
NOMBRE: _____	RUT: _____
DOMICILIO: _____	TELÉFONO: _____
PROCEDENCIA: _____	EDAD: _____
2. MUESTRA:	
_____ Expectoración _____ 1ª _____ 2ª	
_____ Otra (Especificar): _____	
3. EXAMEN PARA:	
_____ PESQUISA EN SINTOMÁTICO RESPRATORIO	
_____ PARA CONTROL DE TRATAMIENTO ACTUAL MES _____	
4. GRUPO DE RIESGO	
COINFECCIÓN RETROVIRAL: _____	ALCOHOL-DROGA: _____ CONTACTO TB-MDR: _____
DIABETES U OTRA INMUNOSUPRESIÓN: _____	PERSONAL DE SALUD: _____ OTRO: _____
EXTRANJERO: _____	SITUACIÓN DE CALLE: _____ PRIVADO DE LIBERTAD: _____
TRATAMIENTO PREVIO TBC: _____	PUEBLO INDÍGENA: _____ CONTACTO DE TBC: _____
5.	
_____	_____
Fecha solicitud	Nombre del solicitante

Entonces, el llenado de este registro es fundamental para que el personal de laboratorio que recibe la muestra determine si ésta será procesada por baciloscopía o por Xpert MTB/RIF. En el caso de personas no chilenas, se recomienda registrar la nacionalidad en el mismo formulario.

Así, para las personas viviendo con VIH (coinfección retroviral), extranjeros o contactos de TB-MDR, no es necesario realizar una solicitud de examen especial, sino que es el personal de laboratorio el que determinará la realización de Xpert MTB/RIF en base a sus antecedentes.

Los equipos de salud encargados de tuberculosis de los niveles locales deben ser conscientes de que los resultados del examen de esputo que envían como parte de la actividad de localización de casos, podrán ser informados procesados por baciloscopía o por Xpert MTB/RIF (ver más adelante informe de resultados) y que deberán ser registrados según corresponda (ver más adelante, registro de la actividad).

2. Realización de Xpert MTB/RIF para diagnóstico clínico.

Una sospecha clínica de tuberculosis corresponde a un paciente que presenta síntomas y signos de tuberculosis y en el cual **un médico** sospecha la existencia de la enfermedad y necesita realizar un examen bacteriológico que permita confirmarla.

Para la tuberculosis pulmonar, la sospecha clínica se basa en un paciente con sintomatología compatible y que presenta una radiografía de tórax con lesiones sospechosas de tuberculosis, pero que a pesar de ello, la baciloscopia resulta negativa. También es el caso de los niños o adultos que son evaluados en un estudio de contactos y que tienen radiografía alterada.

En este grupo también se incluyen las sospechas clínicas de tuberculosis extra pulmonar, dando prioridad a la sospecha de meningitis tuberculosa (muestra de líquido cefalorraquídeo) y en segunda instancia a muestras de tejidos que requieran este examen como complemento.

El formulario de solicitud de Xpert MTB/RIF se muestra en la figura 8.

- En la primera parte se describen los antecedentes personales del paciente.
- La segunda parte corresponde a la identificación del tipo de muestra, en este caso, las muestras pueden ser esputo, lavado bronco alveolar, contenido gástrico, LCR o tejido.
- En la tercera parte, se describen antecedentes importantes del paciente. Se debe marcar si el examen se pide en un paciente con radiografía alterada (en cuyo caso se registrará la fecha en que se informó la baciloscopia negativa) o si se trata de un contacto con radiografía de tórax alterada.

Este formulario permite también al médico solicitar un Xpert MTB/RIF en pacientes antes tratados en que se sospecha que se ha desarrollado resistencia. Estos pacientes son:

- El paciente que abandona tratamiento y que ha tenido asistencias irregulares anteriormente. Al momento de rescatarlo el médico puede solicitar el Xpert MTB/RIF.
- El paciente que al tercer mes de tratamiento presenta BK positiva o con sospecha de fracaso. Se debe recordar que el fracaso se confirma con la verificación de la viabilidad del bacilo a través del cultivo de la muestra del cuarto mes. Sin embargo, como este examen tarda mucho tiempo, se puede adelantar el diagnóstico de resistencia adquirida mediante un Xpert MTB/RIF. Como el Xpert MTB/RIF mide ADN, un Xpert MTB/RIF positivo no da cuenta de la viabilidad del bacilo, por lo que no confirma el fracaso, pero si arroja resistencia a RIF se estará adelantando el diagnóstico del perfil de resistencia.

FIGURA 8. EL FORMULARIO DE SOLICITUD DE XPERT MTB/RIF PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO

SOLICITUD DE XPERT MTB/RIF DE TUBERCULOSIS

1. IDENTIFICACION:	
NOMBRE:	RUT:
DOMICILIO:	TELEFONO:
PROCEDENCIA:	FECHA NACIMIENTO:
2. MUESTRA:	
.....	ESPUTO
.....	LAVADO BRONCOALVEOLAR
.....	CONTENIDO GÁSTRICO
.....	LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO
.....	TEJIDO
3. ANTECEDENTES	
.....	RADIOGRAFIA ALTERADA EN SINTOMATICO RESPIRATORIO.
.....	FECHA RESULTADO BK NEGATIVA
.....	RADIOGRAFIA ALTERADA EN CONTACTO
.....	SOSPECHA DE RESISTENCIA EN PACIENTE ANTES TRATADO
.....	
.....
Fecha Recepción Muestra	Médico solicitante

El equipo técnico de tuberculosis del Servicio de Salud debe asegurar la disponibilidad del formulario en los niveles locales.

El examen de Xpert MTB/RIF para diagnóstico clínico debe ser solicitado por el médico. Debido a la estructura del Programa de Tuberculosis de Chile, los distintos niveles de atención solicitarán el examen de la siguiente manera:

- **Médico de atención primaria (APS):** responsable de solicitar Xpert MTB/RIF en muestra de esputo en aquellos pacientes que, siendo sintomáticos respiratorios, tienen una baciloscopia negativa y alteraciones en la radiografía de tórax sospechosas de tuberculosis. También solicitará el examen en personas mayores de 15 años contactos de casos de tuberculosis, en cuyo estudio la radiografía de tórax está alterada. Si el resultado del Xpert MTB/RIF es positivo para tuberculosis se confirma la tuberculosis activa y se iniciará el tratamiento correspondiente. Si el resultado es negativo, derivar al paciente al médico especialista referente del programa para continuar seguimiento diagnóstico¹.

El médico de APS también podrá realizar la solicitud del examen cuando un paciente en tratamiento en su establecimiento tenga probabilidad de haber desarrollado resistencia, es decir, en los casos antes tratados descritos anteriormente.

Las solicitudes referidas anteriormente para los médicos de APS se extienden a los médicos generales y especialistas tratantes de estos pacientes, en el ámbito público y privado.

¹ La incorporación del Xpert MTB/RIF modifica el artículo 86 de la Norma Técnica de Tuberculosis. Solicitar el Xpert MTB/RIF previo a la derivación a especialista.

- **Médico nivel secundario:** el referente clínico del programa de tuberculosis del Servicio de Salud será quien solicite el Xpert MTB/RIF en los casos de sospecha de tuberculosis para muestras provenientes de lavados broncos alveolares, contenido gástrico o tejido. El médico tratante de un paciente con sospecha de TB meníngea solicitará directamente el Xpert MTB/RIF en forma urgente. El médico referente clínico infantil del programa de tuberculosis solicitará el Xpert MTB/RIF en relación al estudio de contactos infantiles (con radiografía de tórax alterada), ya sea de esputo o de contenido gástrico.
- **Médicos en servicios de urgencia:** ante sospecha de tuberculosis pulmonar de un paciente que consulta en urgencia y que tiene una radiografía de tórax sospechosa de tuberculosis, podrá realizarse el Xpert MTB/RIF en reemplazo de la baciloscopía, según la disponibilidad del laboratorio que procesa el examen.

El Xpert MTB/RIF no está indicado para diagnóstico de tuberculosis en los siguientes casos:

1. Paciente antes tratado. Un paciente con recaída o reingreso de abandono puede tener ADN de *MTB* sin que ello implique viabilidad. Deben haber pasado al menos 2 años con Xpert MTB/RIF y 7 años con Xpert MTB/RIF Ultra para que el examen vuelva a servir para diagnóstico en estos casos.
2. Muestras de líquidos de serosas: pleural, ascítico, pericárdico. Tiene una baja sensibilidad, por lo que un examen negativo no descarta diagnóstico y de todas maneras el diagnóstico es clínico apoyado en exámenes complementarios (ADA, biopsia).
3. Muestras de sangre, orina y deposiciones. En esputo con trazas de sangre se puede procesar asegurando la obtención de la partícula útil lejos de la traza. El esputo francamente hemoptoico u otras muestras que contengan sangre no debe ser procesado pro Xpert MTB/RIF.
4. El Xpert MTB/RIF no debe ser usado para control de tratamiento. Mantener seguimiento bacteriológico con baciloscopía y cultivo. En los pacientes en tratamiento o antes tratados podría realizarse el Xpert MTB/RIF para diagnosticar resistencia adquirida, como se especificó anteriormente.

A medida que se incorpora el Xpert MTB/RIF en el Programa de Tuberculosis de Chile, los encargados del laboratorio de TB de los Servicios de Salud, tendrán la facultad de establecer prioridades específicas para el uso del equipo en relación a la oferta de exámenes disponibles.

El informe de resultados del Xpert MTB/RIF

Plazos de respuesta

El examen de Xpert MTB/RIF tiene como principal ventaja que los resultados se obtienen en menos de dos horas. Sin embargo, los plazos de respuestas estarán muchas veces determinados por factores ajenos a la propia técnica. Esto es especialmente relevante en un contexto donde los equipos estarán ubicados en los laboratorios de referencia intermedios, por lo que los procesos de solicitud, almacenamiento y transporte de las muestras, y posteriormente la entrega de los resultados sigue siendo relevante para la oportunidad diagnóstica.

Los plazos que tienen los laboratorios que procesan las muestras se exponen en la tabla 3.

Cabe destacar que uno de los objetivos del Xpert MTB/RIF es obtener resultados rápidamente, por lo que en horarios no hábiles o cuando no se disponga de profesionales que procesen el examen, no tiene sentido solicitar un Xpert MTB/RIF para sospechas clínicas (urgencia u hospitalizados).

TABLA 3: PLAZOS DE RESPUESTA PARA LOS RESULTADOS DEL XPERT MTB/RIF

Tipo de muestra	Procedencia	Resultado	Plazo
Todo tipo	Paciente ambulatorio.	Positivo	En cuanto se obtenga. Examen crítico.
Espujo	Paciente ambulatorio.	Negativo	48 horas
Espujo o lavado bronco alveolar	Paciente hospitalizado o servicio de urgencia	Negativo	2 horas
Lavado bronco alveolar	Ambulatorio	Negativo	48 horas
Contenido gástrico	Ambulatorio	Negativo	48 horas
LCR	Cualquiera	Negativo	Inmediato en cuanto se procese.

Un examen positivo de una muestra de espujo con resistencia a rifampicina es especialmente relevante, pues la muestra debe repetirse, por lo que implica ubicar rápidamente a ese paciente y enviar la segunda muestra al laboratorio.

Interpretación de los resultados

El Xpert MTB/RIF es un examen de PCR semi cuantitativa, por lo que los resultados se expresarán de la siguiente manera:

- *MTB* no detectado. No se detecta ADN de *MTB* en la muestra analizada. No descarta diagnóstico de tuberculosis. Se debe esperar resultado de cultivo.
- *MTB* detectado, concentración muy baja, baja, media o alta. Se detecta ADN de *MTB* en la muestra analizada. Indica iniciar tratamiento. Con el Xpert MTB/RIF Ultra se agrega la categoría de "trazas"
- Inválido. Se debe repetir el examen con una nueva muestra.

En el caso de la resistencia a RIF, se informará de la siguiente manera:

- Resistencia a rifampicina detectada.
- Resistencia a rifampicina no detectada.
- Resistencia a rifampicina indeterminada.

La figura 9 muestra el informe de resultados de Xpert MTB/RIF

FIGURA 9: INFORME DE RESULTADOS DE XPERT MTB/RIF

MODELO DE INFORME DE RESULTADO DE Xpert MTB/RIF	
IDENTIFICACIÓN PACIENTE	IDENTIFICACIÓN MUESTRA
Nombre:	Tipo de muestra:
Rut:	Fecha obtención muestra:
Fecha de nacimiento:	Fecha Informe Resultado:
PROCEDENCIA DE LA MUESTRA:	
Identificación de Complejo <i>MTB</i> y susceptibilidad a rifampicina por métodos moleculares Método: PCR en tiempo real	
Resultado:	
<i>M. tuberculosis</i> : <input type="checkbox"/> Detectado <input type="checkbox"/> No detectado <input type="checkbox"/> Inválido	
Concentración: <input type="checkbox"/> Trazas <input type="checkbox"/> Muy baja <input type="checkbox"/> Baja <input type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta	
Resistencia a Rifampicina: <input type="checkbox"/> Detectado <input type="checkbox"/> No detectado <input type="checkbox"/> Inválido	
Observaciones	

_____	_____
Revisado por:	Autorizado por:

Los registros asociados al uso del Xpert MTB/RIF

Libro de sintomáticos respiratorios

La solicitud de las muestras y las columnas de las fechas de resultados se mantienen igual que para la baciloscopía. Cuando el examen se realice por Xpert MTB/RIF se escribirá en la comuna de resultado de la siguiente manera:

- (+): cuando el examen detecta *MTB* (escribir con color rojo)
- (-): cuando el examen no detecta *MTB*
- (+)/RR: cuando el examen detecta *MTB* y resistencia a RIF (escribir con color rojo)

En la columna de observaciones registrar que la muestra fue procesada por Xpert MTB/RIF.

Libro de Registro y seguimiento de pacientes

En este libro se debe registrar en la columna de “confirmación” una X cuando la muestra haya sido procesada por Xpert MTB/RIF. Todo lo demás sigue igual.

Tarjeta de registro de tratamiento TBC

En este registro agregar a mano en “confirmación” que se hizo a través de Xpert MTB/RIF. Todo lo demás sigue igual.

Formulario de Enfermedades de Notificación Obligatoria (ENO)

El CIE 10 corresponde al A15.3 y en confirmación diagnóstica marcar casilla de "clínica".

Libro de registro de exámenes bacteriológicos de tuberculosis

En las columnas de N° y resultado de la baciloscopía registrar el resultado del Xpert MTB/RIF y en observaciones registrar que se procesó la muestra mediante esta técnica. En el resultado colocar una de las siguientes opciones: (+) alto, (+) medio, (+) bajo, (+) muy bajo, (+) trazas, (-), Inválido. Si es resistente a rifampicina agregar RR.

Nómina mensual de baciloscopía procesadas en laboratorio por procedencia.

Esta nómina quedará de la siguiente forma:

Establecimiento	BK pulmonar		Xpert MTB/RIF pulmonar		Total muestras pulmonares procesadas
	N° BK (-)	N° BK (+)	N° X (-)	N° X (+)	
Hospital					
Servicio de urgencia					
APS 1					
APS 2					

Formato de envío de muestras al ISP



FORMULARIO PARA ENVÍO DE MUESTRAS

RG-02-PR-212.03-001 v3
 DEPARTAMENTO LABORATORIO BIOMÉDICO
 NACIONAL Y DE REFERENCIA
 SUBDEPARTAMENTO ENFERMEDADES INFECCIOSAS
 SECCIÓN MICROBACTERIAS

Uso exclusivo ISP

Fecha y hora de recepción:
 Responsable de recepción:
 N° de muestras:

ANTECEDENTES DEL PACIENTE	
Nacionalidad:	Situación de calle:
Nombre(s):	RUN:
Apellido paterno:	Sexo:
Apellido materno:	Edad:
Fecha de nacimiento:	Teléfono:
Dirección, comuna:	Grupo de riesgo:
Coinfección retroviral:	
ANTECEDENTES SOLICITANTE	
Procedencia:	Profesional solicitante:
Servicio de Salud:	Número telefónico o Red MINSAL:
Correo electrónico de despacho:	

ANTECEDENTES DE LA MUESTRA

Tipo de muestra primaria*	Fecha y hora de toma de muestra	Fecha y hora de envío de muestra	Resultado de PCR en tiempo real (adicionar sonda mutada)**

* Para muestras de sangre se deben indicar las tres muestras a enviar

** Completar si se tiene esta información

SOLICITUD

Para diagnóstico	Para control de tratamiento (indicar N° de meses)

Uso exclusivo ISP

Solicitud de información:

Av. Marathon 1000, Nuñoa, Santiago
 Casilla 48 Correo 21 – Código Postal 7780050
 Informaciones: (56-2) 2575 5600 - (56-2) 2575 5601
www.ispch.cl

Indicadores de evaluación

Índice de pesquisa: indicador que da cuenta de la actividad de localización de casos. Para calcular el índice de pesquisa se sumarán las muestras procesadas por baciloscopía con las procesadas por el Xpert quedando la fórmula de la siguiente manera:

$$IP = \frac{N^{\circ} \text{ de muestras pulmonares de diagnóstico procesadas (por frotis o xpert)}}{\text{Consultas de morbilidad en mayores de 15 años}}$$

La meta continúa siendo 50 muestras por cada 1.000 consultas de morbilidad en mayores de 15 años.

Otros indicadores: el programa de tuberculosis cuenta con una serie de indicadores que deberán ser modificados ante la implementación del Xpert. En una primera etapa se observará el desempeño de la red y se determinará cuáles son los indicadores que se medirán en el futuro, tanto en la parte programática propiamente tal como en los laboratorios.