



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

VALIDEZ DE LA REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA PARA
DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS, EN DIFERENTES MUESTRAS
BIOLÓGICAS, COMPARADA CON LA ESCALA CLÍNICA DE STEGEN Y
TOLEDO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ERIKA MICHELLE CHÁVEZ DELGADO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“VALIDEZ DE LA REACCION EN CADENA DE POLIMERASA PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS, EN DIFERENTES MUESTRAS BIOLÓGICAS, COMPARADA CON LA ESCALA CLÍNICA DE STEGEN Y TOLEDO”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA

ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ERIKA MICHELLE CHÁVEZ DELGADO

DR. LUIS ANTONIO GONZÁLEZ RAMOS
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD HIES

DR. VICTOR MANUEL CERVANTES VELAZQUEZ
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL INFANTIL
DEL ESTADO DE SONORA

DRA. MARIA DE LOS ANGELES DURAZO ARVIZU
DIRECTOR DE TESIS

DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL
ASESOR DE TESIS

DR. GERARDO ALVAREZ HERNANDEZ
ASESOR DE TESIS

DR. RAMIRO ALBERTO GARCIA ÁLVAREZ
PROFESOR TITULAR

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2011

Agradecimientos

A mi familia por ser apoyo incondicional en todo momento, por creer en mí y reconocer mis logros. Por entender que mi ausencia fue necesaria para alcanzar mis metas y que ahora es momento de compartir con ellos una etapa más de mi desarrollo profesional.

A mis amigos por su confianza y apoyo, por compartir su esfuerzo día con día para mejorar la calidad de vida de nuestros niños.

A mis asesores de tesis, Dra. María de los Ángeles Durazo Arvizu y Dr. Manuel Alberto Cano Rangel y Gerardo Álvarez Hernández, por brindarme las herramientas necesarias para llevar a cabo esta investigación, por dedicarme su tiempo y enseñarme que sin perseverancia este trabajo no sería posible.

Índice

Introducción	5
Resumen	7
Planteamiento del problema	9
Marco Teórico	11
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	17
Justificación	18
Metodología	19
Resultados	20
Discusión	24
Conclusiones	25
Anexos	26
Bibliografía	27

Introducción

La tuberculosis (TB) continúa siendo una de las enfermedades infecciosas con mayor morbilidad en el mundo y causa de mortalidad en países en desarrollo. Su control precisa prevención, diagnóstico temprano, tratamiento efectivo y seguimiento. En el año 2009 la Organización Mundial de la salud (OMS) estimó que la incidencia de casos nuevos de Tuberculosis era de 9 millones en el mundo y que aproximadamente unos 900,000 corresponden a niños (11%).

En los países de alta endemia la proporción de casos de TB infantil es más alta que en los países industrializados (hasta un 40% del total de casos), por lo que la contribución de la TB infantil a nivel global es muy importante.¹ Sin embargo, en muchos países la TB infantil no recibe la consideración esperada, porque como su nivel de contagiosidad es mínimo, los recursos se dedican al diagnóstico y tratamiento de los casos de adultos con TB que es la que mantiene la transmisión de la infección.

Desde el punto de vista de salud pública el paciente pediátrico que se infecta con *Mycobacterium Tuberculosis* y no recibe tratamiento, actúa como reservorio y puede convertirse en una fuente de infección en el futuro. Por lo anterior, es necesario el desarrollo y aplicación de nuevas estrategias que permitan el diagnóstico oportuno de la enfermedad, particularmente de métodos de bajo costo que permitan abordar la problemática de la tuberculosis.

En nuestro medio contamos con herramientas diagnósticas que apoyan el fundamento clínico en cada paciente y técnicas de detección más eficientes como es el caso de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR). El objetivo de la presente investigación es determinar la validez

de la Reacción en Cadena de Polimerasa comparándola con criterios clínicos, radiológicos, epidemiológicos, inmunológicos, bacteriológicos e histológicos los cuales están establecidos en los criterios de Stegen y Toledo.

Resumen

Introducción. La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa que, sin duda, representa uno de los principales problemas para la salud pública, de ahí que se requiere atención urgente. El diagnóstico de tuberculosis en la edad pediátrica es difícil por lo que el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas permitirá iniciar un tratamiento oportuno y evitar secuelas. En México actualmente contamos con técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, tales como la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), que permiten la detección directa de *Mycobacterium tuberculosis* en menor tiempo al compararse con otros métodos diagnósticos. De estos últimos se mencionan los sistemas de puntaje y criterios como lo es la escala clínica de Stegen modificada por Toledo con validez por Normas y Procedimientos descritas para establecer el diagnóstico y tratamiento de los niños con tuberculosis.

Objetivo. Determinar la validez de PCR para el diagnóstico de tuberculosis en diferentes muestras biológicas al compararla con la escala clínica de Stegen modificada por Toledo en pacientes pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de Enero a Diciembre del 2009.

Metodología. Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de 90 pacientes con sospecha de tuberculosis a los cuales se les realizó prueba confirmatoria en el periodo antes descrito. Se aplicó la escala clínica de Stegen-Toledo para obtener la puntuación de cada uno de ellos y asignarlos a una categoría diagnóstica. Se crea y analiza una base de datos con la información obtenida para determinar sensibilidad y especificidad de PCR frente a la escala de validación clínica utilizando una tabla de 2 x 2.

Resultados. En 68 pacientes (76%) se reportó PCR negativa y en 22 (24%) se reportó PCR positiva. En 7 pacientes de los 68 en quienes se reporta PCR negativa, se registró una puntuación en base a los criterios de Stegen-Toledo mayor a 5 puntos lo que se traduce en un diagnóstico factible de tuberculosis y amerita el inicio de tratamiento. En 10 (48%) de los 22 pacientes con PCR positiva, la muestra biológica más representativa fue el aspirado de jugo gástrico. En el presente trabajo encontramos una sensibilidad de PCR de 50%, una especificidad de 82.9%, con un valor predictivo positivo de 35% y valor predictivo negativo de 90%, además de reportar una tasa de falsos positivos de 17% y tasa de falsos negativos de 50%.

Conclusiones. Encontramos que la sensibilidad y especificidad reportada en la literatura coincide con el presente estudio al reportarse una especificidad de alrededor de 80%, aún cuando el porcentaje es variable, PCR constituye la mejor opción para la identificación directa de *M. tuberculosis*. Es indispensable disponer de técnicas diagnósticas enfocadas en el abordaje del paciente pediátrico dado el subregistro de casos y la necesidad de hacer frente al avance de la epidemia en nuestra región.

Palabras clave: Tuberculosis, pediatría, diagnóstico, reacción en cadena de polimerasa (PCR), criterios de Stegen y Toledo, sensibilidad, especificidad.

Planteamiento del problema

La tuberculosis es una de las enfermedades de salud pública con mayor importancia en nuestro país. A pesar de los avances tecnológicos en nuestros días, establecer el diagnóstico de tuberculosis en la infancia continúa siendo un gran desafío. El bacilo *Micobacterium Tuberculosis* es detectado en menos de 50% de los niños con enfermedad, por lo tanto, en la mayoría de los casos el diagnóstico se basa en identificar la fuente de contagio, prueba de tuberculina y anomalías radiográficas y/o clínicas.

Las estrategias moleculares constituyen una herramienta insuperable en el campo de la microbiología de la tuberculosis ya que en cuestión de horas es posible determinar la precisión de la especie a la que pertenece un determinado aislamiento clínico. Tradicionalmente la identificación de la especie se realizaba mediante pruebas bioquímicas y fisiológicas seriadas, por lo que tardaba mucho tiempo en llegar a la identificación precisa del agente aislado a partir de las secreciones del paciente. En los últimos años la reacción en cadena de polimerasa ha mejorado la forma de encarar el diagnóstico microbiológico y la epidemiología de las enfermedades infecciosas, en este caso de tuberculosis en la población pediátrica.

En nuestro medio hospitalario contamos con la posibilidad de realizar PCR en diferentes muestras biológicas; este recurso permite identificar aquellos casos en los que la presentación clínica, la determinación de escalas clínicas y las imágenes radiológicas no concluyen un diagnóstico certero de tuberculosis. Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la validez de la reacción en cadena de polimerasa para el diagnóstico de tuberculosis, en diferentes muestras biológicas, comparada con la escala clínica de Stegen y Toledo en pacientes pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora?

Marco Teórico

La tuberculosis pulmonar es la presentación más común de tuberculosis, así como la forma más importante en términos epidemiológicos. Se trata de una enfermedad pulmonar infectocontagiosa de naturaleza crónica, que afecta a todas las edades.

La OMS estima que en el mundo, la tuberculosis en el niño representa del 5 al 30% de todos los casos de tuberculosis y señala que, en regiones con incidencia mayor al 15% del total de los casos, es un reflejo del pobre control de la tuberculosis. Se estima que los 9 millones de casos nuevos que se reportan cada año en el mundo, 1'300,000 son menores de 15 años de edad. De la misma manera, de los 3 millones de muertes que se registran anualmente, 450,000 se presenta en niños.²

La proporción de niños en riesgo de infección y enfermedad, depende del tiempo de exposición, por lo que la atención y diagnóstico oportunos de ambientes bacilíferos es trascendental en el control de la tuberculosis en los niños. El riesgo de desarrollar la enfermedad varía en función de la edad, siendo más alta en mayores de diez años mientras que la presencia de las formas graves predomina en menores de 5 años.

A diferencia de la tuberculosis del adulto, en los niños, las formas clínicas generalmente son paucibacilares, los cuales implican menor riesgo de transmisión de la enfermedad, sin embargo, si bien el bacilo es causa necesaria, no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad puesto que más del 90% de los infectados mantienen la infección latente durante toda su vida y dada algunas condiciones del huésped, la infección pasa de una etapa latente al desarrollo de la enfermedad.² Para facilitar el diagnóstico y tratamiento precoz del niño con tuberculosis se han desarrollado diferentes aproximaciones entre las que destacan

sistemas de puntuación, clasificaciones y algoritmos diagnósticos que deben ser utilizados con precaución y adaptadas a la clínica y recursos disponibles.³ Se recomienda usar cartillas de combinación de criterios para aproximarnos al diagnóstico, de allí que se idearon tablas con una serie de criterios cuya suma permite llegar a una categoría de diagnóstico. Stegen y colaboradores publicaron en 1969 una guía para el diagnóstico de tuberculosis infantil, que consiste en un sistema de puntaje en un listado de catorce criterios.³

Los criterios de Stegen están bien definidos y tienen un puntaje que permite establecer una categoría diagnóstica de certeza cuando se tienen 7 o más puntos. Su objetivo era evitar un tratamiento largo con drogas potencialmente dañinas o dejar que la enfermedad progrese al no iniciar el tratamiento en un niño con tuberculosis. Incluyó como uno de los criterios la vacuna de BCG aplicada en los dos últimos años y la edad.⁴

Toledo y colaboradores, publicaron en 1979 en México un esquema de criterios simplificando en base a los criterios de Stegen. Asignó 7 puntos al criterio bacteriológico, 4 puntos al criterio histológico, 3 puntos al criterio inmunológico, 2 puntos al antecedente epidemiológico, radiografía sugestiva y cuadro clínico respectivamente.⁴ Una vez obtenido el puntaje se interpretará de la siguiente manera: Hasta 2 puntos: no es tuberculosis, de 3 a 4 puntos: el diagnóstico es posible y amerita estudio más profundo, 5 a 6 puntos: el diagnóstico es factible y amerita iniciar tratamiento y finalmente 7 o más puntos: el diagnóstico es de certeza y se inicia tratamiento. A continuación se describen cada uno de los criterios que fueron establecidos en el presente trabajo, así como sus principales características, haciendo énfasis en el diagnóstico por PCR.

Criterio clínico: Definido como cuadro clínico mayor de quince días de evolución, pudiendo tener uno o más síntomas como tos, fiebre, malestar general, disminución de peso ó falta de ganancia del mismo, hemoptisis y presencia de síntomas de acuerdo al órgano comprometido.

Criterio epidemiológico: Antecedente de contacto cara a cara con un paciente bacilífero por lo menos dentro de los 2 años previos, si era cercano o vivía con el niño.

Criterio histológico: Definido por la presencia de lesiones histopatológicas de granulomas. Se efectúa en todas las formas de tuberculosis en las que es posible disponer de tejido.

Criterio bacteriológico: Definido por el hallazgo del Bacilo de Koch en frotis directo y/o Mycobacterium tuberculosis en cultivo de muestras de aspirado gástrico, esputo, lavado broncoalveolar, orina, líquido pleural y líquido cefalorraquídeo. En niños y adolescentes es indispensable demostrar la presencia de bacilos mediante la tinción de Ziehl Neelsen, método rápido de bajo costo, de alta especificidad y sensibilidad. La microscopia por fluorescencia (tinción de auramina-rodamina) tiene mayor especificidad y sensibilidad semejante a la tinción de Ziehl, es menos tardada y 10% más sensible que la microscopia directa.⁶

Criterio radiológico: Presencia en la radiografía de tórax de infiltrado alveolar tipo neumonía, derrame pleural, adenopatía hilar, zonas de atelectasia asociadas a sobredistensión y miliar. Para establecer la evaluación del aspecto radiológico, contamos con el apoyo de un trabajo de investigación en el que se describen los principales hallazgos radiológicos de pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora con diagnóstico de tuberculosis tanto

pulmonar como extrapulmonar, identificándose en la mayoría de los pacientes un infiltrado de tipo alveolar.⁵

El estudio radiográfico de tórax puede ser útil para el diagnóstico de tuberculosis, sobre todo en aquellos pacientes que reportan baciloscopias negativas o en pacientes pediátricos con sospecha de tuberculosis y PPD (Derivado Proteico Purificado) reactor, en quienes las imágenes pueden ser aumento del volumen ganglionar, obstrucción bronquial extrínseca con atelectasia, síndrome de lóbulo medio o hiperreactividad bronquial.⁶

Criterio inmunológico: Aplicación de PPD, considerando como positivo la lectura a las 72 horas de una induración mayor o igual a 10 mm. La prueba de PPD o tuberculina puede ser útil para apoyar el diagnóstico en los casos en los cuales la baciloscopia es negativa, en particular en los niños que han estado en contacto con enfermos de tuberculosis.⁶

En relación al cultivo, este requiere de 6 a 8 semanas y son positivos en sólo 25-50% de los casos, esta tasa disminuye considerablemente en niños menores de 1 año de edad, además el cultivo en otras muestras clínicas como aspirado bronquial y líquido cefalorraquídeo es aún menor. Los límites de la bacteriología convencional han estimulado la aplicación de nuevas técnicas diagnósticas como es el caso de PCR, la cual, es una técnica de biología molecular que permite amplificar exponencialmente una secuencia específica de ADN que puede ser detectada tras electroforesis en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio. La técnica es capaz de demostrar la presencia de fragmentos de ADN micobacteriano en muestras biológicas de pacientes con sospecha clínica de tuberculosis y resultados negativos en la tinción de Ziehl-Neelsen o el cultivo, lo cual resulta útil en infecciones no

bacilíferas y en pacientes con cuadros atípicos asociados con infección de virus de inmunodeficiencia humana u otro tipo de inmunosupresión.⁷

La PCR ha sido utilizada como herramienta diagnóstica en adultos con tuberculosis. Pocos estudios han evaluado la utilidad clínica de la PCR en la tuberculosis infantil, debido al número relativamente bajo de niños con la enfermedad y la complejidad de la obtención de muestras clínicas. El principal beneficio clínico de la PCR en el diagnóstico de la tuberculosis infantil se ha encontrado en un grupo de pacientes que suelen tener baciloscopias y cultivo negativos, solo adenopatía hilar en la radiografía de tórax, sin síntomas clínicos, y el caso fuente no identificado o no relacionado al ámbito familiar. En estos casos, en contraste con los métodos tradicionales, la sensibilidad de PCR no se ve disminuida significativamente.⁸

El resultado de PCR en líquido cefalorraquídeo y otras muestras clínicas de niños con tuberculosis meníngea puede ayudar en el diagnóstico rápido y en el inicio inmediato de una terapia oportuna.

En relación a varios estudios publicados, la sensibilidad de la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) en muestras de aspirado gástrico de niños con tuberculosis pulmonar varía entre 40% y 83%. La razón de esta variabilidad es la falta de uniformidad en la metodología de procesamiento de la muestra y la vía de detección utilizada para la amplificación del DNA.⁹

La especificidad de PCR en niños con tuberculosis ha sido inconsistente, algunos de los estudios publicados han reportado que los resultados de PCR positivos son específicos, mientras que otros han reportado resultados falsos-positivos en niños con enfermedad no tuberculosa y han obtenido una especificidad de 80-90%.¹⁰ Estos resultados falsos positivos han sido atribuidos a contaminación con DNA exógeno. Los resultados siempre deben ser

interpretados cuidadosamente tomando en consideración el contexto clínico y epidemiológico del paciente pediátrico con sospecha de tuberculosis.

Un aspecto controversial de PCR en el diagnóstico de niños con tuberculosis es que los resultados positivos han sido reportados no solamente en niños con enfermedad tuberculosa, sino también en aquellos sin enfermedad aparente. Esto pone en cuestión la habilidad de PCR de distinguir entre infección y enfermedad en niños.¹⁰

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente trabajo tuvo como objetivo plantear la validez de PCR en diferentes muestras biológicas en comparación con los criterios de Stegen modificados por Toledo para el diagnóstico de tuberculosis en pacientes pediátricos debido a la problemática para el diagnóstico temprano e instauración de tratamiento oportuno.

Objetivo general

Determinar la validez de la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) para el diagnóstico de tuberculosis, en diferentes muestras biológicas, comparado con la escala clínica de Stegen modificada por Toledo en pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido de Enero a Diciembre del 2009.

Objetivos específicos

- Caracterizar a los pacientes con criterios de Stegen modificados por Toledo.
- Identificar en qué tipo de muestra biológica se reporta el mayor número de PCR positiva.

Justificación

La tuberculosis infantil constituye un buen indicador de la situación epidemiológica de esta enfermedad en la comunidad, con alto rendimiento en la investigación de las fuentes de contagio. El diagnóstico precoz en los tres diferentes estadios que presenta la enfermedad (exposición, infección y enfermedad) es crucial para el adecuado control de esta patología.

El diagnóstico de la enfermedad tuberculosa en niños es difícil debido al escaso rendimiento de las pruebas de laboratorio tradicionales y por la escasez de síntomas e inespecificidad de los mismos. Los datos clínicos y radiológicos son en ocasiones diagnósticos, pero el estudio microbiológico es el que confirma el resultado. Los métodos diagnósticos microbiológicos en la enfermedad presentan importantes limitaciones.¹¹

En nuestro país los niños representan el 10% de los casos, las formas pulmonar y ganglionar son las más frecuentes, las formas graves como la miliar y meníngea siguen presentándose. Por sus condiciones, la gran mayoría de los pacientes se detectan en la consulta o en los servicios de hospitalización en donde el abordaje no siempre es el adecuado aunado a la dificultad del diagnóstico ya que los niños son paucibacilares.¹²

Debido a esta problemática diagnóstica, en el presente trabajo se pretende determinar la validez de la reacción en cadena de polimerasa ya que es factible realizar este estudio a los pacientes del hospital infantil en los que el diagnóstico no es concluyente por otros métodos y el cuadro clínico no es característico lo que lleva en varias ocasiones a iniciar una prueba terapéutica y en otros casos a presentar complicaciones. Es indispensable contar con estudios que validen las diferentes pruebas diagnósticas en el paciente pediátrico ya que la mayoría se realizan en pacientes adultos.

Metodología

El presente es un estudio descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron todos aquellos pacientes con sospecha diagnóstica de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, se excluyó a aquellos pacientes a quienes no se les realizó prueba confirmatoria.

Se revisaron un total de 90 expedientes clínicos y radiológicos de pacientes pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido del 1 de Enero al 31 de Diciembre del 2009. En una base de datos elaborada en el programa Excel se registraron datos epidemiológicos, signos y síntomas, método diagnóstico empleado en cada caso, resultado de PCR especificando el tipo de muestra biológica para su detección y la suma del puntaje obtenido al aplicar a cada paciente la escala clínica de Stegen-Toledo. Se evaluó cada criterio para definir si era positivo o negativo en cada historia tomando como referencia una puntuación mayor o igual a 5.

Se analizaron los datos en conjunto para posteriormente elaborar las gráficas correspondientes en las que se muestra el porcentaje de pacientes con PCR positiva y su relación con las diferentes categorías de puntaje de la escala clínica. Se aplicó una tabla de 2 x 2 y se contrastó el resultado de PCR con los criterios clínicos para determinar su sensibilidad y especificidad.

Resultados

Se revisaron 90 expedientes de pacientes con sospecha de tuberculosis en el periodo comprendido de Enero a Diciembre del 2009 encontrando que en 68 pacientes correspondientes al 76% se reportó una PCR negativa y en los 22 (24%) restantes un resultado positivo. Del grupo de pacientes con PCR positiva, 10 pacientes tuvieron una puntuación de acuerdo a la escala clínica de Stegen y Toledo mayor a 5 puntos que corresponde según lo descrito a la literatura a un diagnóstico factible que amerita el inicio de tratamiento.

Las muestras biológicas que se obtuvieron para su estudio fueron variables, entre las que se encuentran: aspirado de jugo gástrico, expectoración, tejido óseo, pulmonar y ganglionar, orina, líquido cefalorraquídeo y líquido pleural. La muestra con mayor porcentaje de resultados positivos fue en el aspirado de jugo gástrico con un 48%. Sin embargo, es conveniente realizar un estudio que integre a un mayor número de pacientes y diferentes grupos para identificar en qué tipo de muestra biológica se obtienen el mayor porcentaje de reportes positivos. Nuestro estudio de investigación estuvo integrado en su mayoría por lactantes lo que probablemente contribuyó a complicaciones en la obtención de otro tipo de muestras.

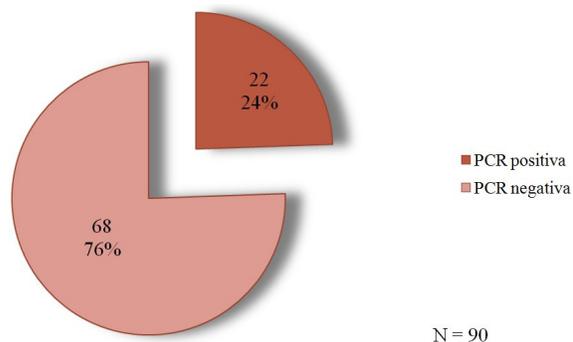
En relación a la sensibilidad encontramos que PCR identifica correctamente al 50% de los pacientes que tienen tuberculosis. En cuanto a especificidad PCR clasifica correctamente al 82.9% de los pacientes sin tuberculosis, es decir, que verdaderamente están libres de enfermedad, en este caso de tuberculosis. En la literatura revisada para el presente trabajo encontramos que la especificidad es variable reportándose en aproximadamente 83% lo cual

coincide con los resultados obtenidos para la valoración diagnóstica de pacientes pediátricos en nuestra unidad hospitalaria.

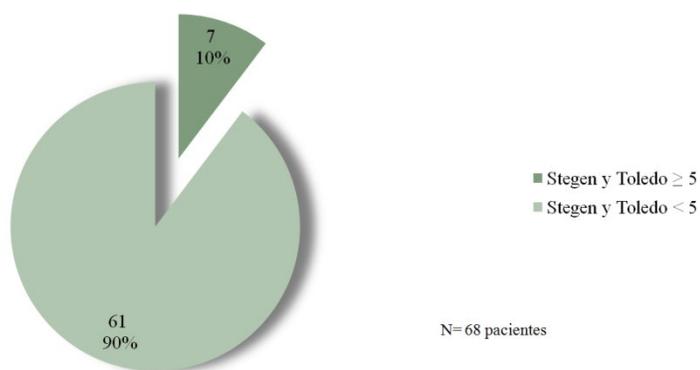
Se encontró además un valor predictivo positivo (VPP) de 35%, que se traduce en la posibilidad de que los pacientes sean portadores de tuberculosis y, un valor predictivo negativo (VPN) interpretado como la probabilidad de que el paciente no tenga tuberculosis dado que la prueba de PCR es negativa con un porcentaje de hasta el 90%.

El 50% de los pacientes fueron falsos negativos, es decir el 50% de los pacientes que son verdaderos casos de tuberculosis fueron erróneamente clasificados como negativos por PCR y falsos positivos 17%, que fueron pacientes que no tuvieron tuberculosis y que fueron erróneamente considerados como positivos por PCR.

Gráfica 1. Pacientes con sospecha de Tuberculosis y resultado de PCR



Gráfica 2. Pacientes con PCR negativo y puntuación de Stegen y Toledo



Gráfica 3. Tipo de muestra biológica para determinación de PCR

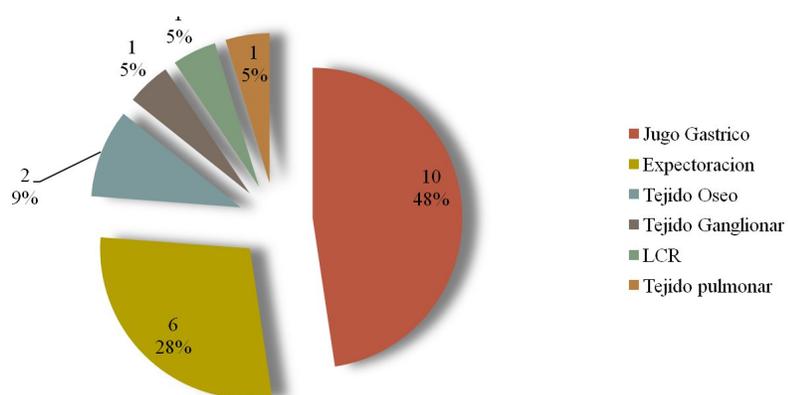


Tabla 1. Tabla de 2x2 para comparar resultado de PCR y criterios clínicos de Stegen y Toledo

	Stegen y Toledo (+)	Stegen y Toledo (-)	Total
PCR +	7	13	20
PCR -	7	63	70
Total	14	76	90

- Sensibilidad: 50%
- Especificidad: 82.9%
- Valor predictivo positivo:35%
- Valor predictivo negativo: 90%
- Tasa de falsos positivos:17%
- Tasa de falsos negativos:50%

Discusión

Cuando se realiza un procedimiento estandarizado es posible establecer o excluir el diagnóstico molecular de tuberculosis en un tiempo que se reduce de más de tres semanas a tan solo 24 a 48 horas, lo cual es de particular importancia en aquellos casos en los que es necesario un diagnóstico temprano para establecer el pronóstico del paciente.

El beneficio de la utilización de esta técnica será óptimo si los médicos y el personal de laboratorio consideran todos los factores y, conjuntamente, definen los criterios para seleccionar aquellas muestras que deban ser tamizadas en forma urgente por PCR.

En la actualidad, la PCR no puede ser reemplazada a los métodos tradicionales de laboratorio para el diagnóstico de la tuberculosis y solo debe ser considerada como una técnica sensible y específica que disminuye el tiempo necesario para detectar *Micobacterium tuberculosis*; cuando los resultados negativos de la PCR discrepen de criterios clínicos o de laboratorio, deben descartarse los resultados falsamente negativos debido a la presencia de inhibidores en el sistema de amplificación, o la omisión de algún componente básico de la reacción, a la utilización de concentraciones inadecuadas de reactivos o a que no se hayan alcanzado temperaturas correctas al procesar la muestra , entre otras.

En relación a los resultados negativos por métodos convencionales pero positivos por PCR se deben considerar algunos aspectos que pueden modificar el significado de la positividad. En su mayoría, las muestras no procedían del sistema respiratorio y es posible que en estos casos la cantidad de micobacterias presentes no fuera la adecuada para que se detectaran.

Conclusiones

Conocer ampliamente esta lacerante enfermedad, nos ofrece la oportunidad de sospechar su presencia, pero sobre todo, la posibilidad de actuar rápida y sistemáticamente para llegar a un diagnóstico y tratamiento temprano.

A pesar de los constantes avances tecnológicos en materia médica las piedras angulares de todo diagnóstico siguen siendo una historia clínica completa y una exploración física exhaustiva; la tuberculosis, no es la excepción a la regla. Sin embargo, no debemos soslayar el valor que tienen los auxiliares de laboratorio y gabinete en el estudio de esta enfermedad.

Ante la posibilidad de llegar al diagnóstico tan solo con manifestaciones clínicas, el médico debe agotar todos los recursos analíticos posibles hasta confirmar la enfermedad. Es posible que dicho objetivo se logre haciendo uso de todos los recursos diagnósticos, desde la historia clínica hasta los más complejos.

Existen múltiples pruebas de apoyo diagnóstico, algunos con regulares o mejores resultados, aquellas de menor a mayor complejidad técnica, de bajo o elevado costo, con diversos porcentajes de sensibilidad y especificidad, entre otras características y ninguna por si sola garantiza la certeza del diagnóstico. El diagnóstico se basa en una fuerte presunción que surge de una suma de elementos clínicos, laboratoriales y gabinete entre otros, los cuales tienen como objetivo la identificación del bacilo de la tuberculosis lo que es muy poco frecuente en pacientes pediátricos.

Anexos

Tabla 1. Criterios de Stegen

Bacilo ácido alcohol resistente	+3
Granuloma tuberculoso	+3
Test de tuberculina positivo >10mm	+3
Radiografía sugestiva	+2
Examen físico sugestivo	+2
Test. de tuberculina positivo 5-9 mm	+2
Conversión de tuberculina negativo a positivo	+2
Contacto conocido con esputo positivo	+2
Radiografía no específica	+1
Examen físico compatible	+1
Historia de contacto con tuberculosis	+1
Granuloma no específico	+1
Menores de 2 años	+1
BCG durante los últimos 2 años	-1

Interpretación del puntaje:

- 1- 2 tuberculosis poco probable
- 3 - 4 tuberculosis posible, requiere más investigación
- 5 - 6 tuberculosis probable, puede justificar tratamiento
- 7 ó > tuberculosis incuestionable

Tabla 2. Criterios de Stegen modificados por Toledo

Criterios	Puntaje
Hallazgo del Bacilo de Koch	7 puntos
Granuloma específico (histológico)	4 puntos
PPD mayor de 10 mm.	3 puntos
Antecedente epidemiológico	2 puntos
Radiografía sugestiva	2 puntos
Cuadro clínico sugestivo	2 puntos

Interpretación de la suma del puntaje:

- Hasta 2 puntos no es tuberculosis
- 3 a 4 puntos: el diagnóstico es posible y amerita estudio más profundo.
- 5 a 6 puntos: el diagnóstico es factible y amerita iniciar tratamiento.
- 7 a más puntos: el diagnóstico es de certeza. Iniciar tratamiento

Bibliografía

1. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1305-1313.
2. Escobar GA, Morayta RA, Luévanos VA. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis en Niños y Adolescentes. Programa Nacional de Tuberculosis. Secretaria de Salud 2007; 1: 15-19.
3. Hesselning AC, Shaaf HS, Starke JR. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 1038-1045.
4. Castillo VA. Valor diagnóstico de los criterios de Stegen modificado por Toledo en la tuberculosis infantil en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. *Revista Peruana de Pediatría* 2005: 30-37.
5. Rojas JM. Tesis Hallazgos Radiológicos De Tuberculosis En Pacientes Pediátricos Del Hospital Infantil Del Estado De Sonora. HIES 2009: 15-16.
6. Lezana FM, Álvarez LC, López GH. Estándares para la Atención de la Tuberculosis en México. Manual del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Secretaria de Salud 2009: 17-28.
7. Morán MC, Aceves HD. Detección de *Micobacterium tuberculosis* mediante la reacción en cadena de la polimerasa en una población seleccionada del noroccidente de México. *Rev Panam Salud Pública* 2002; (6): 390-393.

8. Gómez-Pastrana D. Tuberculosis in children-is PCR the diagnostic solution?. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 541-544.
9. Gómez-Pastrana D, Torronteras RC. Effectiveness of smears and cultures in gastric aspirate samples in the diagnosis of tuberculosis. An Esp Pediatr 2000; 53: 405-411.
10. Palma NJ, Bocanegra GV. Estrategias innovadoras para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes tuberculosos. Arch Bronconeumol 2007; 43(4): 225-232.
11. González MJ, García GJ, Vidal R. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28(5): 291-297.
12. Altet N. Protocolos de Patología Respiratoria. Tuberculosis pulmonar: diagnóstico y tratamiento en el 2007. Bol Pediatr 2007; 47 (2): 29-37.