



Diagnóstico bacteriológico de tuberculosis pulmonar mediante fibrobroncoscopia en pacientes con VIH

 17 min.



La tuberculosis (TBC) es una infección ampliamente distribuida en el mundo y muy frecuente en pacientes con VIH pudiendo en este caso ser letal. En el siguiente trabajo un equipo multidisciplinario nos presenta un estudio realizado en pacientes infectados con VIH con el objetivo de disponer de técnicas de dia-

gnóstico más precoz y efectiva para la TBC.



Carlos Peña M.*, Mauricio Céspedes G.*, Marcelo Wolff R.**, Francisca Álvarez V.***, Carolina Garay B.***, Mariluz Medina P.***, Jennifer Zúñiga S.**** y Adolfo Céspedes Z.*****

* Médicos broncopulmonares, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

** Médico infectólogo, Hospital Clínico San Borja

Arriarán.

*** Alumno de medicina, Facultad de Medicina Centro, Universidad de Chile.

**** Tecnóloga de microbiología, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

***** Alumno de medicina, Universidad del Desarrollo Rev Chil Enf Respir 2014; 30: 46-53



Resumen

La tuberculosis puede ser letal en

La importancia de un buen control metabólico

NycoCard[®]
HbA1c

Sistema sencillo y confiable para el monitoreo de pacientes diabéticos en sólo 3 minutos.

Test de afinidad de Boronato.

Rango de Medición: 3-18 % HbA1c. ✓

Muestra: 5 ul de sangre capilar o venosa anticoagulada. ✓

Sin interferencia de otras variantes o derivados de Hemoglobina. ✓

Presentación: NycoCard kit x 24 determinaciones. ✓



pacientes infectados por VIH. El compromiso pulmonar es más frecuente en ellos y su cuadro clínico-radiológico no es típico de la enfermedad. El diagnóstico se confirma con baciloscopia y cultivo de Koch en esputo. Los pacientes sin esputo pueden requerir broncoscopia. Encontramos un rendimiento de 9,1% en diagnóstico de tuberculosis pulmonar por broncoscopia. La sospecha clínica de tuberculosis previa a broncoscopia tuvo bajo valor predictivo positivo (10,8%). 47,8% de los pacientes con Tuberculosis no fueron sospechados antes de la broncoscopia por lo que recomendamos este procedimiento en pacientes VIH con alteraciones radiológicas y síntomas respiratorios. Los casos de tuberculosis tenían $CD4 \leq 200$ células/mL (promedio 48,8) y menos uso de TAR: terapia antiretroviral. El 35% de los casos de tuberculosis se diagnosticó por cultivo (demora mínima de 30 días). El esputo inducido es una alternativa a la broncoscopia menos costosa y de similar rendimiento.

Palabras clave: Tuberculosis, VIH, broncoscopia.

Introducción

La tuberculosis (TBC) es una infección ampliamente distribuida en el mundo. En 1993 la Organización Mundial de la Salud informó que esta enfermedad constituía una emergencia sanitaria mundial. En 2011 se reportaron cerca de 9 millones de nuevos casos de TBC en el mundo y se tuvo que lamentar la muerte de 1,4 millones de personas por esta causa(1). La infección por virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) constituye un factor de riesgo de desarrollar TBC, estimándose en 20 veces más la probabilidad de reactivación de una TBC latente en personas con infección por VIH(2). Se ha señalado además que la TBC es la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en estas personas(3). De los fallecidos por TBC entre 26 y 30% corresponden a personas seropositivas(4). En autopsias de pacientes con VIH, la TBC estaba presente en 30 a 79% de ellos(5).

La TBC en infectados por VIH produce un deterioro inmunitario al comprometer los linfocitos CD4 y ocasiona una progresión del curso de la infección por VIH(6). A nivel mundial la coinfección de TBC con VIH es de 13%(7). En Chile fue de 5,8%

en el año 2012(8). La TBC pulmonar es la infección más importante desde el punto de vista de salud pública ya que trasmite la enfermedad en la comunidad a través de la eliminación de bacilos mediante la tos. La presencia de TBC pulmonar en personas con infección por VIH determina un estadio clínico de inmunosupresión (estadio 3)(9). Las presentaciones clínicas y radiológicas de la TBC pulmonar no son las habituales de esta afección.

El diagnóstico de confirmación de la TBC pulmonar se realiza con la detección del bacilo de Koch mediante la baciloscopia (BK) y el cultivo de Koch (CK) en muestras de expectoración. Sin embargo, la sensibilidad de la baciloscopia es menor del 50%. Es necesario un recuento superior a 5.000 bacilos por mL de muestra de esputo para que la BK resulte positiva(10). El CK tiene mayor sensibilidad ya que es capaz de detectar la presencia de hasta 10 a 100 bacilos por mL de muestra; sin embargo, es un proceso de diagnóstico tardío por el lento crecimiento del bacilo (30 a 60 días)(11). Algunos pacientes con alteraciones radiológicas y síntomas respiratorios infecciosos no logran producir muestras satisfactorias de expectoración para efectuar BK y CK y se recurre a la fibrobroncoscopia (FBC) y al esputo inducido (EI) como una manera de obtener muestras respiratorias adecuadas, con rendimientos variables entre 12 y 38% para la FBC y 19 y 34% para el EI. La sensibilidad del diagnóstico por cultivo de micobacterias es de 73% para la FBC y 87% para el EI y el valor predictivo negativo del cultivo obtenido por FBC es de 91% contra 96% del EI(12,13).

El Servicio de Salud Metropolitano Central (SSMC) tiene una alta incidencia de TBC (16,9 por 100.000 habitantes)(14), superior al promedio nacional (12,8 por 100.000 habitantes)(15) y una proporción de coinfección con VIH de 1% el año 2011. En este servicio se han diagnosticado casos de TBC pulmonar en infectados con VIH utilizando la FBC, por lo que es necesario conocer el rendimiento de esta técnica e identificar los factores asociados a la probabilidad de diagnóstico de TBC. Se elaboró con este propósito un protocolo de investigación destacando los aspectos de confidencialidad de los pacientes con infección por VIH. Este protocolo fue autorizado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Central.

Pacientes y Método

Se revisaron los registros de las FBC realizadas entre el 7 de diciembre del año 2000 y el 27 de julio del año 2011 en la unidad de respiratorio del Hospital San Borja Arriarán y se seleccionaron los procedimientos con el diagnóstico asociado de infección por VIH. Se revisaron las fichas clínicas de estos pacientes y se consignaron los antecedentes de edad, género, indicación de la FBC, tiempo de evolución de la infección por VIH, antecedentes de uso de terapia antiretroviral (TAR), síntomas clínicos, presencia de candidiasis orofaríngea, recuento de linfocitos CD4 y descripción de las imágenes radiológicas torácicas. Se revisaron en el libro de registros de baciloscopías del laboratorio de microbiología del hospital San Borja Arriarán los resultados de la baciloscopia y cultivo de Koch de las muestras obtenidas por la FBC. Se construyó una base de datos sustituyendo la identidad de los pacientes por un número correlativo para proteger su identidad y mantener la confidencialidad.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio los pacientes que en el momento de la realización de la FBC se encontraban en tratamiento por TBC (información obtenida de los registros del Programa de Control de la Tuberculosis del SSMC), aquellos en los cuales la micobacteria identificada por la BK correspondía a un bacilo ambiental no tuberculoso (atípico) y los pacientes en los cuales no se documentó la infección por VIH.

Procedimiento de FBC

Las FBC fueron realizadas por especialistas broncopulmonares del hospital utilizando un broncoscopio Olympus. La técnica se realizó con anestesia tópica (dimecaína al 4%) y se recogieron muestras bacteriológicas para estudio de micobacterias, bacterias, hongos y Pneumocystis jiroveci en todos los pacientes. Las muestras se enviaron al laboratorio antes de los 30 min posteriores a su recolección.

Procesamiento de muestras respiratorias

Las muestras de secreción broncoaspirada fueron procesadas en el laboratorio de microbiología del hospital clínico San Borja Arriarán por tecnólogos acreditados

por el Instituto de Salud Pública de Chile. Se utilizó la tinción de Ziehl-Neelsen tradicional. Para la observación microscópica se utilizó un microscopio binocular (Zeiss), con oculares de 20x y objetivo de inmersión (100x). Se utilizó el criterio de informe recomendado por la Organización Panamericana Sanitaria observando la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en el extendido y promediando el recuento de BAAR de los campos de observación. Para el cultivo del bacilo se utilizó un medio de cultivo sólido de Lowenstein-Jensen (Beckton Dickinson). Las muestras se depositaron en una cámara para lectura a 30 y 60 días informando el número de colonias en intervalos de 1 a 50 colonias, 50 a 100 colonias y más de 100 colonias (incontables colonias).

La información recolectada se incorporó a una planilla Excel y se compararon los antecedentes de uso de TAR, tiempo de evolución conocido de la infección por VIH, síntomas clínicos, recuentos de CD4, presencia de candidiasis orofaríngea y hallazgos radiológicos de los pacientes con y sin TBC pulmonar. Se utilizó

para evaluar la información cálculos de distribución de frecuencias, promedios, rangos de variación, validez de pruebas diagnósticas (sensibilidad y especificidad) y como pruebas de significación estadística el test de χ^2 .

Resultados

Se registraron 255 FBC realizadas en el periodo contemplado en el estudio, ninguno de estos casos figuraba como TBC pulmonar en los registros oficiales del Programa de Control de la TBC del Servicio de Salud. Se excluyeron dos casos con micobacterias ambientales y un caso en que se descartó la infección por VIH. De los 252 casos incluidos en el estudio, 216 eran hombres (85,7%) y 36 mujeres, con un promedio de edad de 38,4 años y un rango que fluctuó entre los 20 y 67 años. En el 54,36% se conoció el nivel de CD4 (137 casos), siendo su promedio de 156,4 células/mL. El 67,9% tenía un recuento de $CD4 \leq 200$. Se encontró candidiasis en 34,5% (87 de 146 casos con pesquisa dirigida). En 88,4% se registró un nivel importante de

inmunosupresión (172 casos) caracterizado por candidiasis orofaríngea y/o recuentos de $CD4 \leq 200$ células/mL. En 144 pacientes existía registro de uso de TAR (47,2%).

Se conoció el tiempo de evolución de la infección por VIH en 151 casos, que fue de 36 meses en promedio (Tabla 1). En 26 casos existía la presencia de sarcoma de Kaposi (10,3%) y en 74 casos la carga viral era ≥ 50.000 copias de RNA.

El síntoma más frecuente fue la tos (47,6%) y la fiebre (41,7%). La presencia de expectoración sólo alcanzó a 37,3% (Tabla 1). En 58,7% (148 casos) se obtuvo información de la radiografía de tórax. El 88,5% de las radiografías torácicas mostraba alteraciones radiológicas; las más frecuentes correspondieron a opacidades localizadas o difusas (81,7%) pero 11,5% tenían radiografía normal.

Casos VIH+ con tuberculosis pulmonar bacteriológicamente demostrada

En el registro del laboratorio se identificaron

NO LO PIENSE MÁS, TENEMOS EL EQUIPO IDEAL PARA SU LABORATORIO

Química Clínica



240 Test/Hora
DIRUI CS-T240



400 Test/Hora
DIRUI CS-400



600 Test/Hora
DIRUI CS-600B

Orinas



514 Tiras/Hora
DIRUI H-500

Hematología



60 Hemogramas/Hora
DIRUI BCC-3000B



60 Hemogramas/Hora
DIRUI BF-6500



80 Hemogramas/Hora
Con AUTO-SAMPLER
DIRUI BF-6800

DIRUI 20



Bernardo Lew

medad muy relevante para las personas con infección por VIH por la frecuencia con que las afecta y por el permanente riesgo de reactivación de la infección tuberculosa latente. Este riesgo en infectados por el bacilo de la tuberculosis es de aproximadamente 5 a 10% anual, a diferencia de la población sin VIH que es de 10% durante toda la vida(16). También se ha discutido el importante papel de la tuberculosis como causa de muerte en los infectados por VIH y la progresión del deterioro inmune que provoca la enfermedad. Por estas razones es necesario un diagnóstico oportuno de la TBC, especialmente si existe deterioro inmunológico, aunque debemos precisar que la tuberculosis puede producirse en infectados por VIH incluso sin deterioro inmune.

Desafortunadamente, entre el 40 y 60% de las personas con sospecha clínica o radiológica de tuberculosis no logra producir una muestra adecuada de esputo para el diagnóstico microbiológico, por lo que se puede recurrir a la broncoscopia para obtener muestras respiratorias, con ren-

dimientos diagnósticos de 42,5% en países de alta incidencia de tuberculosis como India(17) y Brasil(18) (44%). Cuando las muestras proceden de lavado broncoalveolar la positividad es de 60% y esta sensibilidad aumenta a 84% al agregar biopsia transbronquial.

Nuestro estudio mostró que la tuberculosis es frecuente entre los infectados por VIH que fueron sometidos a broncoscopia (prevalencia de 9%), lo que demuestra el aporte de este procedimiento, considerando que todos estos pacientes tenían previamente baciloscopías de esputo negativas. Nuestros resultados muestran un rendimiento menor a lo reportado por otros autores, que señalan como mínimo 26% de sensibilidad de la baciloscopia en lavado broncoalveolar(19), lo que podría deberse a la menor incidencia de la tuberculosis en nuestro país y al hecho de no realizar lavado broncoalveolar en todos los casos, recogiendo en algunos de ellos sólo muestras de secreción broncoaspirada. Existen evidencias que demuestran un mayor rendimiento de las muestras de

lavado broncoalveolar, las que según algunos reportes pueden alcanzar hasta un 90% de los diagnósticos de TBC pulmonar confirmados con los cultivos(20). Además, en nuestros pacientes no realizamos biopsias transbronquiales y empleamos medios sólidos y no líquidos para los cultivos de micobacterias, en circunstancias que los medios líquidos tienen 22% más de rendimiento en muestras de esputo, llegando a detectar hasta el 84% de los casos demostrados de tuberculosis(21). Por otra parte, nuestros procedimientos broncoscópicos se realizan con anestesia tópica con dimecaína, la que puede afectar el crecimiento del bacilo.

Destacamos la existencia de casos de tuberculosis que no fueron previamente sospechados en el 7,8% de los pacientes sometidos a FBC por otros diagnósticos. Los enfermos que resultaron tener tuberculosis mostraron un menor nivel de recuento de linfocitos CD4 y con mayor frecuencia no recibían TAR. Es probable que este déficit de inmunidad no corregido tenga relación directa con la aparición de tuberculosis, por

ALERE determine PORQUE EL DIAGNÓSTICO RÁPIDO JUEGA UN ROL FUNDAMENTAL ...

- Rápido, resultados en minutos. ✓
- Simple procedimiento, mínimo entrenamiento. ✓
- Resultados claros y confiables. ✓
- Flexible: permite el uso de suero, plasma o sangre entera. ✓
- Almacenamiento a temperatura ambiente. ✓

determine

HEPATITIS B

Alere Determine HBsAg

Detección de antígeno de superficie de hepatitis B.

determine

HIV

Alere Determine HIV 1/2

Detección de anticuerpos contra el virus HIV tipos 1 y 2.

determine

SIFILIS

Alere Determine Sífilis

Detección de anticuerpos contra *Treponema pallidum*.

determine

HIV COMBO

Alere Determine HIV 1/2 Ac/Ag Combo

Detección del antígeno p24 y de anticuerpos contra el virus HIV.



www.alere.com.ar

Alere SA | 14 de julio 618 (C1427CJN) | Tel. 011 4554 4007 / Fax 011 4553 2141 | Email. info@alere.com.ar

Alere™

lo que recomendamos tener siempre presente la posibilidad de esta enfermedad en pacientes en esta situación de deterioro inmune. Se estima que existe un aumento de 2,1 veces en la probabilidad de tuberculosis en infectados por VIH por cada reducción de 200 células/mL en el recuento de CD4(22). Como el 65,2% de los casos se demostraron a través de la baciloscopia, podría ser recomendable realizar esputo inducido en todos los pacientes con infección por VIH, independiente de la sospecha clínica de tuberculosis, bastando para ello sólo la presencia de síntomas respiratorios o alteraciones radiológicas.

La técnica del EI ha sido destacada en el diagnóstico de tuberculosis en personas que no producen esputo adecuado para baciloscopías. La realización de varios procedimientos de EI eleva la posibilidad diagnóstica de los cultivos desde 64% con una muestra a 91-99% con 3 muestras. Además, el EI contribuye a diagnosticar hasta el 30% de casos con radiología sugerente de tuberculosis activa y 31% en sintomáticos respiratorios, en ambos casos con baciloscopías y cultivos de Koch negativos en el esputo(23). Efectuar EI previo a la broncoscopia reduce la necesidad de emplear este procedimiento invasivo y costoso. La técnica es relativamente sencilla y fácil de implementar a nivel ambulatorio. El Centro de Control de Enfermedades (CDC) de EE.UU. recomienda siempre realizar EI antes de la FBC(24).

En nuestro estudio 34,8% de los casos de tuberculosis se diagnosticaron mediante el cultivo de Koch a los 30 días de realizada la broncoscopia. A pesar de que se trata de casos con escasa carga bacilar, la demora en el diagnóstico puede ser relevante para pacientes inmunosuprimidos. Por esto es deseable incorporar otros métodos diagnósticos más precisos y rápidos, derivados de la biología molecular, al estudio de las muestras obtenidas del aparato respiratorio (reacción de polimerasa en cadena o PCR). Existen métodos automatizados de amplificación de regiones del ADN específicas del *Mycobacterium tuberculosis* (sondas genéticas)(25) y últimamente se dispone en el medio nacional del geneXpert(26) que a través de una PCR produce la amplificación de segmentos específicos de ADN de la micobacteria tuberculosa (IS6110) obteniendo resultados en 2 h. Además detecta

cambios genéticos asociados a la resistencia a fármacos antituberculosos como rifampicina. Con el Xpert MTB/RIF se pueden detectar hasta el 80% de los casos de TBC pulmonar en infectados por VIH.

Conclusiones

La tuberculosis es más frecuente en los pacientes con infección por VIH. En nuestra experiencia en el 9% de los pacientes VIH+ sometidos a fibrobroncoscopia se demostró el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. La sospecha de esta enfermedad en base a elementos clínicos tiene un reducido valor predictivo positivo. Se debe plantear el diagnóstico de tuberculosis ante la aparición de síntomas respiratorios y alteraciones radiológicas torácicas en inmunosuprimidos por VIH. Proponemos utilizar el esputo inducido para reducir el uso de fibrobroncoscopia, que es un procedimiento invasivo más costoso y, en caso de realizar este procedimiento, disponer de las técnicas de la biología molecular para lograr un diagnóstico más precoz de la tuberculosis.



Bibliografía

- 1.- World Health Organization. WHO Global Tuberculosis Report 2012.
- 2.- World Health Organization. WHO Report 2009. Geneva: World Health Organization; 2009. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing.
- 3.- McShane H. Co-infection with HIV and TB: double trouble. International Journal of STD & AIDS 2005; 16: 95-101.
- 4.- Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV Infection-Associated Tuberculosis: the Epidemiology and the Response. Clin Infect Dis 2010; 50 (Suppl 3): S201-S207. doi: 10.1086/651492.
- 5.- Martinson NA, Karstaedt A, Venter WD, Omar T, King P, Mbengo T, et al. Causes of death in hospitalized adults with a pre-mortem diagnosis of tuberculosis. An autopsy study. AIDS 2007; 21: 2043-50.
- 6.- Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 129-35.
- 7.- Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg M E, Källénius G. Tuberculosis and HIV Co-Infection. PLoS Pathog 2012, Feb 8 (2): e1002464. doi:10.1371/journal.ppat.1002464.
- 8.- Herrera T. Evaluación nacional del programa de tuberculosis de Chile 2012. Informe MINSAL de Chile en evaluación del Comité Regional de Tuberculosis. SEREMI Metropolitano. 23 sept 2013.
- 9.- Revised WHO clinical staging and immunological classification of HIV and case definition of HIV for surveillance. Ginebra. 2006.
- 10.- Norma y Guía Técnica. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Parte I Baciloscopia. Pág. 8 OPS 2008.
- 11.- Norma y Guía Técnica. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Parte II Cultivo. Pág. 9 OPS 2008.
- 12.- Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 53: 1570-4.
- 13.- Conde M B, Soares S L, Mello F C, Rezende V M, Almeida L L, Reingold A L, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2238-40.
- 14.- Peña C. Evaluación del programa de tuberculosis del Servicio de Salud Metropolitano Central de Chile 2012. Jornadas de Evaluación de Región Metropolitana y VI Región. Agosto 2013.
- 15.- Herrera T. Evaluación nacional del Programa de Tuberculosis de Chile 2012. Informe MINSAL de Chile en Jornadas de Evaluación de Región Metropolitana y VI Región. Agosto 2013.
- 16.- Corbett E L, De Cock K M. Tuberculosis in the HIV-positive patient. Br J Hosp Med 1996; 56: 200-4.
- 17.- Quaiser S, Agarwal A, Khan R, Haque S F. Fiberoptic bronchoscopy, as a valuable diagnostic option in sputum negative pulmonary tuberculosis. A prospective study. Int J App Basic Med Res 2012; 2: 123-7.
- 18.- Jacomelli M, Silva P R, Rodríguez A J, Demarzo S E, Seicento M, Figueiredo V R. Bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear microscopy results. J Bras Pneumol 2012; 38; 2: 167-73.
- 19.- Worodria W, Davis J L, Cattamanchi A, Andama A, den Boon S, Yoo S D, et al. Bronchoscopy is useful for diagnosing smear-negative tuberculosis in HIV-infected patients. Eur Respir J 2010; 36: 446-56.
- 20.- Baughman R P, Dohn M N, Loudon R G, Frame P T. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infections. Chest 1991; 99: 92-7.
- 21.- Monkongdee P, McCarthy K D, Cain K P, Tasaneeyapan T, Nguyen H D, Nguyen T N, et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 903-8.
- 22.- Williams B G, Dye C. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. Science. 2003; 301: 1535-7. Diagnóstico broncoscópico de tuberculosis en VIH
- 23.- McWilliams T, Wells A U, Harrison A C, Lindstrom Cameron R J, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 2002; 57: 1010-4.
- 24.- Jensen P. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. MMWRhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm.
- 25.- Ling D I, Flores L L, Riley L W, Pai M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. PLoS One 2008; 3: e1536. doi:10.1371/journal.pone.0001536.
- 26.- World Health Organization. WHO information note. February 2013. Xpert MTB/RIF increase timely TB detection among people living with HIV and saves lives. www.who.int/tb/xpert_THIV_information_note.