

## Caracterización clínica y microbiológica de pacientes con trazas en Xpert MTB/RIF Ultra

DANIEL RAMOS S.\*, MARÍA LAURA OTTH L.\*\*, CATALINA ELGUERA R.\*\*\*, JOSÉ LUIS JARA U.\*, ANDREA SEARLE M.\*\*\*\*, HUGO VALENZUELA C.\*\*\*\*\* y JUAN CARLOS RODRÍGUEZ D.\*\*\*\*\*

### Clinical and microbiological characterization of patients with Xpert MTB/RIF Ultra traces

**Introduction:** Xpert MTB/RIF Ultra has dramatically changed the diagnosis of tuberculosis. A new category called traces appeared, which is the smallest amount of bacillar load detectable. **Objective:** Describe the clinical characteristics of patients that present traces in Xpert MTB/RIF Ultra test, and to evaluate the confirmation of tuberculosis as clinical diagnosis. **Methods:** We perform a descriptive case series study. Information was recovered from clinical records of patients with positive test for traces. Clinical, histopathological and microbiological results were confronted. **Results:** Twenty one patients were analyzed. The mean age was 52 years-old. All cases had negative smear microscopy and four MGIT cultures were positive, two in pleural fluid and another in sputum. In parietal pleura, three cases presented granulomas with caseous necrosis, and one showed granuloma with very little necrosis. In pleural tissue we observed two cases of granulomas with traces of necrosis and two with non-necrotizing granulomas. Three patients had history of previous tuberculosis and positive traces, the test was interpreted as a false positive result. Finally, active tuberculosis was diagnosed in 13 cases, and five of them were pleural tuberculosis. The highest clinical, microbiological and histopathological agreement was in fluid and pleural tissue samples. **Discussion:** The findings of Xpert MTB/RIF Ultra in airway samples must be interpreted carefully. Multi-disciplinary analysis is crucial in future clinical decisions. The finding of traces in pleura has, in our opinion, a high diagnostic value in the study of tuberculosis in this location.

**Key words:** Mycobacterium tuberculosis; Xpert MTB/RIF Ultra; Tuberculosis, pleural; Tuberculosis, pulmonary; Humans.

### Resumen

**Introducción:** El Xpert MTB/RIF Ultra (Ultra) ha mejorado dramáticamente el diagnóstico de la tuberculosis (TBC). Con él ha nacido la categoría de trazas, que es la menor carga bacilar detectable por este examen. **Objetivo:** Describir las características clínicas de los pacientes con presencia de trazas en el Ultra y evaluar la confirmación de la TBC como diagnóstico clínico. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo de serie de casos. Se extrajo la información de fichas clínicas de pacientes con positividad a trazas. Se confrontaron datos clínicos, microbiológicos e histopatológicos. **Resultados:** Se analizaron 21 pacientes. La edad promedio fue de 52 años. Todos los casos presentaron baciloscopias negativas. Cuatro cultivos en medio líquido MGIT fueron positivos, dos en pleura parietal, uno en líquido pleural y otro en expectoración. En pleura parietal, tres casos presentaron granulomas con necrosis caseosa y un granuloma esbozos de necrosis. En tejido pulmonar se observaron dos casos con granulomas con esbozos de necrosis y dos con granulomas no necrotizantes. Tres pacientes tenían el antecedente de TBC previa, se interpretó la positividad de trazas en ellos como falsos positivos. Finalmente se diagnosticaron 13 casos como TBC activa, donde cinco de ellos fueron TBC pleurales.

\* Residente de Enfermedades Respiratorias, Instituto Nacional del Tórax, Universidad de Chile.

\*\* Residente de Medicina Interna, Universidad de Chile.

\*\*\* Residente de Medicina Interna, Universidad de Los Andes.

\*\*\*\* Bioquímica, Laboratorio de Tuberculosis, Instituto Nacional del Tórax.

\*\*\*\*\* Médico de Servicio Medicina Respiratoria, Instituto Nacional del Tórax.

La mayor concordancia clínica, microbiológica e histopatológica fue en muestras de líquido y tejido pleural. **Discusión:** Se debe interpretar con cautela los hallazgos de esta prueba en muestras de vía aérea; el análisis multidisciplinario (clínica, imágenes, microbiología, histología) es crucial en las decisiones de nuestras conductas clínicas futuras. El hallazgo de trazas en pleura tiene, a nuestro parecer, un alto valor diagnóstico en el estudio de la tuberculosis en esta localización.

**Palabras clave:** *Mycobacterium tuberculosis*; Xpert MTB/RIF Ultra; Tuberculosis, pleural; Tuberculosis, pulmonar; Seres humanos.

## Introducción

En el año 2017 la Organización Mundial de la Salud aprobó la realización del Xpert MTB/RIF Ultra (Ultra) como método de diagnóstico en pacientes con sospecha de tuberculosis (TBC)<sup>1</sup>.

El Xpert MTB/RIF logra detectar al *Mycobacterium tuberculosis* con sólo 131 bacilos por mililitro de muestra. Además, identifica el gen *rpoB*, que codifica para la resistencia a Rifampicina<sup>2</sup>. El Ultra, que es la técnica que disponemos actualmente, mejora la sensibilidad de la prueba anterior, logrando identificar la micobacteria con 16 bacilos por mililitro de muestra, incorporando la amplificación de los genes IS6110 e IS1081<sup>3</sup> y explorando 4 dianas del gen *rpoB*<sup>4</sup>; el aislamiento del *M. Tuberculosis* mediante el cultivo en medio de Lowenstein, que es el *gold standard*, requiere sólo de 10 bacilos por mililitro<sup>5</sup>.

Esta nueva metodología produjo cambios en la interpretación de los cortes de positividad de la muestra, apareciendo una nueva categoría semicuantitativa llamada trazas. Este nuevo criterio corresponde a la menor carga bacilar posible a detectar<sup>1</sup>.

La presencia de trazas de Ultra en niños y pacientes con VIH se debe considerar como un verdadero positivo<sup>1</sup>, sin embargo, en pacientes adultos no VIH aún existen dudas respecto a su interpretación.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas de pacientes con presencia de trazas en Ultra, evaluar la positividad de cultivos y la confirmación de tuberculosis como diagnóstico clínico.

## Pacientes y Métodos

Estudio descriptivo de una serie de casos. Desde la base de datos del laboratorio de tuberculosis del Instituto Nacional del Tórax, Chile, se seleccionaron los exámenes reportados como positivos en categoría de trazas de Ultra entre julio del año 2018 a diciembre del año 2020. Se revisó la ficha clínica de los pacientes con trazas para extraer los

datos demográficos y clínicos de la enfermedad.

Se confrontaron los casos de Ultra en trazas con los antecedentes clínicos, las baciloscopias (BK), los cultivos y las biopsias disponibles.

En el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva mediante frecuencias absolutas y relativas, promedios y desviación estándar.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, Santiago, Chile (Acta del 23 de marzo de 2021).

## Resultados

De un total de 22 casos positivos para trazas de Ultra, se analizaron 21 de ellos. Un caso no contaba con información completa en ficha clínica.

La edad promedio de los pacientes fue de 52 ± 19,3 años, diez (47,6%) de los casos fueron mujeres. Seis (21%) pacientes no presentaron enfermedades previas. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus 2, hipertensión arterial y cáncer (19% cada uno de ellos). Tres (14%) de los pacientes tenían el antecedente de una TBC pulmonar previa tratada. Nueve (42,8%) con tabaquismo activo. Nueve (42,8%) no presentaban síntomas, realizando el estudio microbiológico en relación con hallazgos radiológicos. De las muestras obtenidas, siete (33%) fueron por lavado bronquial, cinco (24%) por lavado bronquioalveolar, cuatro (19%) por muestra de pleura parietal, tres (14%) de expectoración y dos (10%) de líquido pleural; en todas ellas se realizaron baciloscopia (BK) y cultivo líquido MGIT.

Todos los pacientes presentaron BK negativos. Cuatro (19%) de los cultivos MGIT fueron positivos, dos en pleura parietal, uno en líquido pleural y otro en expectoración.

Respecto a las imágenes (tomografía computada de tórax), tres pacientes presentaron secuelas de tuberculosis (todos con el antecedente de haber padecido la enfermedad). Tres presentaron diferentes grados de engrosamiento pleural, dos con patrón nodular pulmonar y un caso con condensación alveolar.

Entre los casos estudiados se contó con resultado de histología en 14 de ellos (diez de tejido pulmonar por biopsia transbronquial y cuatro de pleura parietal por videotoroscopia (VTC)). En pleura parietal, tres casos presentaron granulomas con necrosis caseosa y uno mostraba granulomas con esbozos de necrosis. En tejido pulmonar se observaron dos casos con granulomas y esbozos de necrosis y dos con granulomas no necrotizantes. El resto de las biopsias en tejido pulmonar fue compatible con neoplasias y neumonitis por hipersensibilidad.

Del análisis de la historia clínica, microbiología, imágenes y estudio histológico, trece (62%)

casos fueron interpretados como tuberculosis activa y recibieron tratamiento (Tabla 1).

De los 13 casos interpretados como tuberculosis activa, cinco (38%) fueron tuberculosis pleurales. Tres de ellos presentaron anomalías en las imágenes pleurales, dos tenían granulomas con necrosis caseosa y uno con granuloma y esbozos de necrosis a la histología (Tabla 2). Los ocho casos restantes fueron tuberculosis pulmonar, una de ellas asociada a compromiso ganglionar cervical. De estos, cuatro casos disponían de estudio histológico, mostrando en dos de ellos granulomas no necrotizantes y uno con granulomas con esbozos de necrosis.

**Tabla 1. Características clínicas, imagenológicas e histológicas de los 21 casos con baciloscopias negativas y Xpert Ultra positivo a trazas según muestra obtenida**

Muestra (n)	Clínica compatible con TBC (%)	Imagen compatible con TBC n (%)	Biopsia compatible con TBC* n (%)	Cultivo MGIT positivo n (%)	Diagnóstico final de TBC n (%)
Lavado bronquial (7)	1 (14%)	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)	1 (14%)
Expectoración (3)	2 (66%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)	2 (66%)
LBA (5)	4 (80%)	2 (40%)	1 (20%)	0 (0%)	5 (100%)
Líquido pleural (2)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
Pleura parietal (4)	4 (100%)	3 (75%)	4 (100%)	2 (50%)	4 (100%)

TBC: Tuberculosis, LBA: Lavado bronquioalveolar, \* Biopsias de muestras de lavado bronquial, expectoración y LBA fueron obtenidas por biopsia transbronquial; las biopsias de pleura parietal se obtuvieron por videotoroscopia.

**Tabla 2. Características clínicas, imagenológicas e histológicas de los cinco casos diagnosticados como tuberculosis pleural**

Sexo	Edad	Síntomas	Muestra	Cultivo MGIT	TAC tórax	Biopsia
Femenino	79	Disnea / Dolor torácico	Pleura Parietal	Positivo	-	Granulomas con esbozos de necrosis
Masculino	31	Tos / Fiebre	Pleura Parietal	Positivo	Derrame pleural con pleura engrosada irregular, adenopatías mediastínicas e hiliares	Granulomas con necrosis caseosa
Femenino	44	Disnea / Dolor torácico / Sudoración nocturna	Pleura Parietal	Negativo	Engrosamiento difuso pleura con nodulaciones	Granulomas con necrosis caseosa
Femenino	26	Dolor torácico / Fiebre	Pleura parietal	Negativo	Engrosamiento difuso pleura	Granulomas con necrosis caseosa
Masculino	41	Disnea / Tos / Fiebre	Líquido Pleural	Positivo	-	-

TAC: Tomografía computada de tórax.

## Discusión

En la actualidad siete estudios<sup>3,6-11</sup> han realizado un análisis de trazas de Ultra en tuberculosis pulmonar. El rango de positividad a trazas en relación con el número total de Ultra varía entre 3 y 30,4%.

Del total de estudios, tres han reportado el porcentaje de participantes con historia previa de tuberculosis<sup>3,6,7</sup>. En nuestro estudio se analizaron tres pacientes con TBC previa, con lesiones residuales pulmonares, que fueron interpretados como falsos positivos, ya que tenían baciloscopias y cultivos negativos. Esto es concordante con la conducta de los estudios señalados; la positividad de Ultra a trazas en este grupo específico de pacientes se explica por la presencia de fragmentos de ADN de micobacterias no viables, que el organismo no ha podido eliminar; aún se desconoce el tiempo durante el cual estos pacientes pueden tener Ultra positivo a trazas.

Respecto a los pacientes con sospecha de TBC pulmonar (13 pacientes), sin antecedente de la enfermedad, en nuestra experiencia se llevó a cabo un análisis multidisciplinario para definir qué caso se consideraba como enfermedad real; se realizó una ponderación de los antecedentes clínicos, imágenes y de la histología disponible. Fueron diagnosticados y tratados como TBC sólo ocho pacientes; en los cinco casos restantes se desestimó la enfermedad por historia clínica e histología no compatible.

En tres experiencias clínicas realizaron una prueba repetida de Ultra para diagnosticar tuberculosis pulmonar, cuando el estudio fue positiva a trazas<sup>3,7,10</sup>. Persiamoni et al.<sup>10</sup>, volvieron a analizar en la misma muestra inicial, Dorman et al.<sup>3</sup> analizaron en una muestra de esputo recolectada por separado y Mishra et al.<sup>7</sup> evaluaron en una nueva muestra solo en aquellos casos donde existía traza positiva/cultivo negativo. La sensibilidad y especificidad frente a cultivo fue de un 100% en las experiencias de Mishra y Persiamoni. Dorman et al. obtuvieron una sensibilidad de 69% y una especificidad de 47%. Probablemente esta diferencia se debe a la escasa muestra de pacientes en el caso de Mishra y Persiamoni (n = 4) *versus* el caso de Dorman (n = 32).

Zhou et al.<sup>12</sup> describieron trazas de Ultra en tejido pulmonar en quince casos en los cuales la biopsia informó cáncer pulmonar y en seis casos infecciones no tuberculosas. En nuestro estudio no tenemos casos donde se haya realizado Ultra en tejido pulmonar, pero sí disponemos de histología obtenidas por biopsia transbronquial en los

cuales se realizó Ultra de lavado bronquial. En los 7 pacientes donde se llevó a cabo este estudio, en 6 el diagnóstico final no fue tuberculosis. Dos de ellos tenían un cáncer pulmonar, uno una metástasis de cáncer de colon, uno una metástasis de cáncer de lengua, uno una sospecha de linfoma y otro inflamación linfocitoplasmocitaria. Aunque son pocos casos, así como Zhou et al.<sup>12</sup> desaconsejan realizar el diagnóstico de tuberculosis pulmonar con trazas de Ultra en tejido pulmonar, consideramos que el valor de esta prueba en lavado bronquial hay que tomarlo con cautela.

En nuestro estudio 5 casos fueron interpretados como TBC pleurales, 3 de los cuales tuvieron un cultivo MGIT positivo. Este grupo fue el que tuvo mayor concordancia clínica, imagenológica, microbiológica e histopatológica. Estos resultados son concordantes con lo obtenido por Gao et al.<sup>13</sup>. Ellos documentaron un alto porcentaje de trazas en tejido pleural (36%) y en líquido pleural (38%), los cuales fueron interpretados como verdaderos positivos. La alta especificidad que le atribuyen Gao et al. y nuestro equipo, se explica porque al ser la pleura una cavidad cerrada, la presencia de material genético micobacteriano en tejido o en líquido pleural, independiente de su cuantía, debe hacernos sospechar de la presencia real de *Mycobacterium tuberculosis*.

Un estudio de modelamiento realizado por Kendall et al.<sup>14</sup>, concluye que con el aumento de sensibilidad de Ultra en comparación a Xpert MTB-RIF, disminuiría la especificidad de la prueba en esputo; sin embargo, esto no sería así en TBC extrapulmonar.

Pensamos que, a la luz de nuestros hallazgos, sumados a la evidencia previamente descrita, el Ultra podría ser una buena alternativa diagnóstica para el diagnóstico de TBC pleural, incluso cuando es informada como trazas.

## Conclusión

Nuestros hallazgos son concordantes con los escasos estudios publicados de trazas en Ultra. Se debe interpretar con cautela los hallazgos de esta prueba en muestras de vía aérea; el análisis multidisciplinario (clínica, imágenes, microbiología, histología) es crucial en las decisiones de nuestras conductas clínicas futuras, tal como lo proponen Opota et al.<sup>15</sup>. El hallazgo de trazas en pleura tiene, a nuestro parecer, un alto valor diagnóstico en el estudio de la TBC en esta localización.

## Referencias bibliográficas

- 1.- WHO Meeting Report of a Technical Expert Consultation: Non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. World Health Organization, 2017. (Consultado: 17.2.2021). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?sequence=1>
- 2.- VALLEJO P, RODRIGUEZ JC, SEARLE A, FARGA V. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. *Rev. chil. enferm. respir.* 2015; 31 (2): 127-31.
- 3.- DORMAN SE, SCHUMACHER SG, ALLAND D, NABETA P, ARMSTRONG DT, KING B, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18 (1): 76-84. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30691-6. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2018.
- 4.- CAO Y, PARMAR H, SIMMONS AM, KALE D, TONG K, LIEU D, et al. Automatic Identification of Individual *rpoB* Gene Mutations Responsible for Rifampin Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by Use of Melting Temperature Signatures Generated by the Xpert MTB/RIF Ultra Assay. *J Clin Microbiol.* 2019; 58 (1): e00907-19. doi: 10.1128/JCM.00907-19.
- 5.- DORRONSORO I, TORROBA L. Microbiología de la tuberculosis. *Anales Sis San Navarra.* 2007; 30 (2): 67-85.
- 6.- BERHANU RH, DAVID A, DA SILVA P, et al. Performance of Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, and Abbott RealTime MTB for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in a High-HIV-Burden Setting. *J Clin Microbiol.* 2018; 56 (12): e00560-18. doi:10.1128/JCM.00560-18
- 7.- MISHRA H, REEVE BWP, PALMER Z, CALDWELL J, DOLBY T, NAIDOO CC, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis in an HIV-endemic setting with a high burden of previous tuberculosis: a two-cohort diagnostic accuracy study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 368-82. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30370-4.
- 8.- OPOTA O, ZAKHAM F, MAZZA-STALDER J, NICOD L, GREUB G, JATON K. Added Value of Xpert MTB/RIF Ultra for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in a Low-Prevalence Setting. *J Clin Microbiol.* 2019; 57 (2): e01717-18. doi: 10.1128/JCM.01717-18.
- 9.- PEREIRA GR, BARBOSA MS, DIAS NJD, DOS SANTOS FF, RAUBER KA, SILVA DR. Evaluation of Xpert MTB/RIF Ultra performance for pulmonary tuberculosis (TB) diagnosis in a city with high TB incidence in Brazil. *Respir Med.* 2020; 162: 105876. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105876.
- 10.- PIERSIMONI C, GHERARDI G, GRACCIOTTI N, POCOGNOLI A. Comparative evaluation of Xpert MTB/RIF and the new Xpert MTB/RIF ultra with respiratory and extra-pulmonary specimens for tuberculosis case detection in a low incidence setting. *J Clin Tuberc Other Mycobact. Dis.* 2019; 15: 100094. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100094.
- 11.- WANG G, WANG S, JIANG G, YANG X, HUANG M, HUO F, et al. Xpert MTB/RIF Ultra improved the diagnosis of paucibacillary tuberculosis: A prospective cohort study. *J Infect.* 2019; 78 (4): 311-6. doi: 10.1016/j.jinf.2019.02.010.
- 12.- ZHOU Z, LI C, ZHU R, WANG D, LIU T, JIA J, et al. Combination of Percutaneous Lung Biopsy and Xpert MTB/RIF Ultra Enhances the Differential Diagnosis of Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2020; 9 (4): 797-806. doi: 10.1007/s40121-020-00327-0.
- 13.- GAO S, WANG C, YU X, TENG T, SHANG Y, JIA J, et al. Xpert MTB/RIF Ultra enhanced tuberculous pleurisy diagnosis for patients with unexplained exudative pleural effusion who underwent a pleural biopsy via thoracoscopy: A prospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2021; 106: 370-5. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.011.
- 14.- KENDALL EA, SCHUMACHER SG, DENKINGER CM, DOWDY DW. Estimated clinical impact of the Xpert MTB/RIF Ultra cartridge for diagnosis of pulmonary tuberculosis: A modeling study. *PLoS Med.* 2017; 14 (12): e1002472. doi: 10.1371/journal.pmed.1002472.
- 15.- OPOTA O, ZAKHAM F, MAZZA-STALDER J, NICOD L, GREUB G, JATON K. Added Value of Xpert MTB/RIF Ultra for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in a Low-Prevalence Setting. *J Clin Microbiol.* 2019; 57 (2): e01717-18. doi: 10.1128/JCM.01717-18.

C orrespondencia a:

Dr. Daniel Ramos Soto

Instituto Nacional del Tórax

Avda. José M. Infante 717, Providencia, Santiago, Chile.

Email: [diramoss@gmail.com](mailto:diramoss@gmail.com)