

Estrategias diagnósticas aplicadas en la Clínica de Tuberculosis del Hospital General Centro Médico Nacional la Raza

Alberto Alejandro Flores-Ibarra,^a María Dolores Ochoa-Vázquez,^a Georgina Alejandra Sánchez Tec^a

Diagnostic strategies in the Clínica de Tuberculosis of the Hospital General of the Centro Médico Nacional La Raza

In order to diagnose TB infection, tuberculin skin test and interferon gamma release assay are available. The tuberculin test has a sensitivity of 99 % and a specificity of 95 %. For the detection of interferon gamma in blood there are currently two tests available: TBGold QuantiFERON-In-Tube (with a sensitivity of 0.70 and a specificity of 0.90), and T-SPOT-TB (sensitivity 0.90 and specificity 0.93). To diagnose the disease, a microscopy of direct smears for acid-fast bacilli is used if the physician is facing an extensive cavitary lung disease due to *M. tuberculosis* (this test has a high sensitivity: 80-90 %). The most common staining techniques used are Ziehl-Neelsen and Kinyoun, and the fluorescent technique, auramine-rhodamine. The culture is the gold standard and it has a sensitivity of 80 % and a specificity over 90 %, but the results take weeks. The nucleic acid amplification test has an overall sensitivity and specificity of 0.85 and 0.97, respectively. In the presence of a pleural effusion is necessary to perform a pleural biopsy for culture with a sensitivity of 85 % if it is percutaneous and 98 % if it was taken by thoracoscopy. The adenosine deaminase can be determined in pleural fluid with a sensitivity and specificity of 95 %.

Keywords Palabras clave

Mycobacterium tuberculosis	Mycobacterium tuberculosis
Diagnosis	Diagnóstico
Tuberculosis	Tuberculosis

El Instituto Mexicano del Seguro social a través de la evidencia y la experiencia en su centro de tercer nivel Centro Médico Nacional la Raza en el servicio de Neumología ha elaborado recomendaciones para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en el primer, segundo y tercer niveles de atención. Asimismo, este documento pretende hacer una revisión de las pruebas diagnósticas y exponer el algoritmo que se lleva a cabo para llegar al diagnóstico de esta enfermedad (algoritmo 1).

Pruebas para el diagnóstico de la infección tuberculosa

La inoculación del *Mycobacterium tuberculosis* sucede siempre por vía aérea. Para infectarse se requiere un contacto intenso y prolongado con un paciente bacilífero. En el contagio influyen diversos factores, entre los que se debe destacar: a) la capacidad contagiante del paciente (cantidad de bacilos en el esputo, la intensidad y la frecuencia de la tos y la existencia de cavitación), y b) el grado de intimidad y la duración de la exposición. En este sentido, los que conviven con pacientes bacilíferos tienen un mayor riesgo de infectarse que las personas con relación esporádica o casual.¹

Prueba de la tuberculina

Esta es una prueba para diagnóstico en países con bajos recursos económicos y en ella se utiliza un extracto obtenido del filtrado del cultivo de bacilos tuberculosos, esterilizado y concentrado (variante RT-23, con Tween 80 como antiabsorbente). La prueba se basa en el hecho de que la micobacteria produce una reacción inmunológica de tipo retardada mediada por células. Tras la infección deben transcurrir entre 2 y 12 semanas para que los linfocitos *T* sensibilizados pasen al torrente circulatorio y puedan reconocer la tuberculina en la epidermis.¹⁻²

El derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés) contiene proteínas que son comunes a *Mycobacterium tuberculosis*, al bacilo de la vacuna BCG y a algunas micobacterias ambientales, lo que

^aServicio de Neumología, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Alberto Alejandro Flores-Ibarra
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23436
Correo electrónico: mksapmd@yahoo.com.mx

Para determinar la infección tuberculosa se dispone de pruebas como la tuberculina y el interferón gama. La prueba de la tuberculina tiene una sensibilidad de 99 % y una especificidad de 95 %. Para la detección de interferón gamma en sangre se dispone de 2 pruebas comercializadas: QuantiFERON-TBGold In-Tube (sensibilidad 0.70 y especificidad 0.90) y T-SPOT-TB (sensibilidad 0.90 y especificidad 0.93). Para el diagnóstico de la enfermedad se utiliza la baciloscopia en esputo (BAAR) con una sensibilidad elevada (80-90 %) si se está ante una tuberculosis con patrón cavitario. Las técnicas de tinción más empleadas son las

clásicas (Ziehl-Neelsen y Kinyoun) y la fluorescente (Auramina-Rodamina). El cultivo es el estándar de oro y tiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad de más del 90 %, pero sus resultados toman semanas. La técnica de amplificación de ácido nucleico (PCR) tiene una sensibilidad y especificidad global de 0.85 y 0.97, respectivamente. Ante la presencia de un derrame pleural, es necesario realizar una biopsia pleural para cultivo con una sensibilidad del 85 % si es percutánea y del 98 % si es tomada por toracoscopia. Se puede determinar en líquido pleural la ADA con una sensibilidad y especificidad del 95 %.

Resumen

resta especificidad. La lectura se realiza entre las 48 y las 72 horas, aunque puede ser válida en los primeros siete días. Esta prueba tiene una sensibilidad de 99 % y una especificidad de 95 %.¹⁻³

La prueba de la tuberculina (PT) no sensibiliza aunque se practique más de una vez. Incluso puede actuar como estímulo en personas que se infectaron anteriormente por *Mycobacterium tuberculosis*, en las que con el paso del tiempo se ha debilitado la respuesta a la tuberculina. Este fenómeno se conoce como efecto booster y puede conducir al error de ser interpretado como conversión de la tuberculina, lo que en realidad corresponde a la inducción o restablecimiento de la capacidad de respuesta.¹

Se pueden presentar resultados falsos negativos de la PT hasta en un 25 % de los enfermos. Este fenómeno es más frecuente en las formas graves y diseminadas y también en varias condiciones que afectan la inmunidad celular, entre las que se encuentran la infección por VIH, desnutrición, infección viral (parotiditis, sarampión y varicela), vacunación con virus vivos, leucemia, linfomas, sarcoidosis, uso de esteroides, insuficiencia renal crónica, factores relacionados con la tuberculina empleada (almacenaje inapropiado, dilución inapropiada), factores relacionados con el método de administración (inyección subcutánea o escaso antígeno administrado) y factores relacionados con el registro del resultado (experiencia del lector).⁴

Por otra parte pueden existir resultados falsos positivos de la PT cuando se trate de micobacterias ambientales o de vacunados con *Bacillus* de Calmette y Guérin (BCG). Se demostró que cuando una reacción positiva a la PT ocurre secundaria a la vacunación con BCG esta reacción permanece por lo menos de siete a 10 años después de la inoculación. En otras ocasiones, se puede interpretar como inducción la existencia de un hematoma o un absceso en el sitio de inoculación.^{2,4}

Indicaciones de la prueba de la tuberculina

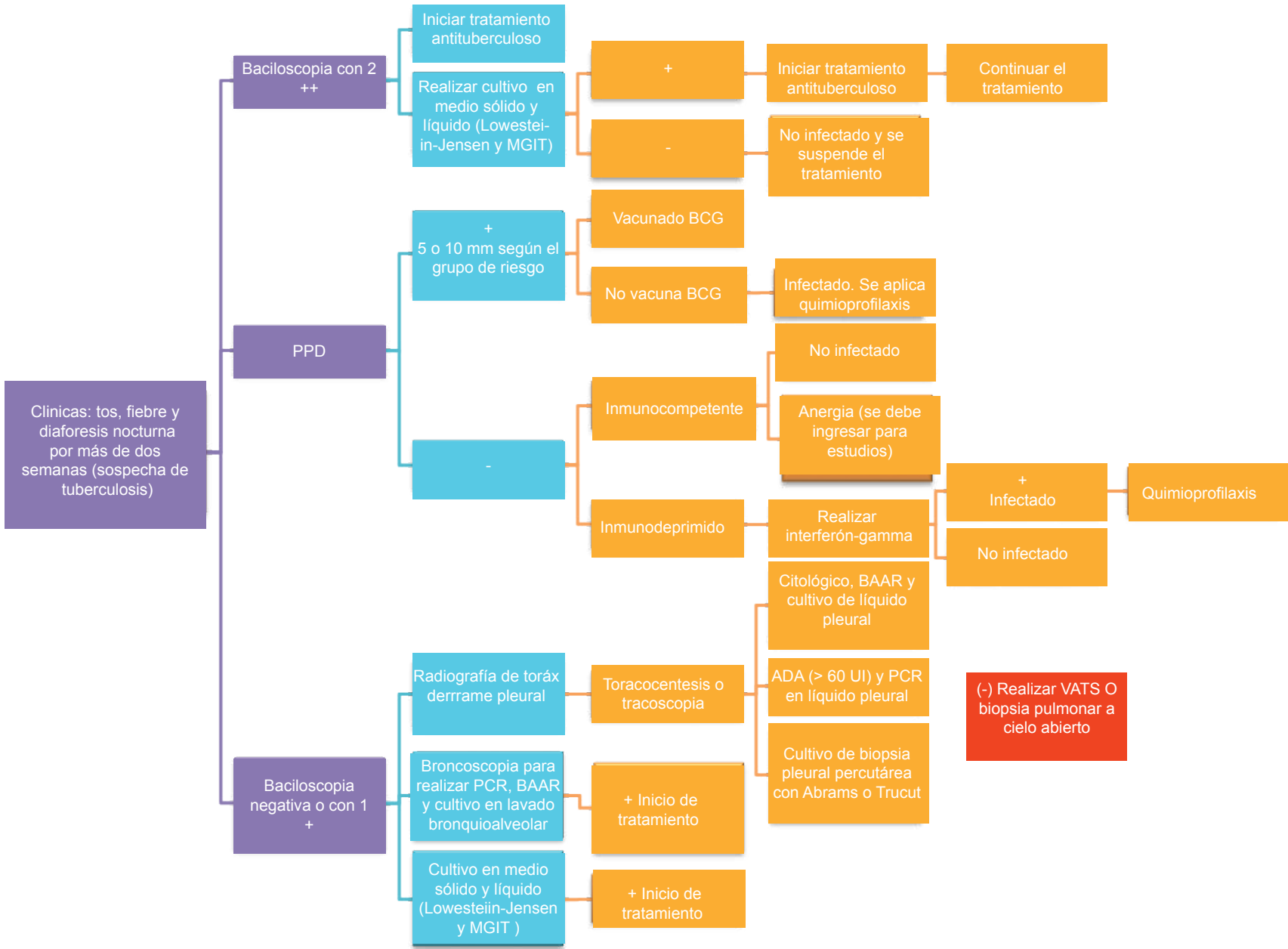
La PT solo debería ser usada en aquellas personas cuyo resultado pueda derivarse de una intervención terapéutica (tratamiento de los enfermos o quimioprofilaxis de los infectados con alto riesgo de padecer tuberculosis); por lo tanto, las indicaciones de la PT se limitan a grupos poblacionales con alto riesgo de padecer tuberculosis y un límite de positividad en 5 mm tiene un valor predictivo positivo del 99 %. En los países con escasos y medios recursos económicos, la PT solo estará indicada en: 1) niños con síntomas que sugieren tuberculosis y estudio de contactos; 2) inmunodeficiencias severas; 3) en los trabajadores sanitarios.^{5,6}

Se define como reactor al PPD a la persona que a las 72 horas de aplicar el PPD presenta induración intradérmica de 5 o 10 mm según el grupo de riesgo y debe recibir tratamiento.

La induración de 10 mm se considera positiva para individuos con una probabilidad de moderada a alta de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, por ejemplo, haber llegado en un lapso menor de cinco años a áreas endémicas, ser personal de laboratorio, tener condiciones médicas que aumenten la probabilidad de progresión de la enfermedad (entre estas se encuentran diabetes mellitus, silicosis, enfermedad renal crónica, linfoma, leucemias).^{2,6}

En menores de cinco años con o sin BCG, recién nacidos, niñas y niños desnutridos y personas inmunodeprimidas (pacientes con VIH, pacientes trasplantados, pacientes que reciben inhibidores del TNF-alfa, aquellos que reciben medicamentos equivalentes a 15 mg de prednisona al día por al menos un mes), se considera reactor a quien presente induración de 5 mm o más.⁶⁻⁷

Debido al efecto *booster* se recomienda que en los países desarrollados se practique una segunda PT en personas mayores de 55 años y en vacunados con



Algoritmo 1 diagnóstico de tuberculosis pulmonar

BCG. Sin embargo, aunque con menos frecuencia, este debilitamiento también puede darse en edades no avanzadas, por lo que está indicado descartar este *booster* en algunos grupos concretos, como el personal sanitario. En estos casos, se aconseja que cuando la PT sea negativa se repita a los 7-10 días y se tome como definitivo el resultado de la segunda PT.^{1,4}

Interferón gamma

Las técnicas se basan en la detección del interferón gamma en sangre (interferón gamma *release assay* [IGRA]), una citocina fundamental en el control de la infección tuberculosa, la cual se libera como respuesta a la estimulación *in vitro* de las células T sensibilizadas con antígenos específicos de *M. tuberculosis*.¹

Se emplean para la estimulación de las células T los antígenos de la región genética RD1: *early secretory antigen target 6* (ESAT-6) y *culture filtrate protein 10* (CFP-10), y el antígeno de la región genética RD11: *RV2654*, presentes en el complejo *M. Tuberculosis*, pero ausentes tanto en la vacuna BCG como en la mayoría de las restantes micobacterias (excepto en *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* y *Mycobacterium szulgai*).¹

Las técnicas IGRA permiten discriminar a los individuos infectados por *M. tuberculosis* de los vacunados por BCG y de los infectados por otras micobacterias, excluyendo las mencionadas. Además, incorporan controles para detectar anergia y excluir así a los falsos negativos. También pueden repetirse inmediatamente sin el riesgo de estimulación de la inmunidad, con lo que se evita el efecto *booster*. Las IGRA presentan ventajas adicionales respecto a la PT, ya que son objetivas, la determinación puede repetirse en caso necesario, se elimina la visita de lectura, son fáciles de estandarizar y aplicar en el laboratorio, permiten la inclusión de controles positivos para detectar a los pacientes anérgicos y se respeta la intimidad del individuo. El principal inconveniente de las IGRA es su mayor costo económico si se comparan con la PT.¹

Se dispone de dos pruebas comercializadas: QuantiFERON-TBGold In-Tube, que utiliza técnicas de ELISA, y T-SPOT-TB, basado en la técnica ELISPOT. Ambas pruebas presentan ventajas operacionales respecto a la tuberculina y son significativamente más específicas en la población vacunada.¹

La T-SPOT-TB tiene una sensibilidad de 0.90 y una especificidad de 0.93, y el test QuantiFERON-TBGold tiene una sensibilidad de 0.70 y una especificidad de 0.90.³ Su uso en la práctica clínica está todavía en fases iniciales; sin embargo, algunas sociedades científicas como la británica, la italiana y la española, ya las han introducido en sus guías.¹

Diagnóstico de tuberculosis latente

Es necesario el diagnóstico de tuberculosis latente en algunos grupos de riesgo para determinar la necesidad quimioprofilaxis o tratamiento antituberculoso.⁵

En relación con los contactos en el hogar (de cinco años o mayores) y con los contactos estrechos en el trabajo o la escuela de pacientes con tuberculosis activa, es necesario realizar la prueba PPD. Es necesario considerar el test de interferón-gamma en aquellos pacientes con PPD positiva o en aquellos en los que la PPD no puede ser confiable (en los vacunados con BCG).⁵

En inmigrantes a países con elevada incidencia de tuberculosis se puede ofrecer la prueba de PPD a niños de entre cinco y 15 años y si esta es positiva, se deberá hacer la prueba de interferón gama. En pacientes de entre 16 y 35 años de edad se puede ofrecer tanto la prueba PPD como la prueba para determinar interferón gama; si estas son positivas, se debe referir al paciente a segundo nivel para excluir la presencia de enfermedad activa y considerar tratamiento para la tuberculosis latente.⁵

Diagnóstico en los contactos en el hogar de dos a cinco años

En estos casos, se deberá ofrecer la PPD para el diagnóstico de tuberculosis latente; si la prueba es positiva, hay que tomar en cuenta la historia de BCG y enviar a segundo nivel. Si la prueba de PPD es negativa pero el niño ha estado en contacto con una persona con BAAR positivo, entonces se deberá ofrecer la prueba de interferón-gama después de seis semanas y repetir la PPD para incrementar la sensibilidad.⁵

Diagnóstico en pacientes inmunocomprometidos

Para pacientes con VIH y cuenta de CD4 menor de 200 cells/mm³ se debe ofrecer tanto la prueba de PPD como la de interferón-gamma; si la cuenta de CD4 se encuentra entre 200 y 500 cells/mm³, se puede ofrecer únicamente la prueba de interferón-gamma o la combinación de PPD e interferón-gamma; si el resultado es positivo, se debe realizar una valoración clínica para excluir tuberculosis activa y considerar tratamiento para tuberculosis latente.⁵

De igual manera para pacientes con otro tipo de inmunocompromiso se debe ofrecer únicamente la prueba de interferón-gamma o la combinación de esta con PPD. Si el resultado es positivo, hay que hacer la valoración clínica para determinar presencia de la enfermedad a fin de iniciar tratamiento o considerar tratar una tuberculosis latente.⁵

Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis

Para el diagnóstico de tuberculosis activa son necesarios varios estudios, entre los que se incluyen una radiografía de tórax y al menos tres muestras de esputo, las cuales deben ser enviadas inicialmente para microscopía y para cultivo antes de iniciar tratamiento, o en su defecto dentro de los primeros siete días de inicio del tratamiento. En caso de no obtener muestra de esputo de manera espontánea, ante una elevada sospecha de tuberculosis, se puede inducir el esputo si se hace esto de una forma segura o, de otro modo, aplicar una broncoscopia; en el caso de los niños, se puede realizar un lavado gástrico matutino.⁵⁻⁷

Si hay signos clínicos y síntomas compatibles con un diagnóstico de tuberculosis, el tratamiento debe iniciarse sin esperar a los resultados del cultivo. No debemos olvidar que ciertos grupos de pacientes con tuberculosis latente tienen un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad. Este grupo incluye a usuarios de drogas, con neoplasias hematológicas, con *bypass* yeyunoileal, con insuficiencia renal crónica, pacientes con tratamiento sustitutivo con hemodiálisis con y sin tratamiento sustitutivo, gastrectomía, tratamiento con factor de necrosis tumoral alfa y silicosis.⁵⁻⁷

Baciloscopia en esputo

La técnica más rápida, sencilla y accesible para realizar el diagnóstico de la tuberculosis es la tinción ácido-alcohol resistente, la cual permite la detección de todos los miembros del género *Mycobacterium*, pero para que sean detectables deben existir entre 10 000 y 100 000 bacilos/mL en una muestra de esputo de entre 5 y 10 mL.¹⁻² Esto hace que un porcentaje variable de los casos de tuberculosis (entre 30 y el 50 %) no sean bacilíferos, por lo que una baciloscopia negativa nunca descarta la enfermedad. El estudio microscópico del esputo para la búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistentes sigue mostrando una alta sensibilidad (80 %) y especificidad (97.5 %), con un valor predictivo positivo de 73.3 y negativo de 93 %.¹⁻²

Así, la sensibilidad es elevada (80-90 %) si se está ante una tuberculosis con patrón cavitario en la radiografía de tórax, pero decrece claramente en las tuberculosis que solo tienen infiltrados (50-80 %) y, sobre todo, en las que se presentan como formas nodulares o masas (< 50 %).¹⁻²

Las técnicas de tinción más empleadas son las tinciones clásicas (Ziehl-Neelsen y Kinyoun) y la fluorescente de Auramina-Rodamina. La baciloscopia mediante tinción con fluorocromos aporta la ventaja de que los bacilos, al verse fluorescentes, se pueden observar mucho mejor y se puede trabajar en

el microscopio con menos aumentos, lo que permite observar mucho más campos en menos tiempo. Consegue un ahorro de tiempo que la hace costo-eficaz en laboratorios que procesan más de 25 o 30 baciloscopias por técnico y día.¹

Cultivos

Aunque los métodos moleculares están incursionando como parte de las herramientas diagnósticas, los métodos basados en el cultivo son aún los de mayor peso. El cultivo tiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad de más del 90 %, pero sus resultados toman semanas y puede dar un falso negativo en un porcentaje que oscila entre el 10 y el 20 % de los casos. Está recomendado usar al menos dos medios de cultivo (uno líquido y uno sólido) para maximizar el aislamiento.⁷

El crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* tarda más de 4-6 semanas para cultivos sólidos y se necesitan al menos 500 microorganismos/mL para obtener el resultado de un cultivo positivo. Por tanto de 15 a 20 % de los casos no pueden ser confirmados microbiológicamente. Los sistemas de medio líquido redujeron de forma significativa los resultados falsos negativos con respecto a los sólidos; asimismo, redujeron el tiempo de detección entre 5 y 10 días.³⁻⁴

En un intento por solucionar el principal inconveniente de los cultivos, se han introducido en los laboratorios clínicos tres importantes avances: 1) medios de cultivo líquidos; 2) medios de cultivo bifásicos (MB-Septi-CheckR), y 3) técnicas adecuadas para aislar micobacterias de la sangre (hemocultivo).

Todos ellos presentan las importantes ventajas de tener una mayor sensibilidad que los medios sólidos y, sobre todo, la mayor rapidez en la detección del crecimiento micobacteriano, reduciendo de 2 a 3 semanas el resultado. Sin embargo, sus limitaciones más importantes son sus mayores tasas de contaminación, la dificultad para reconocer cultivos mixtos y la incapacidad de observar la morfología de las colonias. Existen dos sistemas de cultivo líquido, los radiométricos (Bactec 460 TB) y los no radiométricos (MGIT, ESP, MB/Bact, etcétera).⁸

La técnica de amplificación de ácido nucleico (PCR)

El mejor esfuerzo para controlar la tuberculosis requiere una prueba diagnóstica más exacta y rápida. El test de amplificación de ácido nucleico (NAAT) puede dar el resultado entre tres y seis horas; la reacción en cadena de polimerasa es el test más común.

Existen varios NAAT y cada uno de ellos usa un método diferente para amplificar regiones de ácido nucleico del complejo *Mycobacterium tuberculosis*.⁹

Varios metaanálisis han evaluado la exactitud de los NAAT en muestras pulmonares y extrapulmonares; la mayoría de ellos han reportado una alta y consistente especificidad pero una baja sensibilidad.⁹

En casos de baciloscopia positiva las técnicas de amplificación de ácido nucleico tienen una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 99 %; en cambio, en baciloscopias negativas la sensibilidad puede ser de solo un 60 %.² Según un metaanálisis la sensibilidad y la especificidad globales fueron de 0.85 y 0.97, respectivamente.⁹

Derrame pleural de etiología probablemente tuberculosa

La frecuencia de tuberculosis pleural es muy variable y llega a afectar hasta a un 3.3 % de los pacientes con tuberculosis. El derrame pleural tuberculoso es el resultado de la ruptura de un foco caseoso pulmonar subpleural. Para establecer el diagnóstico es indispensable la demostración del bacilo en el líquido pleural o en una biopsia de pleura. Se puede reali-

zar en segundo nivel de atención una toracocentesis con envío de líquido pleural a baciloscopia y si no se logra un diagnóstico, hay que enviar al paciente a tercer nivel de atención para realizar biopsia pleural percutánea con aguja de Abrams para enviar a cultivo con una sensibilidad mayor del 85 %. Si no se obtiene un diagnóstico y existe una sospecha alta de tuberculosis, se puede realizar una toracoscopia con toma de biopsia pleural, lo cual aumenta la sensibilidad hasta en un 98 %.¹⁰

Se ha investigado la utilidad de diversos parámetros bioquímicos en el líquido pleural, entre ellos la adenosin desaminasa (ADA) con un punto de corte de 70 UI/L, lo cual tiene una sensibilidad y una especificidad del 95 %. Este estudio de apoyo se puede realizar en el segundo nivel de atención. Sin embargo, una desventaja de este parámetro es que puede encontrarse elevado en derrames neoplásicos (linfomas, adenocarcinomas y mesoteliomas), artritis reumatoide, derrame pleural paraneumónico y en los empiemas.¹⁰

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- González J, García J, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2010;46(5):255-74.
- ACCP Pulmonary Medicine Board Review: 26th Edition; 2012. DOI: 10.1378/pulm.26.0
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad de Cataluña; 2009.
- Caminero-Luna J. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. París: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2003.
- NICE clinical guideline 117. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control; 2011.
- Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. México: SSA; 1993.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. WHO library cataloguing Publication Data; 2011.
- Peña J, Ferraro M, Hoffman C, Branda J. Growth Detection Failures by the Nonradiometric Bactec MGIT 960 Mycobacterial Culture System. Journal of Clinical Microbiology. 2012(6):2092-5.
- Ling DI, Flores LL, Riley WL, Pai NN, Commercial Nucleic-Acid Amplification Tests for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Respiratory Specimens: Meta-Analysis and Meta-Regression. PLoS ONE. 2008;3(2):e1536.
- Garrido V, Ferrer J, Hernández L, de Pablo A, Peréz E, Rodríguez F. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Arch Bronconeumol. 2006;42(7):349-72.