

Diagnóstico de tuberculosis pulmonar en lavado broncoalveolar: desempeño de la PCR en comparación con las pruebas microbiológicas de rutina

Diagnosis of pulmonary tuberculosis in bronchoalveolar lavage: performance of PCR compared to routine microbiological tests

Olga L. Rincón-Caballero MSc¹, María A. Cano-Romero MSc²,
Beatriz H. Aristizábal-Bernal PhD³

Introducción: en pacientes con alta sospecha clínica, alteraciones radiológicas y síntomas respiratorios compatibles con tuberculosis pulmonar se recomienda obtener muestras de lavado broncoalveolar para mejorar la sensibilidad diagnóstica de la prueba utilizada. **Objetivo:** describir el desempeño de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras de lavado broncoalveolar, en casos sospechosos de tuberculosis pulmonar. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio retrospectivo analítico de 611 muestras de lavado broncoalveolar, provenientes de 606 pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar, que asistieron al Hospital Pablo Tobón Uribe (Colombia) entre 2005 y 2015. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativos y positivos de la reacción en cadena de la polimerasa se calcularon mediante comparación frente al cultivo (estándar de referencia). **Resultados:** del total de muestras analizadas el 4,9% fueron positivas para *Mycobacterium tuberculosis* por reacción en cadena de la polimerasa, y el 3,9% por cultivo. De las muestras positivas por reacción en cadena de la polimerasa el 80% (24/30) fueron positivas al cultivo. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativos y positivos de la reacción en cadena de la polimerasa para *Mycobacterium tuberculosis* en muestras de lavado broncoalveolar fue de 100%, 99,0%, 100% y 80,0%, respectivamente. **Conclusión:** la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en lavados broncoalveolares es superior en tiempo, sensibilidad y especificidad que el extendido y el cultivo, por lo que, junto con los datos clínicos del paciente, es efectiva para hacer un rápido abordaje diagnóstico.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, lavado broncoalveolar, reacción en cadena de la polimerasa, medios de cultivo.

Rincón-Caballero OL, Cano-Romero MA, Aristizábal-Bernal BH. Diagnóstico de tuberculosis pulmonar en lavado broncoalveolar: desempeño de la PCR en comparación con las pruebas microbiológicas de rutina. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 475-484.

¹ Bacterióloga y laboratorista clínica, MSc en Microbiología. Bacterióloga, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

² Bacterióloga y laboratorista clínica, MSc en Biotecnología. Bacterióloga, Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

³ Bacterióloga y laboratorista clínica, MSc en Microbiología, PhD en Ciencias Básicas Biomédicas. Coordinadora Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. Correo electrónico: baristizabal@hptu.org.co.

Conflicto de intereses: las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses
Medicina & Laboratorio 2017; 23: 475-484

Módulo 19 (Investigación), número 60. Editora Médica Colombiana S. A. 2017[®]
Recibido el 22 de septiembre de 2017; aceptado el 16 de octubre de 2017

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* cuya transmisión se produce de persona a persona por vía aérea, cuando un individuo enfermo tose, estornuda o escupe, lo que libera al aire gotas que contienen los bacilos, que son inhalados por otros individuos. Después de la primera infección el riesgo de padecer la enfermedad a lo largo de la vida es de un 10%; sin embargo, este riesgo es mucho mayor en aquellas personas cuyo sistema inmunitario está alterado, como ocurre en los pacientes que padecen infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), desnutrición o diabetes, o en quienes consumen tabaco. Además, específicamente, en las personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana la tuberculosis se considera la principal causa de muerte [1].

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2014, reportó 9.600.000 personas enfermas por tuberculosis, de las cuales 1.500.000 murieron por esta causa; más del 95% de ellas en países en vía de desarrollo [1,2]. Específicamente, en Colombia, cada año se reportan cerca de 12.000 casos de tuberculosis, de los cuales los departamentos de Antioquia, Valle del Cauca y Bogotá aportan aproximadamente el 40% [3].

Dado lo anterior, es importante realizar un adecuado control de la tuberculosis, lo cual va a depender del diagnóstico oportuno, la búsqueda activa de casos y la implementación de tratamientos adecuados. Para esto, la OMS propone el desarrollo de nuevos productos diagnósticos, farmacéuticos y vacunas [4]. La tuberculosis, si no se diagnostica a tiempo y no se trata adecuadamente, se puede transmitir de forma rápida o ser mortal cuando la bacteria encuentra las condiciones óptimas para su

instauración, crecimiento y propagación; incluso, puede generar a largo plazo el desarrollo de cepas mutantes resistentes a los fármacos convencionales [5].

En Colombia, la mayor parte de los diagnósticos se hacen mediante la demostración del bacilo ácido alcohol resistente en la baciloscopia y el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en los cultivos de esputo, pues las pruebas moleculares no son de uso masivo debido a su alto costo y las exigencias requeridas para el correcto funcionamiento de los laboratorios que las realizan. Esto influye fuertemente en el diagnóstico, ya que la sensibilidad de la baciloscopia está alrededor del 45% al 80%, dependiendo del tipo de muestra y el tipo de micobacteria involucrada; sin contar que requiere de mínimo 10.000 bacilos por mL de expectoración para que sea posible su detección al microscopio; mientras que la sensibilidad de una prueba molecular generalmente se encuentra cercana al 80%. Por su parte, el cultivo, a pesar de presentar una buena sensibilidad (70% al 90%), en términos de oportunidad no resulta ser la mejor herramienta debido al lento crecimiento de la micobacteria, lo que obliga a esperar hasta ocho semanas para su reporte final; además, requiere de un mínimo de 10 bacilos por mL para poder identificar las colonias bacterianas. Por su parte, las pruebas moleculares reducen a horas el diagnóstico, con una alta sensibilidad y especificidad [6-10].

El estudio de la muestra adecuada también influye en el desempeño y resultado de las pruebas de laboratorio para tuberculosis; por esta razón, en aquellos pacientes en los que no se obtienen muestras respiratorias espontáneas satisfactorias, pero que se tiene una alta sospecha clínica de la enferme-

dad, con evidencia de alteraciones radiológicas pulmonares compatibles y síntomas respiratorios (p. ej., tos severa, hemoptisis), se recomienda obtener muestras mediante lavado broncoalveolar para mejorar la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la prueba utilizada [11-14]. Las muestras obtenidas por lavados broncoalveolares se deben procesar precozmente, antes de cumplir las 12 horas de recolectadas, debido a que los anestésicos empleados en la broncoscopia disminuyen la viabilidad del bacilo y pueden producir un retardo en el desarrollo o un cultivo falso negativo [15].

Actualmente, en el mundo se cuenta con metodologías moleculares, rápidas y sensibles, que acortan el tiempo de diagnóstico de la tuberculosis, lo que indirectamente minimiza los riesgos de exposición de la población susceptible al contagio y la instauración de tratamientos innecesarios [16-21]. El objetivo de este trabajo fue describir la eficacia de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de *Mycobacterium tuberculosis*, en comparación con el cultivo y la baciloscopia de muestras de lavado broncoalveolar, en casos sospechosos de tuberculosis pulmonar.

Materiales y métodos

Población y tipo de estudio

Este es un estudio retrospectivo analítico llevado a cabo en el Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) de la ciudad de Medellín (Colombia), en pacientes que ingresaron en el periodo comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2015. En el estudio se incluyeron los pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar de acuerdo con los hallazgos clínicos o radiológicos, que no se encontraban bajo

medicación contra tuberculosis o que lo recibieron por menos de una semana, y a los que se les hubiera realizado baciloscopia, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras de lavado broncoalveolar para la confirmación de la enfermedad, por orden del médico tratante.

Se consideraron, como un caso confirmado de tuberculosis pulmonar, aquellos pacientes en los que la prueba de referencia, ya sea el cultivo líquido o sólido, fue positiva para *Mycobacterium tuberculosis*. Un resultado positivo en las baciloscopias de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar o diseminada, pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con cáncer o inmunocomprometidos se consideraron en el estudio como un factor de riesgo para tuberculosis.

Este estudio contó con el permiso previo del comité de ética de investigaciones del hospital.

Toma y procesamiento de muestra

Las muestras de lavado broncoalveolar fueron obtenidas de acuerdo con el protocolo estándar del Hospital Pablo Tobón Uribe. Posteriormente, fueron enviadas al laboratorio del mismo hospital para realizar la baciloscopia, el cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa. Las muestras fueron procesadas de acuerdo con los diferentes protocolos del Hospital Pablo Tobón Uribe y las guías internacionales para muestras sospechosas de tuberculosis.

Extracción del ADN

Para la extracción del ADN se usó el método de Qiagen QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen,

California, Estados Unidos), que requiere de un volumen mínimo de 6 mL de la muestra de lavado broncoalveolar. Para esto, las muestras se centrifugaron a 13.200 r. p. m. durante 15 minutos y luego se tomaron 200 μ L del sedimento para hacer la extracción del ADN. Para el procedimiento de extracción se siguieron las especificaciones de la casa comercial y, finalmente, el ADN extraído se almacenó a -20 °C.

Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

Para este procedimiento se utilizó el estuche diseñado por TIB MOLBIOL (Berlín, Alemania) para la identificación de *Mycobacterium tuberculosis*/*Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium* spp., con un volumen final de la reacción de 20 μ L. La reacción en cadena de la polimerasa se llevó a cabo en el instrumento LightCycler 2.0 de Roche (Basilea, Suiza) y la programación del equipo se realizó según las instrucciones del protocolo de TIB MOLBIOL.

Una muestra se consideró positiva para *Mycobacterium tuberculosis* cuando amplificaba en los canales de lectura de 640 y 705, y para *Mycobacterium* spp. cuando solo se observaba amplificación en el canal 705.

Análisis estadísticos

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 16 (IBM, Nueva York, Estados Unidos), en el que se incluyeron las características demográficas de edad y sexo, los hallazgos clínicos y los radiológicos de cada paciente. Se obtuvieron las frecuencias relativas de las baciloscopias, los cultivos y las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa que fueron positivos para *Mycobacterium tuberculosis*. La

validez de las pruebas se calculó en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) e índice Kappa utilizando el paquete estadístico GraphPad Prism 7.04 (GraphPad Software, Inc., California, Estados Unidos).

Resultados

Se revisaron las historias clínicas y los resultados de las baciloscopias, el cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa de 606 pacientes que asistieron al Hospital Pablo Tobón Uribe con sospecha de tuberculosis pulmonar, durante el periodo de estudio. A cinco de estos pacientes se les realizaron las pruebas en dos momentos distintos, por lo que se analizaron los datos de un total de 611 muestras recolectadas de lavado broncoalveolar.

La edad media de los pacientes incluidos fue de 29,8 años, 328 eran hombres (54,1%) y 278 mujeres (45,9%). La presentación clínica más común fue tos, con o sin esputo, fiebre y hemoptisis, y entre las características radiológicas pulmonares compatibles con tuberculosis se incluían las cavitaciones, la consolidación, las opacidades, los nódulos estriados y las sombras miliares, entre otras.

De los 611 lavados broncoalveolares analizados 581 (95,1%) fueron negativos para *Mycobacterium tuberculosis*, por las pruebas de laboratorio (baciloscopia, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa). Un total de 24 (3,9%) cultivos de lavado broncoalveolar y 30 (4,9%) muestras procesadas por reacción en cadena de la polimerasa fueron positivas para *Mycobacterium tuberculosis*. Del total de pacientes, seis (1,0%) fueron positivos por la reacción en

cadena de la polimerasa, pero tuvieron cultivos y baciloscopias negativos. Dado que el cultivo aún se considera como el estándar de oro para el diagnóstico de tuberculosis estos resultados se consideraron falsos positivos.

Entre los pacientes con resultado positivo para *Mycobacterium tuberculosis* (n=30) se identificaron 14 (46,7%) pacientes con algún tipo de inmunosupresión, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o el trasplante de órgano sólido, 15 (50,0%) pacientes con alguna enfermedad de base, como linfoma Hodgkin, hepatitis C o insuficiencia renal crónica, y un (3,3%) paciente habitante de la calle.

En la **tabla 1** se muestran los resultados positivos obtenidos por las diferentes pruebas de laboratorio empleadas para el análisis de un total de 611 muestras de lavado broncoalveolar. Al comparar los resultados de las muestras positivas por la baciloscopia coloreada con Ziehl Neelsen (12/611) frente a las positivas por crecimiento bacteriano en los cultivos líquidos (24/611) y los sólidos (22/611), se obtuvo una sensibilidad de la baciloscopia del 50,0% y 54,5%, respectivamente.

El análisis de concordancia para los resultados obtenidos en los cultivos (líquido y sólido) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue bueno (índice Kappa = 0,99).

Por su parte, los resultados de la comparación de la reacción en cadena de la polimerasa, respecto al estándar de referencia (el cultivo), demostraron que esta técnica es altamente sensible y específica (100% y 99,0%, respectivamente); además, que posee un alto valor predictivo negativo y

positivo (80,0% y 100%, respectivamente) (véase **tabla 2**).

La identificación de las especies de *Mycobacterium tuberculosis*/*Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium* spp., obtenida mediante la reacción en cadena de la polimerasa, se confirmó por cultivo.

Finalmente, en la **tabla 3** se muestra el tiempo transcurrido para el reporte final de los resultados, según la prueba utilizada en las muestras que dieron positivas mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Se debe tener en cuenta que la identificación y las pruebas de sensibilidad por cultivo requieren de una nueva siembra de la colonia, y que las pruebas moleculares eran realizadas dos veces por semana.

Discusión

Las pruebas de laboratorio son importantes para la confirmación de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que las muestras son generalmente procesadas por diferentes metodologías para encontrar, en el menor tiempo posible, los bacilos ácido alcohol resistentes que pueden pertenecer al complejo tuberculosis. Se recomienda recolectar las muestras de lavado broncoalveolar para la búsqueda de *Mycobacterium tuberculosis* cuando: el paciente no puede expectorar o no se obtienen muestras por esputo inducido de buena calidad, los estudios de esputo son negativos pero existe alta sospecha de tuberculosis, o ante la urgencia de obtener información diagnóstica [22,23].

En el caso de la baciloscopia con coloración de Ziehl Neelsen, que es una prueba de bajo costo, rápida ejecución y con obtención de resultados en pocas horas, es ne-

Tabla 1. Pruebas de laboratorio en muestras de lavado broncoalveolar

Prueba de laboratorio	Resultado	Número de muestras positivas/Total de muestras	Porcentaje de muestras positivas (%)
Baciloscopia con coloración de Ziehl Neelsen	Se observan bacilos ácido alcohol resistentes	12/611	2,0
Cultivo en medio líquido sistema <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i> (MGIT)	Se obtiene crecimiento de colonias compatibles con <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	24/611	3,9
Cultivo en medio sólido de Ogawa	Se obtiene crecimiento de colonias compatibles con <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	22/611	3,6
Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real	Se detecta ADN de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	30*/611	4,9

*En 27 (4,4%) se identificó el complejo *Mycobacterium tuberculosis/Mycobacterium bovis* y en 3 (0,5%) otras micobacterias

Tabla 2. Desempeño de la reacción en cadena de la polimerasa para *Mycobacterium tuberculosis* en comparación con el cultivo

Método	Resultados				Parámetros			
	Verdadero positivo	Falso positivo	Verdadero negativo	Falso negativo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
Reacción en cadena de la polimerasa	24	6	581	0	100	99,0	80,0	100

Tabla 3. Tiempo de reporte de los resultados de las pruebas practicadas

Prueba	Tiempo mínimo	Tiempo máximo	Promedio
Baciloscopia	3 horas	22 horas	7 horas
Cultivo	38 días	264 días	89 días
Prueba molecular	5 horas	96 horas	43,5 horas/2 días

cesario que el bacilo esté a una concentración superior a 10.000 micobacterias por mL, lo que influye en la baja sensibilidad reportada para dicha prueba (entre el 45% y el 80%), en comparación con el cultivo (entre el 70% y el 90%) [24,25]. En este estudio se obtuvo una sensibilidad para la baciloscopia baja (50,0%), similar a lo que se describe en la literatura [26-29], lo que refuerza que se requiere la utilización de un conjunto de pruebas con mayor sensibilidad para llegar al diagnóstico.

Los cultivos mejoran la capacidad diagnóstica de la tuberculosis, ya que pueden detectar entre 10 y 100 bacilos en el volumen de siembra y, aunque son más costosos que la baciloscopia y requieren que se monitoreen por cuatro a seis semanas (cuando es un cultivo sólido), dado el lento crecimiento de las micobacterias, gracias a su moderada sensibilidad y especificidad son considerados la prueba estándar de referencia para la detección de *Mycobacterium tuberculosis*. El tiempo de monitoreo

disminuye cuando el cultivo es en medio líquido, pues permite la detección de *Mycobacterium tuberculosis* luego de 7 a 14 días después de la siembra [30].

En este estudio se evidenció el buen desempeño del cultivo en medio líquido, ya que demostró resultados más rápidos y detectó como positivas dos muestras de lavado broncoalveolar que presentaron un resultado negativo en el cultivo sólido.

En conjunto, la baciloscopia por coloración de Ziehl Neelsen y el cultivo ofrecen una buena herramienta para el diagnóstico por laboratorio de la tuberculosis. No obstante, ambas pruebas pueden ser negativas en pacientes paucibacilares, con consecuencias serias para el paciente y la comunidad [29]. Por tal razón, desde hace algunos años se hace más uso de las pruebas moleculares para confirmar el diagnóstico de tuberculosis, ya que son metodologías rápidas, altamente sensibles y específicas, y con rendimientos iguales o mejores que las pruebas tradicionales [31]. Esto queda en evidencia con el presente estudio, donde los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa y el cultivo mostraron una buena concordancia, con un índice Kappa de 0,99, y una gran diferencia en los tiempos de reporte de los resultados, los cuales son inferiores en la reacción en cadena de la polimerasa, lo que impacta positivamente en la rápida implementación de medidas de manejo y tratamiento del paciente.

La capacidad de detección del bacilo por el cultivo es ampliamente superada por la de la reacción en cadena de la polimerasa, ya que esta última puede detectar desde una a cinco copias del bacilo, con una linealidad de 10 copias por reacción [27-29].

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAA), como la reacción en cadena de la polimerasa, para el diagnóstico de un organismo perteneciente al complejo de *Mycobacterium tuberculosis*, son pruebas rápidas que permiten obtener resultados oportunos en los pacientes en los que la sospecha de tuberculosis es de moderada a alta, donde provee una información importante y con beneficios para la salud pública. Además, estas pruebas, en comparación con el extendido coloreado con Ziehl Neelsen, tienen un excelente valor predictivo positivo (mayor al 95%) para diferenciar entre *Mycobacterium tuberculosis* de *Mycobacterium non tuberculosis*; además, permiten establecer rápidamente la presencia de tuberculosis en el 50% al 80% de muestras con extendidos negativos, las cuales pueden ser, posteriormente, positivas en el cultivo [32,33].

En extendidos de muestras respiratorias coloreados con Ziehl Neelsen, positivas para *Mycobacterium tuberculosis*, la sensibilidad y especificidad de los métodos moleculares son del 95% y el 98% respectivamente; en extendidos de muestras negativas, la sensibilidad es alrededor del 75% al 95% [34,35]. De esta manera, una prueba molecular positiva en un paciente con sospecha clínica soporta el diagnóstico de tuberculosis, al igual que un resultado de extendido coloreado con Ziehl Neelsen positivo con una prueba molecular positiva [36]; aunque una prueba molecular negativa no excluye la enfermedad en un paciente con sospecha clínica [37,38].

El hallazgo de una muestra con resultado positivo, mediante la reacción en cadena de la polimerasa, pero con cultivo negativo, se puede deber a la presencia de microorganismos no cultivables de *Mycobacterium tuberculosis*, que no son viables debido a tratamientos antibióticos previos, anestésicos

cos presentes en la muestra o los procedimientos de descontaminación de la muestra previos a la siembra que llevan a la negativización de los cultivos. En este trabajo se obtuvieron seis muestras positivas por reacción en cadena de la polimerasa que presentaron cultivos y baciloscopias negativos, en las que no se pudo identificar la razón de la discrepancia, por lo que se consideraron como falsos positivos. No obstante, se considera que se podría tratar de infecciones latentes que son detectadas en la reacción en cadena de la polimerasa [39].

Si se habla de oportunidad, los resultados de las pruebas moleculares tardan alrededor de seis horas y, en algunos casos, permiten identificar simultáneamente genes de resistencia a medicamentos [40,41].

Conclusiones

A pesar de toda la información dada por los estudios de laboratorio, el conocimiento del estado clínico del paciente es invaluable al momento de la interpretación de las pruebas diagnósticas, debido a los falsos negativos que se pueden presentar en las baciloscopias y en los cultivos; o a los falsos positivos en la reacción en cadena de la polimerasa [42].

El lavado broncoalveolar es de gran importancia como muestra biológica para el diagnóstico de varias enfermedades pulmonares y el monitoreo de las mismas. La capacidad para detectar agentes infecciosos, en este tipo de muestras, es alta, lo que permite realizar un diagnóstico definitivo de la condición patológica en sospecha [43].

El uso de la reacción en cadena de la polimerasa en lavados broncoalveolares, para la detección de *Mycobacterium tuberculosis*, es

superior en tiempo, sensibilidad y especificidad que el extendido y el cultivo, lo que demuestra que es una prueba efectiva que, en conjunto con los datos clínicos del paciente, permite hacer un rápido abordaje diagnóstico de la tuberculosis.

Bibliografía

1. **World Health Organization.** Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Ginebra, Suiza: WHO Press; 2015.
2. **Organización Mundial de la Salud.** Tuberculosis. Nota descriptiva. 2017. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>. Consultado: oct 2017.
3. **República de Colombia, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud.** Plan Estratégico: Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015. Para la Expansión y Fortalecimiento de la Estrategia Alto a la TB. 2009. Disponible: http://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-ops-oms-colombia&alias=327-plan-estrategico-colombia-libre-de-tuberculosis-2010-2015&Itemid=688. Consultado: oct 2017.
4. **Organización Mundial de la Salud.** Informe mundial sobre la tuberculosis 2016. 2016. Disponible: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary_es.pdf?ua=1. Consultado: oct 2017.
5. **Tripathy S, Kumar R, Singh SD.** Prevalence of multidrug resistant pulmonary tuberculosis in North Bihar. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: LC09-LC12.
6. **Theegarten D, Totsch M, Worm K, Darwiche K, Anhenn O, Wohlschlagler J.** [Diagnosis of pulmonary tuberculosis using Ziehl-Neelsen stain and polymerase chain reaction]. *Pathologe* 2013; 34: 305-309.
7. **Selman B C, Poggi M H, Román JC, García C P, Lagos L M.** Análisis retrospectivo del rendimiento de AmpliCor-PCR® para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras respiratorias y no respiratorias con baciloscopia negativa. *Rev Chil Infecto* 2009; 26: 495-498.
8. **Gholoobi A, Masoudi-Kazemabad A, Meshkat M, Meshkat Z.** Comparison of Culture and PCR Methods for Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* in Different Clinical Specimens. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7: e8939.
9. **Bajrami R, Mulliqi G, Kurti A, Lila G, Raka L.** Comparison of GeneXpert MTB/RIF and conventional methods for the diagnosis of tuberculosis in Kosovo. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10: 418-422.
10. **Chida N, Shah M.** Infectious Diseases (ID) Learn-

- ing Unit: How Rapidly to Evaluate for Active Tuberculosis Disease in Low-Prevalence Settings. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: 1-4.
11. **Le Palud P, Cattoir V, Malbruny B, Magnier R, Campbell K, Oulkhovir Y, et al.** Retrospective observational study of diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay on fiberoptic bronchoscopy sampling for early diagnosis of smear-negative or sputum-scarce patients with suspected tuberculosis. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 137-137.
 12. **Peña C, Céspedes M, Wolff M, Álvarez F, Garay C, Medina M, et al.** Diagnóstico bacteriológico de tuberculosis pulmonar mediante fibrobroncoscopia en pacientes con VIH. *Rev Chil Enf Respir* 2014; 30 46-53.
 13. **Baro A, Shah I, Chandane P, Khosla I.** Pulmonary alveolar proteinosis in a 10-year-old girl masquerading as tuberculosis. *Oxf Med Case Reports* 2015; 2015: 300-302.
 14. **Martins Soares V, Da Silva Carvalho W, Spindola De Miranda S.** Utilization of bacteriological culture for increased diagnostic performance at a tuberculosis reference center hospital. *Rev Argent Microbiol* 2012; 44: 173-176.
 15. **Gobierno de Chile, Ministerio de Salud, Instituto de Salud Pública.** Manual Bacteriología TBC: Diagnóstico de tuberculosis. 2010. Disponible: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2010/05/Manual%20bacteriolog%C3%ADa%20TBC.pdf>. Consultado: oct 2017.
 16. **Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N.** Xpert® Mtb/Rif assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: 1-166.
 17. **Park JS.** Issues Related to the Updated 2014 Korean Guidelines for Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2016; 79: 1-4.
 18. **Ortiz-Marín DC, Aristizábal BH.** Métodos diagnósticos moleculares en tuberculosis. *Medicina UPB* 2013; 32 144-150.
 19. **D'Alessandro A, de Waard JH.** Evaluación de dos pruebas comerciales para el serodiagnóstico de la tuberculosis pulmonar. *Rev Chil Infectol* 2008; 25: 37-40.
 20. **Osman AL, Saeed NS, Elhassan MM.** Polymerase Chain Reaction targeting insertion sequence IS6110 for the diagnosis of pulmonary tuberculosis among Sudanese children and young adults. *Int J Mycobacteriol* 2014; 3: 252-258.
 21. **Raveendran R, Wattal C.** Utility of multiplex real-time PCR in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Braz J Infect Dis* 2016; 20: 235-241.
 22. **Olsen SR, Long R, Tyrrell G, Kunimoto D.** Induced sputum for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: Is it useful in clinical practice? *Can Respir J* 2010; 17: e81-84.
 23. **Mohan A, Sharma SK.** Fibreoptic bronchoscopy in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: current status. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2008; 50: 67-78.
 24. **Centers for Disease Control and Prevention.** Updated Guidelines for the Use of Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Tuberculosis. *MMWR* 2009; 58 7-10.
 25. **Nava-Paz O, Hassani M, Prieto L.** Evaluación de la baciloscopia, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. *Kasmera* 2005; 33: 119-131.
 26. **Moore DF, Guzman JA, Mikhail LT.** Reduction in turnaround time for laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis by routine use of a nucleic acid amplification test. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 247-254.
 27. **Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al.** A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-196.
 28. **Chagas M, Maurici R, Bazzo ML, dos Santos JI.** The use of polymerase chain reaction for early diagnosis of tuberculosis in *Mycobacterium tuberculosis* culture. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43: 543-548.
 29. **Manosuthi W, Wiboonchutikul S, Sungkanuparph S.** Integrated therapy for HIV and tuberculosis. *AIDS Res Ther* 2016; 13: 22.
 30. **Chihota VN, Grant AD, Fielding K, Ndibongo 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; 14: 1024-1031.
 31. **Schumacher SG, Sohn H, Qin ZZ, Gore G, Davis JL, Denkinger CM, et al.** Impact of Molecular Diagnostics for Tuberculosis on Patient-Important Outcomes: A Systematic Review of Study Methodologies. *PLoS One* 2016; 11: e0151073.
 32. **Ryu YJ.** Diagnosis of pulmonary tuberculosis: recent advances and diagnostic algorithms. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015; 78: 64-71.
 33. **Cheng VC, Yew WW, Yuen KY.** Molecular diagnostics in tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 711-720.
 34. **Campos M, Quartín A, Mendes E, Abreu A, Gurevich S, Echarte L, et al.** Feasibility of shortening respiratory isolation with a single sputum nucleic acid amplification test. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 300-305.
 35. **Conaty SJ, Claxton AP, Enoch DA, Hayward AC, Lipman MC, Gillespie SH.** The interpretation of nucleic acid amplification tests for tuberculosis: do rapid tests change treatment decisions? *J Infect* 2005; 50: 187-192.
 36. **Chaisson LH, Roemer M, Cantu D, Haller B, Millman AJ, Cattamanchi A, et al.** Impact of GeneXpert MTB/RIF assay on triage of respiratory isolation rooms for inpatients with presumed tuberculosis: a hypothetical trial. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1353-1360.

37. Lyra JM, Maruza M, Verza M, Carneiro MM, Albuquerque Mde F, Rossetti ML, et al. Evaluation of four molecular methods for the diagnosis of tuberculosis in pulmonary and blood samples from immunocompromised patients. Mem Inst Oswaldo Cruz 2014; 109: 805-813.
38. Lee SH, Kim SW, Lee S, Kim E, Kim DJ, Park S, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis using a novel ultrafast chip-type real-time polymerase chain reaction system. Chest 2014; 146: 1319-1326.
39. Agudelo CA, Builes LN, Hernández M, Robledo J. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Iatreia 2008; 21: 321-332.
40. Theron G, Peter J, Calligaro G, Meldau R, Hanrahan C, Khalfey H, et al. Determinants of PCR performance (Xpert MTB/RIF), including bacterial load and inhibition, for TB diagnosis using specimens from different body compartments. Sci Rep 2014; 4: 5658.
41. Kulkarni S, Singh P, Memon A, Nataraj G, Kanade S, Kelkar R, et al. An in-house multiplex PCR test for the detection of Mycobacterium tuberculosis, its validation & comparison with a single target TB-PCR kit. Indian J Med Res 2012; 135: 788-794.
42. Schluger NW. Changing approaches to the diagnosis of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2020-2024.
43. Nikbakhsh N, Bayani M, Siadati S. The Value of Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Sputum Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis. Iran J Pathol 2015; 10: 35-40.

Introduction: in patients with a high clinical suspicion, radiological alterations and respiratory symptoms compatible with pulmonary tuberculosis it is recommended to obtain samples of bronchoalveolar lavage to improve the diagnostic sensitivity of the test used. **Objective:** To describe the performance of polymerase chain reaction (PCR) for Mycobacterium tuberculosis detection in bronchoalveolar lavage samples in suspected cases of pulmonary tuberculosis. **Material and methods:** A retrospective analytical study of 611 bronchoalveolar lavage samples from 606 patients with suspected pulmonary tuberculosis who attended in Hospital Pablo Tobón Uribe (Colombia) between 2005 and 2015 was performed. Sensitivity, specificity and positive and negative predictive values of polymerase chain reaction were calculated by comparison with the culture (gold standard). **Results:** From the total of analyzed samples 4.9% were positive for Mycobacterium tuberculosis by polymerase chain reaction positive and 3.9% by culture. Of the polymerase chain reaction positive samples, 80% (24/30) were positive on the culture. The sensitivity, specificity, negative and positive predictive values of polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis in bronchoalveolar lavage samples were 100%, 99.0%, 100%, 80.0%, respectively. **Conclusion:** Polymerase chain reaction for the detection of Mycobacterium tuberculosis in bronchoalveolar lavage samples is superior in time, sensitivity and specificity, than the smear and culture, proving to be effective, together with the clinical data, to make a rapid diagnostic approach.

Key words: Mycobacterium tuberculosis, bronchoalveolar lavage, Polymerase Chain Reaction, culture media.