



Belén Comeche<sup>1</sup>  
Mario Pérez-Butragueño<sup>2</sup>  
Juan Cuadros<sup>3</sup>  
Gebre Tiziano<sup>4</sup>  
Miguel Górgolas<sup>5</sup>  
José-Manuel Ramos-Rincón<sup>6,7</sup>

## Limitaciones del ensayo Xpert-MTB/RIF® en el diagnóstico inicial de tuberculosis en el contexto de un hospital rural en Etiopía

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España.

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Príncipe Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

<sup>4</sup>Servicio Laboratorio, Hospital Rural General Gambo, Etiopía.

<sup>5</sup>División Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>6</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante-Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Alicante España

<sup>7</sup>Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España

### Article history

Received: 25 May 2022; Accepted: 26 July 2022; Published: 22 September 2022

## RESUMEN

**Introducción.** Evaluar la implantación del Xpert-MTB/RIF®, como técnica de diagnóstico precoz, en una zona rural de Etiopía.

**Material y métodos.** Se recogieron retrospectivamente los datos de aquellos pacientes mayores de 13 años a los que se solicitó la prueba Xpert MTB/RIF® en un hospital rural situado a 45 km del laboratorio de referencia, durante los 3 primeros años de su implantación (abril 2015-abril 2018).

**Resultados.** Se evaluaron 306 pacientes mayores de 13 años, en 85 (27,8%) hubo un error en el procesamiento de la prueba y no se obtuvo el resultado. De las 221 muestras con resultados, la mediana de tiempo entre la obtención de la muestra y la recepción del resultado fue de 21 días y 42 de ellas fueron positivas (19%, IC 95%: 14,2-24,9%). La muestra de mayor rentabilidad diagnóstica fue la adenopatía (88,8%; [8/9]; p<0.001).

**Conclusiones.** Hay más diagnósticos bacteriológicos con Xpert-MTB/RIF®, pero con una tardanza en obtener el resultado y no se logra su principal objetivo que es diagnóstico precoz.

**Palabras clave:** Xpert MTB/RIF; Etiopía; vida real; Tuberculosis

## Limitations of the Xpert-MTB/RIF® assay in the initial diagnosis of tuberculosis in the context of a rural hospital in Ethiopia

## ABSTRACT

**Introduction.** To evaluate the implementation of Xpert-MTB/RIF®, as an early diagnosis technique, in a rural area of Ethiopia.

**Material and methods.** Data were retrospectively collected from those patients over 13 years of age who were requested to take the Xpert MTB/RIF® test in a rural hospital located 45 km from the reference laboratory, during the first 3 years of its implementation (2015, April -2018, April).

**Results.** A total of 306 patients older than 13 years were evaluated, in 85 (27.8%) there was an error in the processing of the test and the result was not obtained. Of the 221 samples with results, the median time between obtaining the sample and receiving the result was 21 days and 42 of them were positive (19%, 95% CI: 14.2-24.9%). The sample with the highest diagnostic yield was adenopathy (88.8%; [8/9]; p<0.001).

**Conclusions.** There are more bacteriological diagnoses with Xpert-MTB/RIF®, but with a delay in obtaining the result and its main objective, which is early diagnosis, is not achieved.

**Keywords:** Xpert MTB/RIF; Ethiopia; real life; Tuberculosis

## INTRODUCCIÓN

Etiopía es uno de los 30 países con mayores tasa de incidencia de tuberculosis (en 2020 se estimó en 132/100000 habitantes/año) y tasa VIH-tuberculosis y, hasta 2020, también uno de los que tenía mayor tasa de tuberculosis multirresistente (0,4% en 2020) [1]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda desde 2010 el uso del Xpert-MTB/RIF® [2], prueba de diagnóstico rápido del *Complejo Mycobacterium tuberculosis* basada en biología molecular que también detecta resistencia a rifampicina. Inicialmente se recomendó para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes con sospecha de resistencia a la rifampicina o VIH positivos y, posteriormente, se amplió a tuberculosis extrapulmonares [3]. En Etiopía se puso en marcha en determinados laboratorios por todo el país, a partir de 2012 [4]. Numerosos estudios demuestran las ventajas diagnósticas que aporta Xpert MTB/RIF® [3,5,6], al facilitar que más pacientes comiencen un tratamiento adecuado lo antes posible.

Correspondencia:

Belén Comeche

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España.

E-mail: belencomeche@gmail.com.

El impacto de una prueba depende no sólo de la rentabilidad diagnóstica de la misma, si no del contexto de la estrategia de implementación [7]. La experiencia en áreas de bajos recursos es escasa. El objetivo de este estudio fue valorar cómo Xpert-MTB/RIF® ha afectado al diagnóstico de tuberculosis en una zona rural de Etiopía.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio.** Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se recogieron los datos de pacientes mayores de 13 años a los que se solicitó la prueba Xpert MTB/RIF® en el Hospital General de Gambo (HGG) durante los 3 primeros años de su implantación (desde abril de 2015 a abril de 2018).

El HGG es un hospital general rural situado en el sur de Etiopía que se encuentra aislado debido a las malas comunicaciones por vía terrestre y atiende a más de 200 pacientes adultos con tuberculosis al año [8].

Allí, el diagnóstico de tuberculosis se realizaba hasta 2015 según los protocolos del país mediante microscopía (convencional o fluorescencia (MF)) [9]. A partir de abril de 2015 se instauró en el Hospital de Kuyera (a 45 km de distancia, aproximadamente 2 horas en coche) un dispositivo para la realización de Xpert MTB/RIF® según los protocolos nacionales y las instrucciones del fabricante (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) [10]. Allí se remitió al menos una muestra (aspirado gástrico, esputo, aspirado de adenopatías, pus, líquido cefalorraquídeo, líquido ascítico) de cada paciente con sospecha clínica de TB del HGG que cumpliera alguno de los siguientes requisitos: VIH, tuberculosis extrapulmonar o sospecha de resistencia. Los resultados se reportaban desde el Hospital de Kuyera en papel y no de forma telemática.

Las variables que se recogieron fueron edad, sexo, fecha de envío de la muestra, tipo de muestra remitida, fecha de remisión de resultados, resultado de la muestra y presencia de resistencia a rifampicina.

**Análisis de datos.** Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartilico (RIC) y las cualitativas como su valor y porcentaje. Se calculó el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de la prevalencia de los resultados de Xpert MTB/RIF®. A continuación, se procedió a analizar los resultados de Xpert MTB/RIF®. En el análisis de las variables categóricas se empleó la chi-cuadrado y el test exacto de Fisher y las variables continuas mediante el test U-Man\_Whitney. Además, se utilizó asociación de la magnitud mediante la odds ratio (ORs) (con IC 95%). Se consideró significativo un  $p < 0,05$ . Se utilizó SPSS para el análisis estadístico.

**Aspectos éticos.** Los Comités de Ética en Investigación del Hospital Rural General Gambo, Etiopía (Código GGRH-241-18) y de la Fundación Hospital Universitario Jiménez Díaz, España (Código E0187-18\_FJD) aprobaron el estudio.

Tabla 1	Características de la población
	Total
Edad, mediana (RIC)	35 (25-45)
Sexo	
Hombre	172 (56,2%)
Mujer	134 (43,8%)
Tipo de muestra, n (%)	
Esputo	213 (69,6)
Líquido pleural	42 (13,7)
Líquido ascítico	29 (9,5)
Adenopatía	9 (2,9)
Muestra purulenta	7 (2,3)
Aspirado gástrico	4 (1,3)
LCR	2 (0,7)
Días*, mediana (RIC) (n=116)	21 (13-33)
Resultado XPERT-MTB/RIF®	
Positivo	42 (13,7)
Negativo	179 (58,5)
Error en el procesamiento	85 (27,8)

\*Días entre la toma de muestras y facilitación del resultado al paciente. LCR: líquido cefalorraquídeo. RIC: recorrido intercuartilico.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se evaluaron 306 pacientes mayores de 13 años a los que se les había solicitado una prueba Xpert MTB/RIF desde el HGG. La mayoría de las muestras eran de esputo (69,6%). En la tabla 1 se recogen las principales características de los pacientes.

En 85 (27%, IC 95%: 22,8-32,8%) de 306 muestras procesadas hubo un error en el procesamiento de la prueba (pérdidas de muestras, pérdidas de los documentos de resultados, cortes de electricidad, faltas de reactivos...). De las 221 muestras con resultados, 42 fueron positivas (19%, IC 95%: 14,2-24,9%). La mediana de tiempo entre la obtención de la muestra y la recepción del resultado fue de 21 días, en los 116 casos en los que se dispuso de este dato (Tabla 1).

La muestra con mayor proporción de positivos fueron las adenopatías 8/9 (88,9%), en cambio los esputos lo fueron en un 23/146 (15,8%) (Tabla 2). Cuando se comparó el porcentaje de resultados positivos según el tipo de muestra, teniendo como referencia el esputo, destacaba un OR 10,69 de tener un resultado positivo en las adenopatías respecto al esputo ( $p=0,001$ ). El OR de resultado positivos en aspirado gástrico y pus fue de 10,69 y 4,01 pero sin significación estadística (Tabla 2). De las 221 muestras, sólo una muestra de esputo fue resistente a rifampicina (0,45%).

Tabla 2	Resultados del XPERT-MTB/RIF®			
	Positivo [n/N (%)]	Negativo [n/N (%)]	OR (IC del 95%)	Valor P
Espudo	23/146 (15,8)	123/146 (84,2)	Ref	-
Líquido pleural	3/29 (10,3)	26/29 (11,8)	0,67 (0,17-2,20)	0,458
Líquido ascítico	3/25 (12,0)	22/25 (88,0)	0,79 (0,20-2,63)	0,630
Adenopatías	8/9 (88,9)	1/9 (11,1)	42,78 (5,10-358)	0,001
Pus	3/7 (42,9)	4/7 (57,1)	4,01 (0,84-19,12)	0,081
Aspirado gástrico	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	10,69 (0,93-1,22)	0,057
LCR	0/2 (0,0)	2/2 (100)	-	-

LCR: líquido cefalorraquídeo, OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza del 95%.

## DISCUSIÓN

Según nuestros datos, el Xpert-MTB/RIF® permite llegar al diagnóstico en cerca del 20% de las muestras procesadas. Previamente se utilizaba la MF en el HGG y se diagnosticaban en torno al 8,8% de las muestras [9], por lo que sería una ventaja utilizar el Xpert-MTB/RIF®. Esto es especialmente relevante en las adenopatías (88,9% de resultados positivos), como refieren otros estudios [3] [11], siendo menor en otras muestras como pus (42,9%), líquido ascítico (12%) o líquido pleural (10,3%) y llamativamente menor en esputo (15,8%), probablemente debido a que se envían muestras respiratorias solo cuando existe sospecha de tuberculosis extrapulmonar y no se tiene otra muestra.

El impacto de una prueba diagnóstica no sólo depende de la sensibilidad y especificidad de ésta, sino de otras variables como la correcta obtención y procesamiento de las muestras, el envío en tiempo y forma y la accesibilidad a la misma. En el caso de zonas remotas como el HGG, la accesibilidad a dicha prueba es escasa por la dificultad de acceso terrestre, lo que lleva a demoras en el transporte de la muestra tanto hacia el hospital de referencia como de remisión de los resultados. A esa dificultad hay que añadir las propias asociadas a centros de países de baja renta que incluyen la falta puntual de kits, los cortes de electricidad...[12].

En nuestra serie hay un marcado retraso en los resultados (21 días de mediana) y un elevado error en el procesamiento (en casi un 28% de las muestras no se pudieron obtener resultados), en comparación con estudios previos (con un error en torno al 15%) [12]. Esto se podría explicar porque en el caso del HGG además de las dificultades por falta de medios, habría que sumarle el transporte a un centro de referencia con más posibilidades de pérdidas tanto de las muestras como de los resultados.

La OMS, para la implementación del Xpert MTB/RIF, señala que es necesario desarrollar sistemas para comunicar los resultados el mismo día en que se obtengan [13]. En nuestro caso, eso no se ha logrado durante los 3 primeros años de implementación de la técnica.

Las limitaciones fundamentales del estudio recaen sobre la dificultad de obtener datos de los registros no digitalizados de hospitales de países de baja renta. Sin embargo, este estudio es singular dado que pone de manifiesto lo que sucede en la vida real: la disponibilidad teórica de una prueba sensible y específica como Xpert-MTB/RIF® resulta de escasa utilidad clínica cuando los circuitos precisos para su empleo no funcionan adecuadamente.

Por ello podemos concluir que el Xpert-MTB/RIF® mejora el rendimiento diagnóstico de la tuberculosis, si bien la efectividad clínica se ve reducida por circunstancias relacionadas con el manejo de muestras y resultados. Por tanto, para aprovechar todo el potencial diagnóstico de esta técnica, es preciso adaptar todos los procesos que requiere y eso incluye la correcta toma y envío de muestras y la rápida y eficiente comunicación de los resultados.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todo el personal del Hospital Rural General de Gambo por su entrega con los pacientes.

## FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2021.
- 2 World Health Organization (WHO). Automated real-time nucleic

- acid Amplification Technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB / RIF System Policy Statement. 2013.
- 3 Tadesse M, Abebe G, Bekele A, Bezabih M, Yilma D, Apers L, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a diagnostic evaluation study. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1000–5. doi:10.1016/j.cmi.2018.12.018.
  - 4 Federal Ministry of Health Ethiopia. Federal Ministry of Health (FMOH). Tuberculosis, Leprosy and TB/HIV Prevention and Control Programme Manual. 6th ed. Addis Ababa: MOH. 2017.
  - 5 Tadesse M, Aragaw D, Dimah B, Efa F, Abebe G. Xpert MTB/RIF for rapid detection of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* from pulmonary tuberculosis patients in Southwest Ethiopia. *Int J Mycobacteriology* 2016;5:S48–9. doi:10.1016/j.ijmyco.2016.09.002.
  - 6 Li S, Liu B, Peng M, Chen M, Yin W, Tang H, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0180725. doi:10.1371/journal.pone.0180725.
  - 7 Schumacher SG, Thangakunam B, Denkinger CM, Oliver AA, Shakti KB, Qin ZZ, et al. Impact of point-of-care implementation of XpertW MTB/RIF: Product vs. Process innovation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:1084–90. doi:10.5588/ijtld.15.0120.
  - 8 Ramos JM, Comeche B, Tesfamariam A, Reyes F, Tiziano G, Balcha S, et al. Sex differences and hiv status of tuberculosis in adults at a rural hospital in Southern Ethiopia: An 18-year retrospective cross-sectional study. *Afr Health Sci* 2020;20:605–14. doi:10.4314/ahs.v20i2.8.
  - 9 Perez-Tanoira R, Ramos JM, Prieto-Pérez L, Cuadros J, Górgolas M. Performance of light-emitting diode-based fluorescence microscopy to diagnose tuberculosis in a rural hospital of ethiopia. *Int J Mycobacteriology* 2017;6:210–1. doi:10.4103/ijmy.ijmy\_43\_17.
  - 10 Cepheid. GeneXpert Dx System Xpert MTB/RIF assay manual: Operator Manual Software Version-4. Cepheid: 2011. n.d. [https://www.cephheid.com/en\\_US/tests/Critical-Infectious-Diseases/Xpert-MTB-RIF](https://www.cephheid.com/en_US/tests/Critical-Infectious-Diseases/Xpert-MTB-RIF) (accessed December 7, 2021).
  - 11 Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2014;44:435–46. doi:10.1183/09031936.00007814.
  - 12 Agizew T, Boyd R, Ndwapi N, Auld A, Basotli J, Nyirenda S, et al. Peripheral clinic versus centralized laboratory-based Xpert MTB/RIF performance: Experience gained from a pragmatic, stepped-wedge trial in Botswana. *PLoS One* 2017;12:e0183237. doi:10.1371/journal.pone.0183237.
  - 13 Geneva: World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational "how-to": practical considerations. Xpert MTB/RIF Implement Man Tech Oper 'How-To'; Pract Considerations 2014:42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473699> (accessed December 7, 2021).