



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS
DE LA TUBERCULOSIS

NEIRA LEON EDWIN GUSTAVO
MÉDICO

MACHALA
2019



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS PRUEBAS
DIAGNOSTICAS DE LA TUBERCULOSIS

NEIRA LEON EDWIN GUSTAVO
MÉDICO

MACHALA
2019



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LA
TUBERCULOSIS

NEIRA LEON EDWIN GUSTAVO
MÉDICO

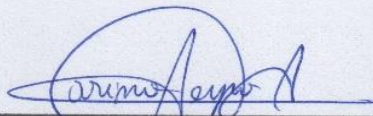
SERPA ANDRADE CARINA ALEXANDRA

MACHALA, 05 DE FEBRERO DE 2019

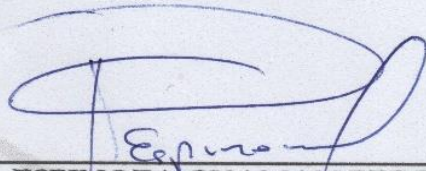
MACHALA
05 de febrero de 2019

Nota de aceptación:

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LA TUBERCULOSIS, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



SERPA ANDRADE CARINA ALEXANDRA
0302005913
TUTOR - ESPECIALISTA 1



ESPINOZA GUAMAN PEDRO SEBASTIAN
0102088499
ESPECIALISTA 2



ZAMBRANO LUNA JUSTINO ALBERTO
0923563266
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: martes 05 de febrero de 2019 - 09:54

Urkund Analysis Result

Analysed Document: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICA
TB.docx (D47072698)
Submitted: 1/21/2019 2:09:00 PM
Submitted By: egneira_est@utmachala.edu.ec
Significance: 2 %

Sources included in the report:

http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia_tuberculosis.pdf
<https://docplayer.es/69598778-Diagnostico-de-tuberculosis-pleural-mediante-metodos-moleculares-y-metodos-fenotipicos-en-hospitales-de-la-red-publica-y-privada-de-bogota.html>

Instances where selected sources appear:

2

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, NEIRA LEON EDWIN GUSTAVO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LA TUBERCULOSIS, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

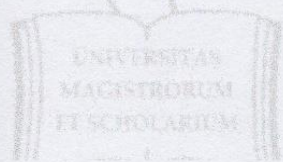
El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 05 de febrero de 2019



NEIRA LEON EDWIN GUSTAVO
0705377430



DEDICATORIA

El presente trabajo realizado es dedicado a mi Dios, que guía mis pasos, y siempre me ha brindado fortaleza para dominar aquellas barreras que se han presentado en el camino. Mis padres por apoyarme de forma incondicional, con sus consejos me han dado la motivación de seguir adelante, para alcanzar mi metas planteadas, de manera exitosa y así alcanzar el objetivo de ser un excelente profesional.

Neira León Edwin Gustavo

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento eterno a mi Dios por brindarme su protección divina en este camino lleno de obstáculos. A mi tutora de este trabajo de graduación, Dra. Carina Serpa Andrade, que me brindó su confianza, apoyo, consejos y dedico horas de su tiempo para poder realizar y finalizar exitosamente este trabajo.

Además le doy gracias a nuestra querida Universidad y el cuerpo docente que lo conforman pues gracias a su enseñanza, sus consejos, su paciencia y comprensión hoy he alcanzado mi objetivo.

Un fraterno agradecimiento a quienes nos acompañaron e impulsaron para poder terminar este trabajo a mis queridos padres que con sus sacrificios, su esfuerzo y todo su amor me alentaron a no decaer, abuelitos, hermanos, amigos y demás quienes siempre demostraron su apoyo tendiéndome una mano cuando más necesité y me motivaron a salir adelante para cumplir hoy mi sueño.

Neira León Edwin Gustavo

RESUMEN

La tuberculosis es un problema de Salud Pública mundial con una tasa mortalidad de 1.7 millones, de los cuales 0.4 millones de infectados fueron diagnosticados de VIH. En Ecuador se reportó 5.134 casos nuevos de tuberculosis en el año 2016 siendo las provincias del Guayas y El Oro las que reportan un incremento significativo de 2863 y 294 casos respectivamente.(1) Actualmente los criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos permiten el diagnóstico de la enfermedad. **Objetivo:** Determinar la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas de la tuberculosis **Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo basado en la revisión de artículos científicos en bases de datos de PubMed, Elsevier, Sciece direct, limitando la búsqueda a artículos en revista indexadas de los últimos 5 años, en español e inglés; además de guías y normativas vigentes en el Ministerio de Salud Pública. **Conclusión:** Las herramientas diagnosticas basados en estudios moleculares, tienen una sensibilidad y especificidad 92.4% y 97.1% pero debido a su alto costo son poco empleadas en los países endémicos de tuberculosis. La baciloscopia en Ecuador constituye el método de diagnóstico temprano con una sensibilidad del 22 al 80% y con una especificidad del 90%.(2)

Palabras Claves:

Tuberculosis, GeneXpert, Baciloscopia, Diagnostico, Tuberculina

ABSTRACT

The tuberculosis is a problem of Public world Health with a rate mortality of 1.7 millions, of which 0.4 million of infected were diagnosed of HIV. In Ecuador 5.134 new cases of tuberculosis were brought in the year 2016 being the provinces of the Guayas and The Gold those who bring a significant increase of 2863 and 294 cases respectively. (1) Nowadays the clinical, radiological and microbiological criteria allow the diagnosis of the disease. I target: Determine the sensibility and specificity of the diagnostic tests of the tuberculosis Methods: it is a question of a descriptive study based on the review of scientific articles in databases of PubMed, Elsevier, Science direct, limiting the search to articles in magazine indexed of last 5 years, in Spanish and English; besides guides and in force regulations in the Department of Public Health. Conclusion: The diagnostic tools based on molecular studies, 92.4 % and 97.1 % have a sensibility and specificity but due to his high cost they are little used in the endemic countries of tuberculosis. The bacilloscopy in Ecuador constitutes the method of early diagnosis with a sensibility from 22 to 80 % and with a specificity of 90 %. (2)

Keywords:

Tuberculosis, GeneXpert, Bacilloscopy, Diagnosis, Tuberculin

INDICE

1.	INTRODUCCION.....	8
2.	DESARROLLO	10
2.1.	HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD:.....	10
2.2.	ASPECTO EPIDEMIOLOGICO	10
2.3.	ETIOLOGIA	11
2.4.	MODO DE CONTAMINACION	11
2.5.	INMUNIDAD FRENTE A LA TUBERCULOSIS.....	12
2.6.	FASES DE LA TUBERCULOSIS:.....	12
2.7.	TIPOS.....	13
2.7.1.	TUBERCULOSIS PULMONAR	13
2.7.2.	TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR.....	13
2.7.3.	TUBERCULOSIS MILLIAR.....	13
2.7.4.	TUBERCULOSIS GANGLIONAR	13
2.7.5.	TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR	14
2.7.6.	TUBERCULOSIS INTESTINAL Y PERITONEAL	14
2.7.7.	TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	14
2.7.8.	TUBERCULOSIS URINARIA	14
2.7.9.	TUBERCULOSIS GENITAL	15
2.7.10.	TUBERCULOSIS PERICARDICA	15
2.7.11.	TUBERCULOSIS PLEURAL.....	15
2.7.12.	TUBERCULOSIS CUTANEA Y PARTES BLANDAS	15
2.8.	PRUEBAS DIAGNOSTICAS.....	15
2.8.1.	METODOS DE IMAGEN	16
2.8.2.	TUBERCULINA.....	16
2.8.3.	BACILOSCOPIA	17
2.8.4.	CULTIVO.....	17
2.8.5.	INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY- IGRA	18
2.8.6.	ADENOSINA DESAMINASA.....	18
2.8.7.	REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR).....	19
2.8.8.	GENEXPERT MTB/RIF®	19
3.	DISCUSION.....	20
4.	CONCLUSION.....	22
5.	RECOMENDACIONES	23
6.	BIBLIOGRAFÍA:.....	24

1. INTRODUCCION

La tuberculosis (TB) es un grave problema de Salud Pública mundial, ocasionando anualmente 1.7 millones de muertes de los cuales 0.4 millones tenían el VIH como comorbilidad. El 64% de estos fallecidos son principalmente de países como India, seguida de Indonesia, China, Filipinas, Pakistán, Nigeria y Sudáfrica. (3)

Esta patología se estima que alrededor del mundo existen 10.4 millones de personas con esta infección, de los cuales se dividen con 56 % para el género masculino, 34% para el género femenino y 10 % niños. La población con antecedente de VIH representaron 11% de TB. (3)

A nivel de América en el 2015, se estimó 268.000 casos nuevos de TB, y se reportaron 230.519; en este grupo 217.081 fueron casos nuevos y recaídas, y 13.438 se encontraban tratados previamente. Concerniente a la mortalidad se estimó 19.000 casos.(4)

En base a las estimaciones de la OMS para el Ecuador se esperó 8.400 casos nuevos de TB, sin embargo el Sistema Nacional de Salud y la Red de prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis reportó 5.215 casos, lo que alcanzó un 62.08% de la estimación anual, de estos casos reportados 5.097 correspondían a casos nuevos y recaídas; además 118 casos fueron previamente tratados. (3)

En el 2016, según datos reportados de la Dirección Nacional de estadísticas y Análisis de la información de salud de nuestro país reporta un incremento comparado con los años anteriores de 5.134 casos nuevos, las provincias del Guayas y El Oro reportan 2863 y 294 casos nuevos de TB.(1)

En la actualidad el cuadro clínico, los hallazgos radiográficos y resultados microbiológicos son herramientas diagnósticas de la TB, la desventaja de cada uno de los métodos de diagnóstico se relaciona con su sensibilidad y especificidad; debido a esto se ha analizado en diversos estudios las técnicas microbiológicas moleculares rápidas en especial el GeneXpert que comparado a la baciloscopia es más sensible y tiene la capacidad de detectar la tuberculosis, resistencia a rifampicina y el GenoType. (5)

La OMS en la actualidad recomienda para la detección de la TB y la resistencia a la rifampicina a la prueba Xpert MTB/RIF® y la precisa como la prueba de diagnóstico rápido disponible actualmente. (3)

2. DESARROLLO

2.1. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD:

Las micobacterias poseen un mecanismo que les permite sobrevivir e impiden la formación del fagolisosoma, por lo que sobreviven en el interior del macrófago, el cual sufre de apoptosis, que atrae a los polimorfonucleares y otros monocitos que fagocitan a las células infectadas con la micobacteria; y la necrosis del macrófago conduce a la liberación de las micobacterias, que pueden replicarse e infectar otros macrófagos. (6)

Cuando los macrófagos alveolares mueren, estos liberan restos celulares que contienen el bacilo de Koch (BK) los cuales son fagocitados por las células dendríticas, y secretan citosinas y quimiocinas cuya función es atraer células inflamatorias. Las células dendríticas alcanzan los ganglios linfáticos, para reclutar linfocitos y los llevan al foco de infección pulmonar, ocasionando que el granuloma se forme limitando el crecimiento bacteriano. (6)

La lesión primaria se delimita en zonas pulmonares a su elección del pulmón; y las lesiones secundarias no suelen dar manifestación clínica, aunque se disemina por todo el organismo produciendo tuberculosis en meninges, pleura, pericardio, huesos, riñones y pulmones. (6)

2.2. ASPECTO EPIDEMIOLOGICO

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa producida por el Mycobacterium Tuberculosis, que se alberga mayormente en los pulmones logrando también afectar otros órganos, la transmisión indirecta se refiere de persona a persona por medio de inhalación de bacilo que se encuentra en aerosoles emitidos cuando una persona tose, estornuda o habla. (7)

La epidemia de TB se originó en el Reino Unido en el siglo XVI, se diseminó a otras regiones de Europa y unas décadas después, ocasiono el fallecimiento de cientos de miles de personas (8)

En Asia y África no se establece picos máximos ya que los casos se encuentran en aumento, al contrario en América se llegó a los picos máximos en 1900; en estadísticas del 2012 nos muestran un elevado número de enfermos de 276,235, con una tasa anual de morbilidad en 29 por cada 100,000 habitantes. (8)

En el 2012, los diez países de América con mayor tasa de morbilidad por TB considerando el número de enfermos por cada 100.000 personas de mayor a menor fueron Haití 217.3, Bolivia 128.9, Perú 98.6, Ecuador 62, Guatemala 61.7, Brasil 46.8, Venezuela 37.0, Colombia 34.1, Argentina 24.5 y México 23.5. (8)

2.3. ETIOLOGIA

El *Mycobacterium* conforma la familia *Mycobacteriaceae*, los cuales corresponden al orden: actinomicetales, que se distinguen por una mayor cantidad de guanina y citosina. Se conocen cerca de 170 especies, pero un pequeño porcentaje son productores de tuberculosis. (9)

El bacilo de Koch, tiene forma alargada, tiene de longitud 3 a 5 μm , o pueden ser curvos en forma de masa, inmóviles, no esporulados, en su interior posee gránulos citoplasmáticos. Son, ácido básico resistentes, aerobios o microaerófilos. (4)

Prolifera de 15 a 20 horas, debido a lo cual el cultivo en medios convencionales tarda de 3 a 6 semanas, y en los nuevos sistemas automatizados tarda menos de 1 a 2 semanas. Es resistente a los medios físicos y químicos, su pared celular está compuesta de peptidoglicanos y moléculas de arabinogalactano-micolato, rodeada de lípidos y polipéptidos; además de glucolípidos superficiales y fenólicos muy antigénicos que conforman el 25% el peso de la pared. Su transmisión es por medio de bioaerosoles. (10)

2.4. MODO DE CONTAMINACION

El contagio es indirecto es decir el microorganismo causante de tuberculosis ingresa a través de las vías aéreas, se dirige a los pulmones. Si su replicación es eficaz, se disemina cuando la persona al toser, estornudar o hablar, expulsa micropartículas llamadas gotitas de Flügge (gotas de saliva). (7)

La tos produce alrededor de 3.500 partículas, y el estornudo un millón de partículas las cuales sobreviven en el aire hasta por 9 horas. Las partículas de mayor tamaño ingresan por medio de la nasofaringe, llegando al árbol traqueo bronquial, para ser expulsado por el tapiz mucociliar. Al contrario, las partículas más pequeñas que miden micras, ingresan por la misma vía, pero llega a los alvéolos y pueden producir tuberculosis. (6)

2.5. INMUNIDAD FRENTE A LA TUBERCULOSIS

Existen dos tipos de respuesta: la celular y la hipersensibilidad de tipo tardío (HTT). La respuesta celular se encuentra mediada por los linfocitos Th1, que se activan por antígenos del *Mycobacterium tuberculosis*, que se presentan a las células dendríticas y macrófagos, por medio de la producción de diversas citosinas liberadas como las linfocinas, produciendo un llamado a los monocitos, NK, linfocitos T citotóxicos y linfocitos Th, que producen la apoptosis de macrófagos en cuyo interior se ha reproducido la micobacteria. (8)

La hipersensibilidad de tipo tardío (HTT) es potente, citotóxica, produciendo esta respuesta la necrosis caseosa y licuefacción del tejido infectado por micobacterias; esta respuesta es desencadenada por proteínas que se emplean para realizar la prueba cutánea de la tuberculina (Derivado proteico purificado o PPD). (8)

2.6. FASES DE LA TUBERCULOSIS:

Existen 5 fases evolutivas, cada una de estas relacionadas con la actividad del microorganismo, la participación de las células de defensa y el daño tisular. (8)

Las dos primeras fases evolutivas están conformadas por la producción o no de los granulomas asociados a la primoinfección, la reactivación del crecimiento bacilar en los macrófagos no activados que recién arriban a la zona infectada. (8)

En la tercera fase se produce la necrosis caseosa, cuyo efecto es el daño tisular y la destrucción de los macrófagos infectados. La cuarta fase establece la cantidad de lesión tisular por los bacilos en la periferia del centro caseoso y se replican en los macrófagos no activados que por efecto de la HTT. En la quinta fase, los restantes bacilos que no fueron eliminados por los mecanismos de defensa producen licuefacción del centro caseoso, que permite su reproducción extracelular. (8)

Estas fases colaboran con el ingreso de bacilos al árbol bronquial, y su posterior diseminación a otras partes del pulmón y, ser expulsados al medio externo permitiendo que se transmita. (8)

2.7. TIPOS

2.7.1. TUBERCULOSIS PULMONAR

La tuberculosis pulmonar es la más frecuente, cuyos síntomas son a nivel sistémicos, tos seca o productiva, hemoptoica; suele estar acompañado de otros síntomas no específicos como disnea y dolor pleurítico. Lo cual nos da una orientación científica, para su corroboración se solicita las pruebas de laboratorio. (11)

2.7.2. TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

La tuberculosis extrapulmonar (TBE) compromete cualquier órgano del cuerpo, su mecanismo de producción es por diseminación de un foco pulmonar, asociada en su mayoría con inmunosupresión, sobre todo en portadores de VIH- Sida, por lo que se sugiere realizar el cribado de esta patología a pacientes con tuberculosis. (12)

En pacientes con VIH, la prevalencia de tuberculosis tiene cifras del 62%, y apenas el 20% de las tuberculosis extrapulmonares se presentan en pacientes sin VIH. (12)

La tuberculosis extrapulmonar se disemina por vía hematógica y linfática, por lo que la inmunidad celular específica, forma anti TNF alfa, Il-12 e interferón gamma, produciendo protección frente a la bacteria que conlleva a la formación de granulomas que en su interior encapsulan bacilos factibles. (13)

Los factores de riesgo para un desarrollo de tuberculosis extrapulmonar son la edad, sexo femenino, la existencia de infección por VIH y las comorbilidades del paciente como insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus o enfermedades autoinmunes. (13)

2.7.3. TUBERCULOSIS MILLIAR

Otra patología causada por diseminación hematógica es la tuberculosis milliar dado por la activación de un foco latente: ataca a lactantes, niños, personas adultas mayores y pacientes inmunodeprimidos, hace referencia a nivel pulmonar con pequeños nódulos blanquecinos que representan gravedad en la persona infectada. (13,14)

2.7.4. TUBERCULOSIS GANGLIONAR

De la forma extrapulmonar, la ganglionar afecta a niños y adultos mayores, originada por una reactivación de un foco, la parte con mayor frecuencia es la linfadenopatía

cervical aparece como un masa, no produce síntomas, crece de manera progresiva, llegando a producir necrosis, fistulas que pueden drenar su contenido, a esto se lo denomina escrófula. (11,13).

2.7.5. TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR

Patología que afecta a los huesos, específicamente la columna vertebral sobre todo a nivel dorsal, originada por diseminación hematológica donde ataca inicialmente la zona anterior de los cuerpos vertebrales y por continuidad llegar a los discos , concluyendo a una compresión medular. (11)

2.7.6. TUBERCULOSIS INTESTINAL Y PERITONEAL

Patología que afecta más a nivel del íleon terminal y ciego presentándose en forma de úlceras, su manifestación clínica es dolor abdominal difuso que aumenta con la palpación y se acompaña de distensión abdominal, diarrea o estreñimiento, su diagnóstico diferencial son la enfermedad inflamatoria intestinal y neoplasia por lo que su diagnóstico se basa en estudios de biopsias de manera específica acompañado de su clínica. (11)

La tuberculosis peritoneal según su epidemiología es 1 – 2 % en todo el mundo se caracteriza por ser granulomatosa causada por diseminación hematológica desde un foco pulmonar o la rotura de vasos linfáticos retroperitoneales y mesentéricos, por continuidad de trompas de Falopio o contaminación directa en pacientes con terapia de reemplazo renal. (12)

2.7.7. TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Es poco frecuente, producida de manera hematológica por un foco infeccioso, la patología que se da es la meningitis bacteriana, que se presenta un cuadro clínico agudo acompañado de cefalea, astenia, y llegando afectar a los pares craneales. Su complicación es el deterioro de la conciencia y otros pocos frecuentes como hidrocefalia. (11)

2.7.8. TUBERCULOSIS URINARIA

Patología con mayor epidemiología en el género masculino, de todas los tipos extrapulmonares, representa un 6.5% , ocasionada por vía hematológica, en periodos tempranos no ocasiona signos y síntomas, posteriormente forma granulomas llegando

a formar estenosis del uréter y vejiga como consecuencia una hidronefrosis e insuficiencia renal. (11,13)

2.7.9. TUBERCULOSIS GENITAL

Dentro de las diversas etiologías de la infertilidad tenemos la tuberculosis genital, ataca a los órganos reproductores masculino específicamente la próstata, testículos de forma aguda, en cambio las mujeres más frecuente es en la trompa de Falopio con una clínica muy variable. (11)

2.7.10. TUBERCULOSIS PERICARDICA

La dos formas que pueden afectar al pericardio son por vía hematógena o contigüidad, sus manifestaciones clínicas son agudas, que no cede con medicación antiinflamatoria, dentro de estas tenemos la pericarditis constrictiva, derrame pericárdico. (11)

2.7.11. TUBERCULOSIS PLEURAL

Con mayor prevalencia de todas las formas extrapulmonares, su mecanismo de acción se manifiesta por una reacción de hipersensibilidad a los antígenos de la micobacteria a nivel pleural, que se da por la rotura de focos subpleurales, por lo cual su afectación es unilateral en la mayoría de los casos y se resuelve con tratamiento. (13)

2.7.12. TUBERCULOSIS CUTANEA Y PARTES BLANDAS

Su epidemiología abarca 2 % en países desarrollados, muy bajo para su transmisión, sin embargo tiene orígenes de *Micobacterium bovis* con una clínica aguda y variable, se asocia con la tuberculosis visceral en un 28 % de los casos. (13)

2.8. PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Para su tratamiento oportuno debemos llegar a un diagnóstico temprano, y eficaz; tomando en cuenta que muchos pacientes con baciloscopia negativa y cultivo positivo también transmiten esta enfermedad en un 20%, y el incremento de casos resistencias a distintos fármacos. (9)

El método diagnóstico más extendido, económico y rápido es la microscopia, sin embargo posee demasiados inconvenientes por lo que ahora se desarrollan y emplean otros métodos basados en biología molecular. (9)

2.8.1. METODOS DE IMAGEN

La principal es la radiografía de tórax, que sirve de apoyo para llegar a un diagnóstico y su seguimiento; aunque una placa de tórax normal no descarta que exista una enfermedad pulmonar, se debe conocer bien como valorar y ser minucioso en su interpretación para identificar cualquier hallazgo y considerarlo sospechoso para complementarlo con la clínica y las demás pruebas complementarias. (14)

La radiografía es una técnica sensible, más no específica; por lo que aunque identifiquemos lesiones que sugieren TB, no se debe diagnosticar de tuberculosis, sin tener exámenes de laboratorio que lo corroboren. (5)

La tomografía computarizada de tórax es complementaria a la radiografía de tórax, en caso de dudan sobre todo para tuberculosis extrapulmonar presentaciones diseminadas de la enfermedad. Se debe emplear contraste endovenoso para identificar adenopatías hiliares. (14)

2.8.2. TUBERCULINA

La prueba de tuberculina (PPD) identifica la hipersensibilidad hacia proteínas del bacilo de Koch, que se presenta cuando se posee infección por Mycobacterium tuberculosis, aunque puede presentarse en personas vacunadas con BCG. (5)

En personas infectadas por esta micobacteria se produce una reacción inflamatoria que ocasiona infiltración celular de la dermis que origina una induración visible y palpable, junto con edema, eritema; a las 72 horas se reevalúa cuando esta induración tiene un diámetro mayor o igual a 5 mm es positivo. Está prueba se positiviza entre 2 y 12 semanas después de la infección, sin embargo, puede dar falsos positivos en vacunados con BCG. (5)

2.8.3. BACILOSCOPIA

La baciloscopia, es la técnica bacteriológica principal para detección de casos y control de tratamiento, la identifica en un 70 a 80% de los casos con tuberculosis pulmonar positiva. (2)

Es la prueba diagnóstica disponible más rápida, sencilla y económica, su técnica se basa en la observación directa de bacilos ácido-alcohol resistente mediante tinción de Ziehl-Neelsen. (2)

Se positiviza la muestra cuando existe la presencia de 5.000 a 10.000 bacterias/ml. Su sensibilidad es baja de 20 a 80% según el área, sobre todo en los casos de TB extrapulmonar; en áreas con mayor prevalencia se alcanza cifras más altas de sensibilidad. (15)

Las ventajas son su técnica simple, bajo costo, es rápida y con una especificidad alta, según el área de incidencia de TB. Disminuye su eficacia porque no distingue micobacterias no tuberculosa. (15)

La desventaja es que posee una sensibilidad global escasa (22-80% de los cultivos positivos), debido a esto su capacidad diagnóstica se ha limitado en áreas geográficas con una incidencia de TB baja, y en formas extrapulmonares. (2) Además no permite diferenciarse entre mycobacterium tuberculosis de otras especies no tuberculosas, ni si es sensible o resistente. (15)

2.8.4. CULTIVO

Se positiviza cuando existen 100-500 bacterias/ml, a través del estudio fenotípico de sensibilidad antibiótica. Es el método más sensible y tiene la ventaja de que tiene la capacidad de diferenciar la tuberculosis sensible de la resistente. (15)

Está técnica presenta el inconveniente de ser lento el crecimiento del bacilo tuberculoso, retrasando el diagnóstico de la enfermedad. A pesar de que se ha desarrollado nuevos medios y sistemas como MB ALERT, el tiempo de espera es de 3 a 5 semanas, para poder confirmar microbiológicamente el diagnóstico. (2,15)

En comparación con la baciloscopia, tiene mayor sensibilidad, ya que puede detectar de 10-100 bacterias/ml. El Uso de cultivo de líquido automatizado, ha logrado disminuir

las semanas que tenemos que esperar por el resultado. Existe otro método llamado Bactec, que se emplea radiometría obteniendo resultados en 15 a 20 días, la desventaja es su alto costo por lo que no se ha extendido su uso. (16)

2.8.5. INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY- IGRA

Se logra su medición por medio de la técnica ELISA; en la sangre del paciente expuesto a antígenos específicos de *M. tuberculosis* se mide la cantidad de interferón gamma. Si el paciente ha sido infectado por *M. tuberculosis*, los linfocitos T de memoria se activan por estimulación antigénica y liberan interferón gamma. Si el paciente no ha sido infectado, no reaccionará ni liberará interferón gamma, siendo negativa la prueba. (5)

Se puede distinguir de las personas infectadas de Tuberculosis con los sensibilizados por la vacuna BCG mediante una citoquina, que se libera hacia las células T con antígenos específicos, es una herramienta de ayuda e ignora a los falsos negativos, y no se hace efecto booster.(16)

La prueba que se comercializa se denomina Quantiferon TB Gold, que emplea antígenos ESAT 6, CFP10 y TB 7.7, su función es distinguir las personas infectadas por *M. tuberculosis*, de aquellos sensibilizados por la vacuna BCG. Su resultado se considera positivo, cuando es mayor a 0,35; y negativo si es inferior. (5)

Existe una segunda técnica la cual no ha sido comercializada, que emplea un ELISPOT (variedad de ELISA) que detecta las células monocíticas que responden a esta estimulación de antígenos. Da la impresión de ser más sensible, pero es una técnica mucho más compleja, sin embargo menos reproducible. (5)

2.8.6. ADENOSINA DESAMINASA

La adenosina desaminasa (ADA) es un biomarcador para el diagnóstico de tuberculosis pleural, para iniciar un tratamiento antituberculoso, en un paciente con un cuadro clínico compatible; síntomas respiratorio, derrame pleural unilateral de exudado; da positivo cuando $ADA \geq 35-40$ U/L. (17)

El ADA está conformado por 2 isoenzimas: ADA1 y 2. La primera se encuentra en todos los tipos de células; y el ADA 2 solo está presente en monocitos y macrófagos, por lo que se produce cuando microorganismos la estimulan en el interior. Estas

isoenzimas, se determinan por electroforesis, por inhibición de ADA 1, y por cálculo de la ADA 1 Y 2, según la afinidad que posea a adenosina y 2-desoxiadenosina. (18)

2.8.7. REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

La detección del PCR (reacción en cadena de la polimerasa) solo es posible con técnicas que pueda evitar la contaminación ambiental, sin embargo no deben remplazar a las técnicas clásicas tanto de examen directo como de cultivo. (6)

El lento crecimiento del *M. tuberculosis* en cultivo, motiva la investigación de pruebas rápidas de diagnóstico que detecten en muestras clínicas, sin necesidad de esperar el resultado de cultivo.(19)

Por esta razón se han venido utilizando otros métodos diagnósticos, entre los cuales está la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) de tipo cualitativa, que es una prueba de biología molecular, que identifica el ADN de la micobacteria, utilizando una técnica donde los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea en el mismo vial cerrado, sin necesidad de ninguna acción posterior, emitiendo resultados en menor tiempo y con una alta especificidad (98%), pero con una baja o variable sensibilidad (62%) no siendo útil para excluir la enfermedad.(19)

Varios artículos referente con el PCR artesanal y comercial denotan que los resultados no son muy homogéneos, además se determino que la PCR tiene una sensibilidad menor del 80% y especificidad mayor del 90%(19)

2.8.8. GENEXPERT MTB/RIF®

El Gene-Xpert es el método más empleado actualmente y la OMS lo recomienda; son estudios moleculares de reacción de cadena de polimerasa en tiempo real, que incrementa secuencias del ácido nucleico; en el tipo Xpert MTB/RIF que son sucesiones del gen *rpoB*, detecta tanto a la micobacteria tuberculosis y la sensibilidad de éste microorganismo a la rifampicina, obteniendo el resultado en 2 horas. (2,12)

Esta herramienta es recomendada por la OMS como diagnóstico temprano de mycobacterium tuberculosis, y ayuda también detectar si existe resistencia a medicamentos como es la rifampicina con una sensibilidad y especificidad alta. Lo que en países desarrollados con baja incidencia de TB es utilizado (20)

2.9. PROFILAXIS DE LA VACUNA

Actualmente, la vacuna Bacillus de Calmette y Guérin (BCG) se encuentra en el esquema de vacunación como protección de cuadros clínicos de la tuberculosis. Protege a lactantes de la tuberculosis miliar y meníngea, en cambio los jóvenes y adultos tienen una protección variable, (21)

Diversos Estudios, reportan que la BCG tiene una protección de 20 años aproximadamente, con variación de su eficacia aun no explicada, se piensa que es debido a la derrota de antígenos inmunodominantes en el desarrollo de subcultivos repetidos. Además concluyen que la revacunación con BCG, no ayuda en lo absoluto, debido a una inmunidad preexistente por la infección de micobacterias no tuberculosa, previo a la vacunación.(21)

Según la OMS determino que las vacunas vivas atenuadas disminuyen la morbimortalidad de los niños, En África redujo un 40 %, en España disminuyó la hospitalización por infecciones respiratorias y tuberculosis.(21)

3. DISCUSION

Según Caminero, la baciloscopia tiene sensibilidad variable que va desde 55 a 75% en TB con lesiones cavitadas; y una sensibilidad de 50 a 70% cuando solo presentan infiltrados en la radiografía de tórax; y del 50% ante la presencia de con nódulos pulmonares; y un 10% en los diversos tipos de TB extrapulmonar.(5)

Referente a la especificidad, Caminero indica que está oscila entre el 90 y 95%. Sin embargo, la baciloscopia detecta la resistencia ácido-alcohol que se encuentra en todas las especies de mycobacterium, debido a esto el diagnóstico definitivo es a través de cultivo y/o técnicas moleculares. Además que detecta la baciloscopia es una propiedad común a todas las especies del género *Mycobacterium* (no solo de *M. tuberculosis*), por lo que el diagnóstico definitivo se debe confirmar mediante cultivo o técnicas moleculares.(5)

Con respecto al Genexpert, este método tiene una sensibilidad global de 90%; en pacientes con baciloscopia positiva la sensibilidad es del 98%, cerca de 70% en pacientes con baciloscopia negativa, y sensibilidad del 95% para detección de resistencia a la Rifampicina. Por ser más sensible que la baciloscopia se usa en pacientes con menor cantidad de bacilos en la expectoración, como en pacientes con antecedentes de VIH. (5)

Los estudios realizados por Ahmad concluyen que el GeneXpert tiene una sensibilidad global de 92,4% y especificidad global de 97,1% de MTB/RIF; su sensibilidad fue 98,4% en muestras con cultivo positivo, y en cultivos negativos de 93,7% utilizando la cultura como patrón de referencia (20)

El GeneXpert, según Vergara, tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 99%, cuando sustituye a la microscopía como prueba inicial en muestras de esputo, se usa como test inicial en esputo, sustituyendo a la microscopía, la sensibilidad es del 89% (rango 58-100%). De los casos confirmados por cultivo, el GeneXpert diagnostica un 23% más en comparación con la baciloscopia.(15)

Vergara, también concluye que en casos con baciloscopia negativa y cultivo positivo, el GeneXpert tiene una sensibilidad de 68% (alrededor de 60 a 74%), y una especificidad del 99% (alrededor de 94 a 100%). En casos con baciloscopia positiva, la sensibilidad es del 98%. (15)

El GeneXpert en pacientes con antecedente de VIH varía según el grado de inmunosupresión, la sensibilidad es 79% y especificidad 98% sin embargo en pacientes sin antecedente de VIH la sensibilidad es 86% y la especificidad es 98%. (15)

En un metaanálisis sobre el ADA, concluye que este método tiene una sensibilidad del 93% (90 a 100%) y una especificidad del 92% (89 al 100%). La presencia de la proteína ADA en el líquido pleural, es mejor predictor de diagnóstico de TB, debido a que posee una especificidad del 95% para diferenciar entre derrame pleural por TB y malignidad; pero baja para diferenciar entre derrame pleural, de paraneumónico. (17,19)

El ADA, según Ramirez y Ferreiro, es dependiente de la prevalencia de la enfermedad en la población, en sectores con mayor prevalencia tiene un valor predictivo positivo es de 99%, y en países con menor prevalencia es de 41%. (13,18)

Ramírez refiere que el interferón gamma en líquido pleural, tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 97%, por lo que posee un mejor rendimiento diagnóstico. (13) El PCR, según Ramírez tiene una sensibilidad del 62%, y una especificidad del 98%. (13)

4. CONCLUSION

- En Ecuador, la provincia con mayor número de casos nuevos según lo reportado es Guayas con 2.863.
- La baciloscopia es empleada como diagnóstico temprano en la tuberculosis por su rápida respuesta y bajo costo en nuestro medio.
- Las pruebas basadas en estudios moleculares tienen mayor sensibilidad y especificidad que la microbiología.
- La Herramienta diagnóstica confirmatoria para la Tuberculosis Pleural es el ADA.
- La OMS indica al GeneXpert como prueba diagnóstica rápida TB sin embargo esta es utilizada en países con baja incidencia.

5. RECOMENDACIONES

- Utilizar los respiradores o mascarillas N95 con protección para riesgo biológico por parte del personal de salud y los familiares, asegurándose que este firmemente ajustado al rostro.
- Como medida general reforzar la importancia del lavado de manos antes y después de la atención de todo paciente y facilitar instalaciones para hacerlo (jabón, agua, toallas desechables)
- Realizar un seguimiento en las visitas domiciliarias con el paciente con TB, su familia, para lograr la adopción de una conducta colectiva que disminuya el riesgo de infección por TB en la comunidad

6. BIBLIOGRAFÍA:

1. DNEAIS-MSP. Estadísticas de Personas con Tuberculosis [Internet]. 2017. Available from: <https://public.tableau.com/profile/johana.mozo#!/vizhome/PROVININCIDENCIATBP2016/MENU?publish=yes>
2. Alcaide F. Diagnóstico microbiológico actual de la tuberculosis Current microbiological diagnosis of tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(7):399–402.
3. Salud OM de la. Informe mundial sobre la tuberculosis 2016. 2016.
4. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis Guía de Práctica Clínica. Guía Práctica Clínica. 2018;
5. Caminero J. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev Clin Española.* 2015;1–9.
6. Dombret M. Tuberculosis pulmonar del adulto. *Tratado Med.* 2017;1–9.
7. Nación M de S de la. Enfermedades infecciosas | tuberculosis. In: GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación; 2014. p. 6–70.
8. Garza R, Avila J, Perea L. Tuberculosis pulmonar: la epidemia mundial continúa y la enseñanza de este tema resulta crucial y compleja. *Educ Quim.* 2017;1–6.
9. Viñuelas J, Vitoria M, Samper S. Diagnóstico rápido de la tuberculosis. Detección de mecanismos de resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;1–9.
10. Vega R, Rivera L, Ordoñez C, Landivar J, Roman J, Jaramillo E, et al. Frecuencia de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en el Hospital Luis Vernaza. *Rev científica Digit INSPILIP.* 2017;1–10.
11. Santos A, Soler A, Ruiz E, Corrales M, Gutierrez D. Infecciones bacterianas crónicas (I). Tuberculosis. *Enfermedades Infecc.* 2018;12(53):3115–23.
12. Chaves W, Buitrago J, Dueñas A, Bejarano J. Acerca de la tuberculosis extrapulmonar. *Repert Med y Cir.* 2017;1–8.
13. Ramirez M, Ménendez A, Noguera A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev Esp Sanid Penit.* 2015;17:3–11.

14. Guarda ME, Kreft J. LA TUBERCULOSIS EN EL NIÑO, ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA? Rev Médica Clínica Las Condes. 2017;28(1):104–10.
15. Vergara A, Gonzalez J, Garcia A. Xpert®MTB/RIF: utilidad en el diagnóstico de la tuberculosis y de la resistencia a la rifampicina. Med Clin (Barc). 2017;1–7.
16. Sanchez F, Blanco A, Yzusqui M, Vizuite A. Tuberculosis. Medicine (Baltimore). 2014;11(52):3054–62.
17. Palma R, Bielsa S, Esquerda A, Martinez M, Porcel J. Eficacia diagnóstica de la adenosina desaminasa en líquido pleural para diagnosticar tuberculosis. Metaanálisis de estudios españoles. Arch Bronconeumol. 2018;1–8.
18. Ferreiro L, Sn José E, Valdés L. Derrame Pleural tuberculoso. Arch Bronconeumol. 2014;1–9.
19. Casallas M, Cardenas A, Giraldo L, Prieto D, Santander S. Real-time PCR assay for the diagnosis of pleural tuberculosis. Colomb Med. 2017;48(2):47–52.
20. Ahmad S, Afzal S, Ullah A, Sheed A. Evaluación de GeneXpert MTB Ensayo / RIF para la Detección de la tuberculosis pulmonar en muestras de esputo. Rev del Col Médicos y Cir Pakistán. 2019;29(1):66–9.
21. Martin Carlos, Aguilo Nacho GJ. Vacunacion frente a tuberculosis. Enfermedades Infecc y Microbiol Clin. 2017;9.
22. Garcia P, Balcells M, Castillo C, Miranda C, Geoffroy E, Roman J, et al. Evaluación de la técnica Xpert® MTB/RIF para la detección de Mycobacterium tuberculosis complex en muestras extra-pulmonares. Rev Chil Infectología. 2017;34(4):333–9.
23. Borraz D, Robledo J, Torres J, Flores O. Utilidad de la prueba de detección de ácidos nucleicos GeneXpert tuberculosis (MTB/RIF) en muestras respiratorias y no respiratorias en un hospital de referencia. Med Interna México. 2018;34(3):381–7.
24. Samper S, González-Martin J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones causadas por el género Mycobacterium. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018;
25. Aníbal Velásquez Valdivia, Percy Luis Minaya León MJAYM. ANALISIS DE LA SITUACIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LA TUBERCULOSIS EN EL PERÚ, 2015. Dir Gen Epidemiol. 2016;
26. Dueños M, Cardona D. Factores relacionados con el cumplimiento del tratamiento en pacientes con tuberculosis. Pereira, Colombia 2012-2013.

Biomédica. 2016;423–31.

27. Sardiñas M, García G, Rosarys Martínez M, Díaz R, Mederos LM. Importancia del control de la calidad de la baciloscopia en los laboratorios de diagnóstico de tuberculosis. *Rev Chil infectología*. 2016;33(3):282–6.
28. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica avances y desafíos para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;42(2):299–310.
29. Herráez Ó, Asencio-Egea, Ángeles M, Huertas M, Carranza R, Castellanos J, et al. Estudio de coste-efectividad del diagnóstico microbiológico de tuberculosis mediante geneXpert MTB/RIF®. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;1–8.
30. Chawla KS, Kanyama C, Mbewe A, Matoga M, Hoffman I, Ngoma J, et al. Policy to practice: Impact of GeneXpert MTB/RIF implementation on the TB spectrum of care in Lilongwe, Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;(110):305–11.
31. Pacheco J, Castillo C, Morffi I, Delgado M, Cabrera E. Análisis y predicción de la incidencia de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva en Cienfuegos
Analysis and Prediction of the Incidence of Smear-positive Pulmonary Tuberculosis in Cienfuegos. *Medisur*. 2015;1–10.

(22)(10)(23)(24)(25)(26)(27)(28)(29)(30)(31)

ABREVIATURA

TB: Tuberculosis

OMS: Organización Mundial de la Salud

DNEAIS: Dirección Nacional de Estadísticas y Análisis de Información Salud

MSP: Ministerio Salud Publica

MTB/RIF® : Prueba de amplificación del ácido nucleico totalmente automatizada que emplea un cartucho para diagnosticar la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina,

BK: Bacilo de Koch

HTT: Hipersensibilidad de Tipo Tardío

PPD: Derivado Proteico Purificado

NK: Natural Killer

TBE: Tuberculosis Extrapulmonar

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

BCG: Bacillus de Calmette y Guérin

ADA: Adenosina desaminasa

RT-PCR: Reacción de Cadena Polimerasa en Tiempo Real

PCR: Reacción de Cadena Polimerasa

TBP: Tuberculosis Pleural

TBM: Tuberculosis Milliar

PT: Prueba Tuberculina

SNC: Sistema Nervioso Central

CD: Células Dendríticas