

Contribución del uso de XPERT MTB/RIF y su costo-efectividad en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y la resistencia a rifampicina: una comparación con métodos diagnósticos no moleculares

Claudia Cadavid¹, Teresa Realpe^{1,2}, Gloria I Mejía¹, Elsa Zapata¹, Mauricio Hernández^{1,2}, Jaime Robledo^{1,2,*}

Resumen

Introducción: La tuberculosis es un problema de salud pública; su control requiere diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. Xpert MTB/RIF® es una tecnología diagnóstica basada en PCR en tiempo real, detecta el Complejo *Mycobacterium tuberculosis* y la susceptibilidad a rifampicina.

Objetivo: Determinar la contribución del Xpert MTB/RIF y su costo-efectividad en la detección de tuberculosis y la resistencia a rifampicina en muestras respiratorias al compararlo con métodos de diagnóstico no moleculares

Materiales y Métodos: Se analizaron 1.574 muestras de pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar que fueron procesadas para microscopía con coloración fluorescente de auramina-rodamina, Xpert MTB/RIF y cultivo en BACTEC MGIT 960. Los resultados obtenidos se compararon entre los métodos no moleculares y los moleculares para la detección de *M. tuberculosis* y susceptibilidad a rifampicina y se realizó un análisis comparativo de costos y costo efectividad.

Resultados: 19,2% de las muestras fueron positivas por alguna de las técnicas usadas. Xpert MTB/RIF detectó *M. tuberculosis* en 90,4% del total de muestras positivas con un índice Kappa de 0,77 (IC_{95%}: 0,74-0,82) comparado con el cultivo. La resistencia a rifampicina por Xpert fue 8,1%, sensibilidad 94,1% (IC_{95%}: 73,0-99,0%), especificidad 98,4% (IC_{95%}: 95,5-99,5%) y Kappa de 0,88 (IC_{95%}: 0,76-1,00). La razón incremental de costo efectividad (RICE) fue menor en Xpert MTB/RIF comparada con el cultivo.

Conclusión: Xpert MTB/RIF es una prueba eficiente y costo efectiva en la detección de casos de *M. tuberculosis* en muestras pulmonares comparado con los métodos de diagnóstico basados en cultivo, sin embargo y a diferencia del Xpert MTB/RIF, estos pueden aportar en el diagnóstico con el aislamiento de especies de micobacterias no tuberculosas y la susceptibilidad a isoniazida y otros medicamentos.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, Diagnóstico, Análisis Costo-Beneficio, Xpert MTB/RIF, cultivo para micobacterias, tuberculosis pulmonar.

Contribution of the use of xpert MTB/RIF and its cost-effectiveness in the diagnosis of pulmonary tuberculosis and resistance to rifampicin: a comparison with non molecular diagnostic methods

Abstract

Introduction: Tuberculosis is a public health problem its control requires early diagnosis and timely treatment. Xpert MTB/RIF is a real-time PCR based diagnostic technology, detects the *Mycobacterium tuberculosis* complex and rifampicin resistance.

Objective: To determine the contribution of Xpert MTB/RIF and its cost-effectiveness in the detection of potential positive cases for tuberculosis and resistance to rifampicin in respiratory samples comparatively with diagnostic non molecular methods

Materials and Methods: From 2013 to 2015, 1.574 clinical samples of patients with suspected pulmonary tuberculosis were evaluated by smear microscopy using auramina-rodamina stain, Xpert and culture in liquid medium BACTEC MGIT 960®.

Results: 19,2% of the samples were positive for any of the methods used, Xpert detected *M. tuberculosis* in 90,4% of the positive samples and the concordance between Xpert and cultures had a Kappa index of 0,71 (IC_{95%}: 0,62-0,72). Xpert identified resistance to rifampicin in 8,1% of the clinical samples studied with a sensitivity 94,1% (IC_{95%}: 73,0-99,0%), specificity 98,4% (IC_{95%}: 95,5-99,5%) and Kappa index 0,88 (IC_{95%}: 0,76-1,00). Xpert had an incremental cost effectiveness ratio lower than culture (RICE).

Conclusion: Xpert MTB/Rif is efficient diagnostic technique and comparable with culture in cost effectiveness for pulmonary tuberculosis diagnosis. However, culture based methods, in contrast to Xpert, may allow the isolation and identification of non tuberculosis mycobacterial species and the possibility to perform susceptibility for other antituberculous drugs.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Diagnosis, Cost-Benefit Analysis, Xpert MTB/RIF, culture for mycobacteria, Pulmonary tuberculosis.

1 Unidad de Bacteriología y Micobacterias, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia

2 Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: jrobledo@cib.org.co

Carrera 72A No 78B-141. Corporación para Investigaciones Biológicas Medellín, Colombia. Teléfono: (57) (4) 6051808, extensión 229.

Recibido: 05/04/2021; Aceptado: 31/07/2021

Cómo citar este artículo: C. Cadavid, et al. Contribución del uso de XPERT MTB/RIF y su costo-efectividad en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y la resistencia a rifampicina: una comparación con métodos diagnósticos no moleculares. Infectio 2022; 26(2): 121-127

Introducción

La tuberculosis es un problema importante de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2018 estimó 10,0 millones de casos de TB y 1,5 millones de muertes por esta causa. Además, estimó 558.000 casos nuevos de TB resistente a rifampicina (RIF), de los cuales el 82% fueron TB multi fármaco-resistentes (MDR-TB)¹.

La observación microscópica de los bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en muestras clínicas es el método de diagnóstico más ampliamente usado por su simplicidad, rapidez y bajo costo. Sin embargo, no proporciona información sobre la viabilidad, identificación de especie del agente infeccioso, resistencia a medicamentos y se requiere un alto número de bacilos para obtener un resultado positivo^{2,3}.

El cultivo sigue siendo el método diagnóstico de referencia, aunque el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* puede tardar entre 8 a 24 días de acuerdo con el medio de cultivo empleado y debe ser observado hasta por ocho semanas antes de ser reportado negativo. En los sistemas de cultivo líquido, se reduce el tiempo del resultado entre una o dos semanas con respecto a los medios sólidos⁴. A partir de este se puede realizar la identificación o la tamización para detección de la resistencia a isoniazida y rifampicina disminuyendo los tiempos de reporte por el laboratorio⁵⁻⁷.

La introducción reciente de diferentes técnicas de biología molecular, ha contribuido a disminuir los tiempos de reporte estableciendo diagnósticos más oportunos; algunas de ellas permiten la detección simultánea del complejo MTB y su resistencia a algunos medicamentos⁸⁻¹¹. En el 2010, la OMS avaló el uso de Xpert MTB/RIF (Xpert), especialmente en entornos con altas tasas de TB asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y de TB-MDR, posteriormente en 2013, amplió el aval de su uso en pacientes con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar^{12,13}. Esta técnica permite detectar simultáneamente el complejo MTB y las mutaciones más comunes asociadas a resistencia a RIF, mediante amplificación genómica por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en dos horas¹³.

El Xpert MTB/Rif ha demostrado tener un mejor rendimiento para el diagnóstico de TB comparado con la baciloscopia de esputo en pacientes con cultivo positivo, con sensibilidad que se acerca a la del cultivo y una alta especificidad^{14,15}. No obstante, la sensibilidad es más alta en muestras de esputo positivas por microscopía que en las que son paucibacilares y sus valores predictivos están estrechamente relacionados con la prevalencia de la enfermedad^{15,16}.

Las ventajas del uso del Xpert MTB/RIF han resultado en la adopción masiva de esta tecnología en algunos países como reemplazo de la microscopía¹⁷. Una nueva versión de esta técnica el Xpert MTB/RIF Ultra, fue recientemente avalada por la OMS como reemplazo del anterior con importantes mejoras en la sensibilidad, pero con una menor especificidad¹⁸.

Desde el año 2000, la OMS desarrolló una guía para los análisis de costo-efectividad (ACE)¹⁹, útil para determinar los costos de implementación de nuevas tecnologías diagnósticas en tuberculosis²⁰. Debido al elevado costo económico inicial de las nuevas tecnologías y a su efectividad para la detección del complejo MTB comparadas con las técnicas convencionales, su aplicación sistemática en pacientes con elevada sospecha de TB y TB resistente podría disminuir finalmente el costo económico de la atención²¹.

Actualmente en Colombia se usa Xpert MTB/RIF como prueba molecular en el diagnóstico de TB y más recientemente el Xpert MTB/RIF ultra. Su uso esta recomendado por el programa nacional de control de tuberculosis en sus nuevas guías según la resolución 0000227 del 2020 del Ministerio de Salud². De acuerdo con lo anterior y teniendo en cuenta la recomendación para el uso de esta prueba en el país, este estudio tuvo como objetivo determinar la contribución del uso de Xpert MTB/RIF y su costo-efectividad en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y la resistencia a rifampicina, bajo la perspectiva institucional de un laboratorio diagnóstico, y comparada con los métodos convencionales de diagnóstico de la enfermedad.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de corte trasversal para determinar la contribución de la prueba Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y la resistencia a rifampicina y la evaluación de su costo-efectividad comparada con métodos diagnóstico convencionales (cultivos y baciloscopias), en muestras procesadas en el laboratorio de bacteriología y micobacterias de la *Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB)* en Medellín, Colombia, de agosto de 2013 a diciembre de 2015.

Población de estudio

La población de estudio fueron las muestras clínicas de origen respiratorio de pacientes niños o adultos, remitidas para diagnóstico, al laboratorio especializado de la Unidad de Bacteriología y Micobacterias de la Corporación para Investigaciones Biológicas. las muestras se procesaron simultáneamente para baciloscopia por auramina-rodamina, cultivo líquido BACTEC MGIT 960® y Xpert MTB/RIF®, durante el periodo de tiempo definido para el estudio. Se definió un resultado microbiológico positivo como el estándar diagnóstico cuando la baciloscopia y/o el cultivo y/o la prueba molecular fueron positivos.

Procesamiento de muestras

Las muestras se descontaminaron utilizando el método estándar N-acetil-L-cisteína e hidróxido de sodio (NaCis/NaOH) y se concentraron por centrifugación a 4.500r.p.m. en refrigeración a 4°C²². Del sedimento obtenido se realizó baciloscopia que se coloreó con tinción fluorescente de auramina-rodamina (AR). El tubo MGIT se inoculó con 500 mL de muestra y 800 mL de PANTA (polimixina B, anfotericina B,

ácido nalidíxico, trimetoprim y azlocilina) + OADC BD® y se incubó por 56 días en el equipo BACTEC MGIT 960, según las instrucciones del fabricante (BD Diagnostics, Sparks, MD, USA). A las muestras detectadas como positivas se les realizó subcultivo en MB7H11 (agar de capa delgada), para diferenciar el complejo MTB y las micobacterias no tuberculosas (NTM) y tamizaje para la detección de resistencia a isoniazida (INH) y rifampicina (RIF) de acuerdo a procedimientos descritos^{6,7}. Los cultivos positivos se confirmaron como bacilos ácido alcohol resistente y la identificación de la especie se realizó utilizando métodos fenotípicos recomendados²².

Las muestras clínicas pulmonares se procesaron para Xpert® MTB/RIF de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA). En breve: Las muestras se inactivaron adicionando 2 mL de la muestra y 4 mL de reactivo de muestra, se agitó manualmente dos veces durante un período de incubación de 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, 2 mL de la mezcla se transfirieron al cartucho Xpert, el cual se cargó en el equipo para la extracción, amplificación y detección de ácidos nucleicos.

Análisis Estadístico

Los datos se consignaron en una base de datos en Microsoft Excel® 2010 y los cálculos se realizaron usando el software SPSS versión 21.0® y Epidat 3.1 (Xunta de Galicia). Se determinó la concordancia observada de los resultados de Xpert MTB/RIF y los resultados obtenidos por la baciloscopia y cultivo MGIT, calculando el índice Kappa de Cohen con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. Para la resistencia a RIF, se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos teniendo como referencia el resultado de la sensibilidad a rifampicina en la tamización en agar capa delgada a partir del cultivo MGIT.

Análisis de costos

Los costos de las pruebas diagnósticas fueron medidos teniendo en cuenta la metodología definida por Coyle y Drummond 2001²³ y los lineamientos del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Manual Metodológico para la elaboración de evaluaciones económicas en salud Bogotá DC IETS 2.014²⁴.

Los costos fueron clasificados entre directos e indirectos. Para definir los costos directos se listaron insumos, equipos necesarios para realizar cada prueba y gastos de personal. Para los costos indirectos, se tuvieron en cuenta estimaciones en el uso del espacio y secciones de laboratorio en cada prueba. Con la perspectiva del prestador, es decir el laboratorio que realiza la prueba y con un horizonte temporal de un periodo máximo de cincuenta y seis días que equivale al mayor tiempo utilizado por las tecnologías en evaluación, en este caso el tiempo de incubación en el cultivo de MGIT; debido a que el horizonte temporal es menor a un año, no se aplicó tasa descuento, y se realizó indexación para el año 2018, ya que los costos fueron captados en el año 2016.

Análisis de efectividad

Para la evaluación de la efectividad de las pruebas y el análisis de costo-efectividad, la medida de efectividad fueron los casos diagnosticados correctamente, es decir, el desempeño operativo que tuvo cada prueba para diagnosticar un caso de TB como verdadero positivo o falso positivo de acuerdo con el estándar, que fue definido como el resultado microbiológico positivo para MTB (BK positivo y/o positivo por cultivo y/o positivo por Xpert).

Análisis de costo-efectividad

Para el análisis de costo-efectividad se calcularon tanto el costo por prueba procesada como la capacidad que tiene cada prueba para identificar un caso verdadero positivo de TB, utilizando como estándar el resultado microbiológico positivo para MTB.

Se calcularon la razón de costo efectividad (RCE) y la razón de costo-efectividad incremental (RICE). La RCE es el cociente entre el costo de una alternativa y su efectividad, utilizado para evaluar alternativas independientes. La RICE, considerada una medida más exacta para evaluar alternativas diagnósticas consideradas mutuamente excluyentes, y proporciona información relacionada a los costos y las efectividades adicionales que tiene una prueba evaluada sobre otra (comparador).

Aspectos bioéticos del estudio:

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional y se considera sin riesgo según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, por ser retrospectivo basado en la obtención de datos de una fuente secundaria.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron en total 1.574 muestras clínicas, el lavado broncoalveolar representó el 76% (n= 1.198) de las muestras, esputo el 15% (n= 231) y lavado

Tabla 1. Distribución de los resultados del cultivo de acuerdo con las diferentes muestras clínicas

Tipo de Muestra (N° total de muestras)	N° de muestras Resultado por cultivo positivo	
	Positivo para MTB (%) n= 237	Positivo para MNT (%)n= 9
Muestras (1.574)		
Lavado broncoalveolar (LBA) (1.198)	152 (64,1%)	4 (44,4%)
Esputo (231)	63 (26,6%)	5 (55,6%)
Lavado bronquial (LB) (67)	7 (3%)	
Biopsia (31)	6 (2,5%)	
Aspirado traqueal (23)	8 (3,4%)	
Jugo gástrico (19)	1 (0,42%)	
Secreción (5)	0	
TOTAL	237	9

MTB: *M. tuberculosis*

MNT: Micobacteria No Tuberculosa

bronquial el 4% (n= 67). El aspirado traqueal, la biopsia pulmonar, el jugo gástrico y la secreción pulmonar representaron el 5% (n= 78). Ver distribución en Tabla 1.

La baciloscopia fue positiva en el 9,9% (n= 156) de las muestras, el 39,1% (n= 9) de los aspirados traqueales y el 25,9% (n= 60) de los esputos. En cultivo MGIT, 237 muestras (15,1%) fueron positivas para MTB y 9 muestras (0,61%) positivas para micobacterias no tuberculosas.

En la Tabla 2, se presenta las pruebas diagnósticas realizadas y su positividad individual y al combinarse con otras pruebas. Al realizar el Xpert MTB/RIF en conjunto con la baciloscopia aumentó la positividad a 17,5%, al adicionar el Xpert al cultivo el incremento en la positividad fue 3,9% y la positividad combinada de las tres técnicas diagnósticas la incrementó a 19,2% en la población de estudio.

Del total de muestras positivas el Xpert detectó el 90,4% (273/302), el cultivo MGIT el 78,5% (237/302) y la baciloscopia el 51,7% (156/302). Adicionalmente, de las 1.574 muestras evaluadas, el 1,7% (26 muestras) fueron negativas por Xpert y positivas por cultivo MGIT y 3,9% (61 muestras) fueron positivas por Xpert y negativas por cultivo MGIT para MTB. En la Tabla 3, se observa la concordancia de positividad de los tres métodos utilizados.

Se detectó resistencia a RIF en el 8,1% (22/273) de muestras positivas por Xpert, de estas por tamizaje en agar capa delgada a partir del cultivo MGIT se detectó resistencia en 16 aislamientos; de las 6 muestras discordantes, dos fueron sensibles a RIF, una sensible a RIF resistente a INH y tres fueron negativas para MTB por cultivo MGIT.

Al comparar el desempeño del Xpert MTB/RIF con el tamizaje en agar capa delgada para detección de resistencia a rifampicina, el Xpert tuvo sensibilidad de 94,1% (IC_{95%}: 73,0–99,0%), especificidad de 98,4% (IC_{95%}: 95,5–99,5%), VPP de 84,2% (IC_{95%}: 62,4–94,5%) y VPN de 99,5% (IC_{95%}: 97,1–99,9%). Se presentaron dos aislamientos con resistencia "Indeterminada" por Xpert, de los cuales uno fue negativo por cultivo y el otro fue sensible a rifampicina en la tamización en capa delgada. De las 1.301 muestras negativas por Xpert, el 2,0% (26 muestras) fueron positivas para MTB por cultivo MGIT, de estas, dos presentaron mono resistencia a INH.

En las 211 muestras que fueron positivas para MTB simultáneamente por Xpert MTB/RIF y cultivo MGIT, a partir del cultivo se observó mono resistencia a INH en 9 aislamientos (4,3%), uno de estos aislamientos mono resistentes a INH fue resistente a RIF por Xpert; todos los aislamientos con mono resistencia a INH detectada por el tamizaje a partir del cultivo, fueron confirmados por pruebas de susceptibilidad fenotípicas. La concordancia en la detección de resistencia a RIF entre el agar capa delgada y el Xpert presentó un índice Kappa de 0,88 (IC_{95%}: 0,76–1,00). En la Figura 1, se presenta el comportamiento de las muestras del presente estudio con las técnicas estudiadas.

Tabla 2. Positividad para tuberculosis de acuerdo con el método diagnóstico empleado

Método diagnóstico	Nº de casos positivos para MTB	Prevalencia de positivos para MTB
Baciloscopia	156	9,9%
Cultivo	237	15,1%
Xpert	273	17,3%
Baciloscopia y/o Cultivo	257	16,3%
Baciloscopia y/o Xpert	276	17,5%
Cultivo y/o Xpert	299	19,0%
Baciloscopia y/o Cultivo y/o Xpert	302	19,2%

Tabla 3. Concordancia entre Baciloscopia, cultivo MGIT y Xpert para la detección de MTB.

Pruebas	Índice de Kappa (IC 95%)
Baciloscopia vs Cultivo	0,63 (0,576–0,689)
Baciloscopia vs Xpert	0,67 (0,619–0,725)
Xpert vs Cultivo	0,78 (0,735–0,819)

Análisis de costos

Procesar una muestra por cada uno de los tres métodos diagnósticos utilizados tiene un costo que va desde \$8.675 (\$2,30 dolares) para la baciloscopia hasta \$86.282 (\$23,07 dolares) para el Xpert. La Tabla 4, discrimina los costos por prueba, y el estimado invertido para evaluar las 1.574 muestras de pacientes con sospecha de tener TB pulmonar.

En los resultados del análisis de costo efectividad en muestras clínicas, el Xpert fue una prueba más económica y efectiva con una RICE de \$1.017.945 frente a la del cultivo que fue \$ 1.039.383 (Tabla 5).

Discusión

La TB sigue siendo un importante problema para la salud pública mundial, a pesar de los esfuerzos para controlarla¹. Los métodos convencionales para la detección de MTB en muestras clínicas tienen limitaciones. La coloración (baciloscopia) es inespecífica, con sensibilidad moderada, no diferencia bacilos viables y el cultivo requiere mayor cantidad de tiempo para proporcionar resultados, más experiencia técnica del personal e instalaciones de laboratorio adecuadas^{2,3}. Los métodos moleculares avalados por la OMS, como el Xpert, son alternativas que proporcionan un diagnóstico más rápido con sensibilidad adecuada y alta especificidad^{12,13}.

En este estudio la comparación del Xpert con la baciloscopia, aumento la positividad de 9,9% a 17,3%, lo que proporcionó un diagnóstico más temprano en los pacientes paucibacilares, en quienes la confirmación microbiológica del paciente no fuera posible hasta que el resultado del cultivo esté disponible. El diagnóstico temprano en pacientes paucibacilares con Xpert contribuye al inicio temprano del tratamiento, disminuyendo la carga bacilar y por tanto corta temprana-

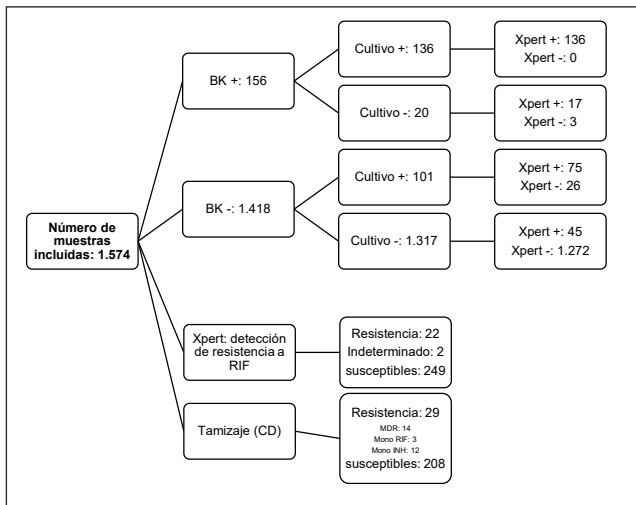


Figura 1. Comportamiento de la baciloscopia, cultivo MGIT y Xpert en la detección de MTB y resistencia a RIF e INH en 1574 muestras respiratorias

mente la cadena de transmisión, lo cual a su vez contribuye a la disminución en el número de casos, la disminución en la morbilidad y mortalidad y de los costos de atención al sistema de salud²⁵.

El Xpert MTB/RIF tuvo 26 resultados negativos que fueron positivos por cultivo MGIT. Estas diferencias pueden ser explicadas por la presencia de inhibidores de PCR, una menor sensibilidad comparado con el cultivo, o eventuales diferencias de calidad de la muestra procesada por cada uno de los métodos²⁶⁻³⁰. Es necesario tener en cuenta que el límite de detección del Xpert MTB/Rif es 131 ufc/mL comparado con el cultivo MGIT que es de 10–100 bacilos/mL, por lo tanto, un resultado negativo del Xpert no excluye el diagnóstico de TB, en estos casos se recomienda interpretar los resultados en conjunto con los criterios clínicos y epidemiológicos de los pacientes para definir el diagnóstico y soporta la necesidad de realizar cultivos en todas las muestras microscopía negativa^{31,32}. La nueva versión del Xpert, el Xpert ultra MTB/RIF fue diseñada para amplificar dos blancos multicopia diferentes, IS6110 y IS1081 de *M. tuberculosis*, lo cual incrementa su sensibilidad hasta hacerla cercana a la del cultivo (15 UFC/ml). Este desempeño disminuirá el número de resultados discrepantes entre el cultivo y el Xpert ultra soportando el uso de última tecnología como método inicial de diagnóstico³³. Se identificaron 62 muestras con resultado negativo por cultivo MGIT, que fueron positivas por Xpert, 23 de ellas con resultado “Muy bajo”, 26 “Bajo”, 11 “Medio” y 2 “Alto”. En este estudio no se tuvo información acerca de si las muestras

recibidas fueron de pacientes previamente tratados, por lo que no se pudo evaluar la contribución a la positividad del Xpert de ADN micobacteriano no viable y no cultivable²⁹. Un estudio realizado en pacientes previamente tratados demostró que reclasificando los pacientes con bajos niveles semicuantitativos como negativos aumenta la especificidad, pero disminuye la sensibilidad³¹.

El Xpert MTB/Rif detectó 8,1% de resistencia a rifampicina, con sensibilidad y especificidad de 94,1% y 98,4% respectivamente, comparado con las pruebas de susceptibilidad basadas en cultivo. Las diferencias en sensibilidad pueden ser explicadas por la posible presencia de mutaciones en el gen *rpoB* asociadas con resistencia a RIF de bajo nivel que no están incluidas en las detectables por la prueba molecular pero que sí son detectables como resistentes por pruebas de susceptibilidad fenotípicas³⁴. También es necesario considerar que las pruebas fenotípicas no siempre detectan el 100% de las resistencias a rifampicina, ya que se ha demostrado mutaciones en el locus *rpoB* con pruebas fenotípicas que muestran sensibilidad a rifampicina^{35,36}.

Una de las limitaciones del Xpert es la no detección de la sensibilidad a isoniacida, en este estudio se observó que de las 237 muestras positivas para MTB por cultivo MGIT y tamizaje en agar CD, el 5,1% presentó monoresistencia a INH, más alto a lo reportado por Torres *et al.*, 2,2% y más bajo que lo observado por Vadwai *et al.*, que fue 8,7%^{37,38}. De acuerdo con los datos de un metaanálisis realizado en estudios de pacientes sin tratamiento previo, el tratamiento con el régimen estándar recomendado en pacientes en los que no se detectó una resistencia inicial a INH, hubo 11% de fallas en el tratamiento, 10% de recaídas y 8% de ellos desarrollaron multiresistencia³⁹.

La prueba Xpert MTB/RIF en un escenario de endemidad mediana para TB como Colombia, tiene costos de implementación que pueden ser altos a pesar de los precios subsidiados del reactivo a los sistemas de atención pública y a las organizaciones sin ánimo de lucro que establece la compañía en un convenio con varias organizaciones (programa HBDC, Cepheid). Esto podría ser una barrera inicial en la implementación amplia del Xpert como reemplazo de la microscopía en el diagnóstico inicial de la enfermedad tal como lo recomienda la OMS^{40,41}.

En este estudio los costos asociados al Xpert se comparan favorablemente con los del cultivo para muestras pulmonares, con la ventaja de ofrecer un resultado más rápido. Esta tec-

Tabla 4. Costo unitario y total por prueba.

Métodos	Pruebas procesadas	Costo por prueba en pesos (en dólares)*	Costo total pruebas procesadas en pesos (en dólares)*
Baciloscopia	1.574	\$ 8.675 (\$2,30)	\$ 13.654.450 (\$3651,89)
Cultivo MGIT	1.574	\$ 64.144 (\$17,15)	\$ 100.962.656 (\$27002,58)
Xpert	1.574	\$ 86.282 (\$23,07)	\$ 135.807.868 (\$36321,97)

*precio del dólar en pesos aproximado en el último año

Fuente: Datos y elaboración propia de acuerdo con los costos desde una perspectiva institucional

Tabla 5. Análisis de costo efectividad para el diagnóstico de TB en muestras clínicas.

Pruebas	Costo total pruebas	Casos positivos detectados	Incremento del Costo	Incremento de Efectividad	RCE	RICE
Baciloscopia	\$13.654.450	153	-	-	\$89.245	-
Cultivo	\$100.962.656	237	\$87.308.206	84	\$426.002	\$1.039.383
Xpert MTB/RIF	\$135.807.868	273	\$122.153.418	120	\$497.464	\$1.017.945

RCE: razón de costo-efectividad;RICE: razón de costo efectividad incremental

nología diagnóstica ha demostrado ser costo-efectiva como método inicial de diagnóstico en países de carga baja y media para TB^{42,43}. No obstante lo anterior, un estudio en Sudáfrica, un país con alta prevalencia de tuberculosis que ha implementado Xpert como reemplazo de la microscopía, demostró que el uso de esta tecnología no mejoró el costo efectividad del diagnóstico de tuberculosis⁴⁴. Otro estudio, también en Sudáfrica, no demostró que el uso de Xpert mejora desenlaces como mortalidad a los 6 meses comparado con la baciloscopia⁴⁵.

Los resultados pueden tener limitaciones para su generalización puesto que la RCE fue calculada desde una perspectiva institucional de un laboratorio diagnóstico ubicado en una ciudad como Medellín que tiene tasas de incidencia de tuberculosis superior al promedio del país y puede variar con relación a costos de insumos y de otros costos directos de acuerdo con la institución. Igualmente al no disponer de información clínica de los pacientes no es posible explicar con razonable certeza las discordancias entre los resultados del Xpert MTB y el cultivo.

De acuerdo con los resultados de este estudio el Xpert MTB/RIF es tan costo efectivo y tan preciso como el cultivo, proporciona resultados rápidos en la identificación de MTB y su susceptibilidad a rifampicina, lo cual le otorga ventajas como método diagnóstico comparado con el cultivo. No obstante, tiene también limitaciones como se observó, con relación a que no identifica micobacterias no tuberculosas y no identifica la resistencia a isoniazida en los casos de TB. Los resultados del estudio también muestran que el mejor diagnóstico se realiza con la combinación de métodos convencionales basados en cultivo y baciloscopia combinados con el Xpert MTB.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con humanos o animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que los datos tuvieron un manejo ético y confidencial de la información según las normas constitucionales y legales sobre protección de datos personales.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no haber tenido conflictos de intereses de ningún tipo durante el desarrollo del presente estudio.

Financiación. Este trabajo tuvo el apoyo de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) y la Universidad Pontificia Bolivariana.

Lugar donde se realizó la investigación. Laboratorio Diagnóstico Unidad de Bacteriología y Micobacterias, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia

Contribución de los autores. Claudia Cadavid: ejecución de la metodología, análisis e interpretación de datos. Claudia Cadavid y Jaime Robledo redacción del manuscrito. Teresa Realpe y Mauricio Hernández: Análisis e interpretación de datos. Gloria I Mejía y Elsa Zapata: ejecución de la metodología. Jaime Robledo: diseño y gestión del proyecto. Todos los autores participaron en la asesoría, revisión y aprobación del manuscrito.

Referencias

- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2019 [Internet]. Geneva : World Health Organization; 2018. ISBN 978-92-4-156564-6 Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/Main_text_21Sept2018_v1.1.pdf?ua=1
- Ministerio De Salud y Protección Social. Resolución 0000227 del 20 febrero 2020. "Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Control de Tuberculosis-PNPCT y se dictan otras disposiciones. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf
- World Health Organization (WHO). TB Diagnostics and Laboratory Services. Information Note [Internet]. World Health Organization; Disponible en : <http://www.who.int/tb/dots/lab.pdf>
- Chihota VN, Grant AD, Fielding K, Ndirongo B, van Zyl A, Muirhead D, et al. Liquid vs. solid culture for tuberculosis: performance and cost in a resource-constrained setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Aug 1;14(8):1024–31.
- Ardizzoni E, Mulders W, Kotrikadze T, Aspindzlashvili R, Goginashvili L, Pangtey H, et al. The thin-layer agar method for direct phenotypic detection of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 Dec 1;19(12):1547–52.
- Robledo J, Mejía GI, Paniagua L, Martín A, Guzmán A. Rapid detection of rifampicin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis by the direct thin-layer agar method. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2008 Dec;12(12):1482–4.
- Hernández Sarmiento JM, Martínez Negrete MA, Castrillón Velilla DM, Mejía Espinosa SA, Mejía Mesa GI, Zapata Fernández EM, et al. Agar de capa delgada: Una opción costo-efectiva para el diagnóstico rápido de tuberculosis multirresistente. *Rev Salud Pública.* 2014 Sep 1;16(1):101–13.
- Banerjee R, Allen J, Lin S-YG, Westenhause J, Desmond E, Schecter GF, et al. Rapid Drug Susceptibility Testing with a Molecular Beacon Assay Is Associated with Earlier Diagnosis and Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in California. *J Clin Microbiol.* 2010 Oct 1;48(10):3779–81.

9. Albert H, Bwanga F, Mukkada S, Nyesiga B, Ademun JP, Lukyamuzi G, et al. Rapid screening of MDR-TB using molecular Line Probe Assay is feasible in Uganda. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010 Dec;10(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-41>
10. Bwanga F, Hoffner S, Haile M, Jobola ML. Direct susceptibility testing for multi drug resistant tuberculosis: A meta-analysis. *BMC Infect Dis* 9, 67 (2009). DOI:<https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-67>
11. Garza-González E, González GM, Rentería A, Cruz-Pulido W, Rivera G, Bocanegra-García V. A pyrosequencing method for molecular monitoring of regions in the inhA, ahpC and rpoB genes of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Jun;16(6):607–12.
12. World Health Organization (WHO). Policy Statement: Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System [Internet]. Policy Statement: Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System. World Health Organization; 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26158191>
13. World Health Organization (WHO). 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 extra-pulmonary TB in adults and children. Policy update. [Internet]. 2013 disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112472>
14. Blakemore R, Nabeta P, Davidow AL, Vadwai V, Tahirli R, Munsamy V, et al. A Multisite Assessment of the Quantitative Capabilities of the Xpert MTB/RIF Assay. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov;184(9):1076–84.
15. Maynard-Smith L, Larke N, Peters JA, Lawn SD. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec 31;14:709. DOI:<https://doi.org/10.1186/s12879-014-0709-7>
16. Çelik C, Gözel MG, Bakici MZ, Berk S, Özşahin SL, Gülütrk E. Applicability of Xpert MTB/RIF assay for routine diagnosis of tuberculosis: a four-year single-center experience. *Turk J Med Sci*. 2015;45:1329–34.
17. New diagnostic test changes tuberculosis landscape. *Bull World Health Organ*. 2013;91(3):163–164. doi:10.2471/BLT.13.02031
18. World Health Organization (WHO). WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization, 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf;sequence=1>
19. Murray CJ, Evans DB, Acharya A, Baltussen RM. Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis. *Health Econ*. 2000 Apr;9(3):235–5.
20. Parsons LM, Somoskövi Á, Gutierrez C, Lee E, Paramasivan CN, Abimiku A 'le, et al. Laboratory Diagnosis of Tuberculosis in Resource-Poor Countries: Challenges and Opportunities. *Clin Microbiol Rev*. 2011 Apr;24(2):314–50.
21. Meijer NA, Cohen T, Lin H-H, Murray M, Salomon JA. Population Health Impact and Cost-Effectiveness of Tuberculosis Diagnosis with Xpert MTB/RIF: A Dynamic Simulation and Economic Evaluation. Rosen S, editor. *PLoS Med*. 2012 Nov 20;9(11):e1001347. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001347
22. Kent PT, Kubica GP, Centers for Disease Control (U.S.). Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. Atlanta, Ga.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control; 1985.
23. Coyle D, Drummond MF. Analyzing differences in the costs of treatment across centers within economic evaluations. *Int J Technol Assess Health Care*. 2001;17(2):155–63.
24. Mejía A, Castro HE, Moreno M. MANUAL METODOLÓGICO. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en Salud [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20evaluación%20económica%20web%2030%20sep.pdf>.
25. León P, Pria MC, Perdomo I, Ramis R. Aproximación teórica a las desigualdades sociales en la tuberculosis como problema de salud. *Rev Cuba Salud Pública*. 2015 Sep;41(3):532–46.
26. Vadwai V, Boehme C, Nabeta P, Shetty A, Alland D, Rodrigues C. Xpert MTB/RIF: a New Pillar in Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis? *J Clin Microbiol*. 2011 Jul;49(7):2540–5.
27. Muñoz L, Moure R, Porta N, Gonzalez L, Guerra R, Alcaide F, et al. GeneXpert for smear negative pulmonary tuberculosis: does it play a role in low-burden countries? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 75(3):325–326.
28. Atehortúa SL, Rendón J, Cárdenas SV, Arango C, Cornejo JW. Xpert MTB/RIF® como herramienta diagnóstica en una cohorte de niños menores de 15 años con sospecha clínica de tuberculosis pulmonar en un hospital de alta complejidad de Medellín. *Infectio*. 2016;21(1):25–31.
29. Theron G, Venter R, Calligaro G, et al. Xpert MTB/RIF results in patients with previous tuberculosis: can we distinguish true from false positive results? *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 15;62(8):995–1001..
30. Lawn SD, Brooks SV, Kranzer K, Nicol MP, Whitelaw A, Vogt M, et al. Screening for HIV-Associated Tuberculosis and Rifampicin Resistance before Antiretroviral Therapy Using the Xpert MTB/RIF Assay: A Prospective Study. *PLOS Med*. 2011 Jul 26;8(7):e1001067. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001067
31. Theron G, Venter R, Smith L, Esmail A, Randall P, Sood V, Oelfese S, Calligaro G, Warren R, Dheda K. False-Positive Xpert MTB/RIF Results in Retested Patients with Previous Tuberculosis: Frequency, Profile, and Prospective Clinical Outcomes. *J Clin Microbiol*. 56:e01696-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01696-17>
32. Singh UB, Pandey P, Mehta G, Bhatnagar AK, Mohan A, Goyal V, et al. Genotypic, Phenotypic and Clinical Validation of GeneXpert in Extra-Pulmonary and Pulmonary Tuberculosis in India. *PLoS ONE*. 2016 Feb 19;11(2):e0149258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149258>
33. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *MBio* 2017;8(4):e00812–7. <https://doi.org/10.1128/mBio.00812-17>.
34. Ocheretina, O., Escuyer, V. E., Mabou, M. M., Royal-Mardi, G., Collins, S., Vilbrun, S. C., Pape, J. W., & Fitzgerald, D. W. (2014). Correlation between genotypic and phenotypic testing for resistance to rifampin in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Haiti: investigation of cases with discrepant susceptibility results. *PLoS one*, 9(3), e90569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090569>
35. Van Deun A, Barrere L, Bastian I, Fattorini L, Hoffmann H, Kam KM, Rigouts L, Rusch-Gerdes S, Wright S. 2009. *Mycobacterium tuberculosis* strains with highly discordant rifampicin susceptibility test results. *J. Clin. Microbiol*. 47:3501–3506. <http://dx.doi:10.1128/JCM.01209-09>
36. Campbell, P. J., Morlock, G. P., Sikes, R. D., Dalton, T. L., Metchock, B., Starks, A. M., Hooks, D. P., Cowan, L. S., Plikaytis, B. B., & Posey, J. E. (2011). Molecular detection of mutations associated with first- and second-line drug resistance compared with conventional drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(5), 2032–2041. <https://doi.org/10.1128/AAC.01550-10>
37. Torres JN, Paul LV, Rodwell TC, et al. Novel *katG* mutations causing isoniazid resistance in clinical *M. tuberculosis* isolates. *Emerging Microbes & Infections*. 2015;4(7):e42-. doi:10.1038/emi.2015.42.
38. Vadwai V, Boehme C, Nabeta P, Shetty A, Rodrigues C. Need to confirm isoniazid susceptibility in Xpert MTB/RIF rifampin susceptible cases. *Indian J Med Res*. 2012 Apr;135(4):560–1.
39. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Feb;17(2):223–234. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30407-8.
40. World Health Organization (WHO). Revision of Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Policy statement. Geneva, 2011. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112472>
41. World Health Organization (WHO). Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Policy update World Health Organization; 2020. disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
42. You JHS, Lui G, Kam KM, Lee NLS. Cost-effectiveness analysis of the Xpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of suspected tuberculosis in an intermediate burden area. *J Infect*. 2015 Apr;70(4):409–14.
43. Choi HW, Miele K, Dowdy D, Shah M. Cost-effectiveness of Xpert® MTB/RIF for diagnosing pulmonary tuberculosis in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2013 Oct;17(10):1328–35.
44. Vassall A, Siapka M, Foster N, Cunnamla L, Ramma L, Fielding K, McCarthy K, Churchyard G, Grant A, Sinanovic E. Cost-effectiveness of Xpert MTB/RIF for tuberculosis diagnosis in South Africa: a real-world cost analysis and economic evaluation. *Lancet Glob Health*. 2017 Jul;5(7):e710–e719. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30205-X.
45. Churchyard GJ, Stevens WS, Mamejta LD, McCarthy KM, Chihota V, Nicol MP, Erasmus LK, Ndjeka NO, Mvusi L, Vassall A, Sinanovic E, Cox HS, Dye C, Grant AD, Fielding KL. Xpert MTB/RIF versus sputum microscopy as the initial diagnostic test for tuberculosis: a cluster-randomised trial embedded in South African roll-out of Xpert MTB/RIF. *Lancet Glob Health*. 2015 Aug;3(8):e450–e457. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00100-X. PMID: 26187490.