



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SECRETARIA DE SALUD

**NIVELES DE ADENOSIN DESAMINASA EN LAVADO
BRONCOALVEOLAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE
TUBERCULOSIS PULMONAR.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA**

P R E S E N T A

Dr. Néstor Ulises Sánchez García

ASESOR DE TESIS: Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama

SEDE: NEUMOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS



INER

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO DEL
DR. NÉSTOR ULISES SÁNCHEZ GARCÍA**

Dr. Jorge Salas Hernández
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama
Médico de Base adscrito al Servicio Clínico de Tuberculosis
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Tutor de Tesis.

Dr. Ángel Paul Flores Bello
Médico de Base adscrito del Servicio de Neumología
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos mis maestros de la especialidad, especialmente al Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama y Dr. Ángel Paul Flores Bello, por sus consejos, su tutoría y su ejemplo profesional.

Gracias a mis compañeros y amigos, dentro y fuera del INER., Nancy Alva, en fin a todos, por haber contado siempre con su valioso apoyo, sincero e incondicional.

A mi mamá, que desde el cielo me manda sus bendiciones, se me fue el primer día que ingresé al INER. Dios la quiso a su lado para sobrellevar su profundo pesar. Gracias a sus consejos, a su ejemplo de fortaleza, perseverancia y constancia, por sus valores. Por su motivación constante que me ha permitido convertirme en una persona de bien, por ser la persona que me enseñó a ser quien soy, pero más que nada, por su inmenso amor incondicional, el cual llevo tan dentro en mi corazón, como lo más preciado de mi vida.

A mi padre, porque creyó en mi; me sacó adelante dándome ejemplos dignos de superación y entrega, porque en gran parte gracias a él, hoy puedo ver alcanzada mi meta, ya que siempre estuvo impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera. Y porque el orgullo que siente por mi, fue lo que me hizo ir hasta el final.

A mis hermanos Gabriela, Edgard y Claudia Sac Nicté. Va por ustedes, por lo que valen, por su apoyo, porque admiro su fortaleza, sus valores; y por lo que han hecho de mí.

Especial agradecimiento a Araceli Guzmán Rivas por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida. Mil palabras no alcanzarían para expresarle mi profundo agradecimiento por su apoyo, su comprensión, sus consejos y compañía en los momentos más difíciles. Ya que sin ella, este logro no se hubiera llevado a cabo.

A mis tíos, primos, abuelos y amigos.

A todos ustedes gracias.

INDICE

RESUMEN.....	06
I. MARCO TEÓRICO	
1. INTRODUCCION.....	07
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS.....	09
3. TUBERCULOSIS Y CONDICIONES ESPECIALES.....	15
4. MECANISMO DE TRANSMISIÓN.....	18
5. PATOGENIA.....	19
6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	24
7. DIAGNOSTICO.....	25
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
III. JUSTIFICACION.....	34
IV. HIPOTESIS.....	35
V. OBJETIVOS.....	36
VI. MATERIAL Y METODOS.....	37
VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	40
VIII. RESULTADOS.....	41
IX. DISCUSION.....	49
X. CONCLUSIONES.....	51
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	52

RESUMEN

NIVELES DE ADENOSIN DESAMINASA EN LAVADO BRONQUIOALVEOLAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PULMONAR. DR. Néstor Ulises Sánchez García, Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama, Dr. Ángel Paul Flores Bello. Servicio Clínico de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas de la humanidad que aún afecta a grandes grupos de población. La TB puede afectar cualquier órgano o tejido, aunque la localización más frecuente es la pulmonar y representa 80-85% de los casos. Existen técnicas tradicionales para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar todos ellos muestran diferentes niveles de eficiencia. Sin embargo el estándar de referencia actual para el diagnóstico de Tuberculosis sigue siendo el cultivo de muestras histológicas o secreciones pulmonares, su desventaja es que tarda de 6 a 8 semanas. Existen métodos indirectos que evidencian la respuesta inmune y ayudan al diagnóstico de Tuberculosis como es la determinación de adenosina deaminasa (ADA). Valores de corte para discriminar la naturaleza tuberculosa de un derrame pleural varían desde 33 hasta 80 U/l; dependiendo del diseño de cada experiencia, sin embargo para diagnóstico de Tuberculosis pulmonar los resultados de distintos estudios han sido contradictorios.

OBJETIVOS: Evaluar la utilidad de los niveles de adenosina desaminasa en lavado broncoalveolar para el diagnóstico tuberculosis pulmonar. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Muestras de lavado broncoalveolar fueron tomadas de 100 pacientes quienes ingresaron al departamento de broncoscopía, para medir los niveles de adenosin desaminasa, usando el método de Giusti Galanti. **RESULTADOS:** Al realizar el cálculo de las pruebas de bondad de la ADA en Lavado broncoalveolar, comparándola con el Gold Standard que es el cultivo bacteriano, obtuvimos un área bajo la curva de 0.68, con un IC 95% de 0.47 a 0.84. Con fines de escrutinio (screening), se concluye que el punto de corte de ≥ 2.3 confiere una sensibilidad de 72.73% y una especificidad de 66.29%, con una razón de verosimilitud de +2.15; y este punto de corte con un Área bajo la curva de 0.68 con un IC 95% de 0.63-0.82. **CONSLUSIONES:** Se estableció como punto de corte 2.3 U/L en el Lavado broncoalveolar de ADA. Al hacer el análisis estadístico comparando ADA en Lavado broncoalveolar contra Baciloscopía en expectoración; resulta ser mejor la ADA en Lavado broncoalveolar, con una significancia estadística; por lo que proponemos el uso de ADA en Lavado broncoalveolar como prueba auxiliar diagnóstica para pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar.

1. INTRODUCCION

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas de la humanidad que aún afecta a grandes grupos de población, particularmente de áreas marginadas y grupos vulnerables donde predomina la pobreza, desnutrición y el hacinamiento¹. Es causada por un grupo de bacterias del orden *Actinomycetales* de la familia *Mycobacteriaceae*; el complejo *M. tuberculosis* se compone por: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, y *M. canettii*. Se transmite del enfermo al sujeto sano, principalmente por contacto con personas enfermas bacilíferas, a través de la inhalación de material infectante, ingestión de leche de vaca infectada por dicho complejo, o contacto con animales bovinos enfermos son mecanismos de transmisión infrecuentes².

El *M. tuberculosis* puede diseminarse a cualquier parte del organismo desde las primeras fases de su agresión, por ello, la TB puede afectar cualquier órgano o tejido, aunque la localización más frecuente es la pulmonar que es la vía de entrada del bacilo y representa 80-85% de los casos.

Las localizaciones extrapulmonares más frecuentes son la ganglionar, pleural, urogenital, osteoarticular, meníngea y miliar; siendo las dos últimas las presentaciones de mayor gravedad. Ataca al estado general y si no es tratada oportuna y eficientemente, puede causar la muerte a quien la padece^{1,2}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que a nivel mundial un tercio de la población está infectada por el *Mycobacterium tuberculosis*; En el 2010 se estimó una prevalencia de 12 millones de personas viviendo con Tuberculosis, con una tasa de prevalencia de 178 por 100,000 habitantes. La mortalidad se estimó que en el año 2010, 1.1 millones de personas fallecieron debido a Tuberculosis, con una tasa de 15 por 100,000 habitantes. Adicionando 456,000 muertes debido a Tuberculosis en pacientes VIH positivos.

La OPS/OMS, ubica en el 2010 a México dentro del grupo de países que presenta una incidencia estimada de 18 000 nuevos casos, con una tasa de 16 por cada 100 mil habitanteS. La TB puede ser curable al 100%, siempre y cuando se diagnostique y se mantenga el paciente dentro de un régimen de tratamiento estricto, y han mostrado ser altamente efectivos¹.

Dentro de las estrategias a mediano y largo plazo para la eliminación de la TB, se ha planteado la importancia del diagnóstico temprano, oportuno y eficaz, el cual permite un inicio más temprano del tratamiento, con la consecuente disminución en la dispersión de la enfermedad⁵.

Existen técnicas tradicionales para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar como son las baciloscopias en serie de 3, cultivo líquido o sólido positivo para *M. tuberculosis* y estudio anatomopatológicos concluyentes. Sin embargo nuevas técnicas han surgido como el radiocultivo líquido automatizado o semiautomatizado (radiométricos) no-radiométricos tales como el MB/BacT (Biomerieux), BACTEC9000 (Becton Dickinson), y el tubo indicador de crecimiento micobacteriano (MGIT; Becton Dickinson), todos ellos muestran diferentes niveles de eficiencia, y funcionan midiendo cambios en la presión de gas, consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono, ya sea fluorométrica o colorimétricamente estos sistemas permiten detectar micobacterias en baciloscopias positivas en aproximadamente 14 a 21 días⁵.

Existen nuevas técnicas de diagnóstico para Tb como son el ensayo inmunoenzimático y la amplificación de ácidos nucleicos. Como otras técnicas de diagnóstico de Tb existen la hibridación con sondas de ADN o ARN, hibridación y PCR *in situ*, o en cultivo celular, detección de ácido micólico en muestras sanguíneas o de orina; e incremento de la actividad de la adenosin desaminasa (ADA), como una respuesta a antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*. Reportándose para éste último diversos estudios con resultados variados, en donde se han realizado mediciones en líquido pleural, como prueba diagnóstica para tuberculosis pleural determinando como punto de corte 45 y 70 U/L, y como medición para prueba diagnóstica adicional para tuberculosis pulmonar, con resultados no concluyentes⁶⁻¹⁰.

La Tuberculosis

Del latín ***tuberculum***, que significa pequeña protuberancia, pequeño nódulo, la tuberculosis (Tb) es una enfermedad infecciosa crónica causada por un grupo de bacterias del orden *Actinomycetales* de la familia *Mycobacteriaceae*. El complejo *M. tuberculosis* incluye *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti* y *M. canettii*. Existen otras micobacterias que presentan un cuadro clínico semejante, y sólo se diferencian por estudios de laboratorio¹².

La variedad *hominis de Mycobacterium* es la causante de la tb, su crecimiento es muy lento, de 14 a 24 horas y no produce toxinas o sustancias químicas al organismo. Se le otorga a *M. tuberculosis* una antigüedad de entre 15.300 a 20.400 años, en donde se han identificado afecciones óseas; estudios antropológicos han demostrado la momia de un sacerdote de Amón con tuberculosis en la espina dorsal y un absceso muscular en la zona lumbar (h. 1000 a de C.)¹³.

Para el 24 marzo de 1882, Robert Koch da a conocer en una sesión de la Sociedad Alemana de Fisiología, su descubrimiento del bacilo de la tuberculosis, para sostener su descubrimiento publica los postulados de Koch. Otras bacterias descubiertas por el científico: 1876 *Bacillus anthracis* por Robert Koch, 1883 *Vibrio cholerae* ¹³.

Ya entrado el siglo xx Albert Calmette y Camille Guérin, bacteriólogos franceses, descubren en 1924 una vacuna eficiente contra la tuberculosis: el bacilo de la tuberculosis con una virulencia menor, el *Bacille Calmette Guérin (BCG)*. En México se inició la aplicación de esta vacuna en 1951, cuyo uso se generalizó en 1965¹³.

Selman Abraham Waksman, microbiólogo estadounidense de origen ucraniano y a la sazón Premio Nobel de fisiología y medicina en 1952, acuña en 1945 el concepto de antibiótico. Un año antes aísla en la Rutgers University un nuevo antibiótico: la estreptomina, misma que se prueba a gran escala en 1947. La estreptomina es el primer medicamento antibiótico o quimioterapéutico eficaz contra la tuberculosis, ante la cual la penicilina no había dado resultado. Incluso se llegó a pensar que la tuberculosis podría ser erradicable. Más tarde, Edward H. Robitzek introduce en 1952 la isoniazida y en 1980 se conoce la rifampicina, que en combinación con otros medicamentos es posible garantizar la curación en más de 90 por ciento de los pacientes¹³.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS.

La TB es una de las enfermedades contagiosas causantes de mayor morbilidad y mortalidad. Su incidencia y su prevalencia, relacionadas directamente con el grado de pobreza, han disminuido en el mundo desarrollado, al tiempo que aumentan progresivamente en muchos países en vías de desarrollo. Con una disminución en la tasa de mortalidad global en 1990 de

25 x 100 000 hab, baja en 2010 a 15 x 100 000hab. Así mismo una disminución en la prevalencia, con una tasa en 1990 de 263 x 100 000hab, disminuye en 2010 a 214 x 100 000 hab. Para la incidencia, también con una disminución global de 144 x 100 000hab a 139 x 100 000 hab³.

Sin embargo, algunas circunstancias, como la coinfección por el VIH, el incremento de la resistencia a fármacos, la movilidad geográfica relacionada con la inmigración económica actual y el hacinamiento de la población más desfavorecida en las grandes urbes, dificultan el esfuerzo de los organismos internacionales para controlarla.

De hecho, se estiman 34 millones de personas viviendo con VIH. Ha habido un incremento considerable en la incidencia de co-infección con VIH de 470 128 casos (8.5%) en el año 2005, a 2 150 116 casos (35%) en el 2010³.

En 55, 112 pacientes se detectó multirresistencia (MDR-TB, resistencia simultánea al menos a isoniacida [H] y rifampicina [R]), siendo Europa con 33, 598 casos la más prevalente. Seguido de África con 9,750 casos.

Incidencia: La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que a nivel mundial un tercio de la población está infectada por el *Mycobacterium tuberculosis*; Para el año 2010 se registró una incidencia de 8.8 millones de nuevos casos. El sureste de Asia fue la más incidente con 3.5 millones de nuevos casos, le sigue África subsahariana con 2.3 millones de nuevos casos, el Éste del mediterráneo 650mil, la región Europea 420mil y América 270 mil nuevos casos ³.

Prevalencia: En el 2010 se estimó una prevalencia de 12 millones de personas viviendo con Tuberculosis, con una tasa de prevalencia de 178 por 100,000 habitantes. La mayor diferencia entre prevalencias de las diferentes regiones son entre América 36 por 100,000 habitantes y África 332 por 100,000 habitantes ³.

Mortalidad: Se estimó que en el año 2010, 1.1 millones de personas fallecieron debido a Tuberculosis, con una tasa de 15 por 100,000 habitantes. Adicionando 456,000 muertes debido a Tuberculosis en pacientes VIH positivos.

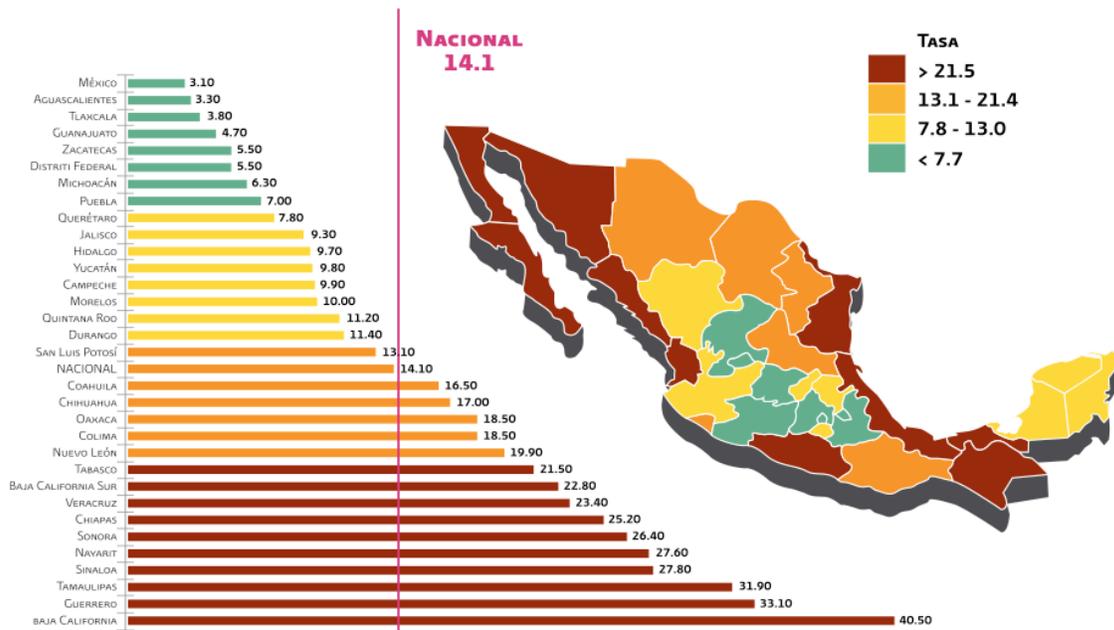
MÉXICO:

La OPS/OMS, ubica en el 2010 a México dentro del grupo de países que presenta una incidencia estimada de 18 000 nuevos casos, con una tasa de 16 por cada 100 mil habitantes, lo que refleja una disminución de 65% respecto a la tasa registrada en el 1900, cuando se identificaron 52 000 casos con una tasa de 61 por cada 100 mil ⁴.

La situación de la tuberculosis en las entidades federativas presenta patrones de concentración bien definidos de estados con tasas de incidencia a elevadas, principalmente en occidente y Golfo de México y con menor incidencia en los estados del centro. Cabe señalar que Tamaulipas, Baja California y Guerrero duplican la tasa nacional (14.1), y junto con Veracruz, Chiapas, Nuevo León, Jalisco, Sinaloa, Nayarit, Sonora, Oaxaca y Chihuahua concentran 70% de los casos identificados en el país.

La **figura 1** muestra la distribución de esta incidencia según entidad federativa. El rango de tasas entre los estados varía desde 3.2 en Estado de México, a 40.5 en Baja California, lo que refleja diferencias importantes en el riesgo de enfermar.

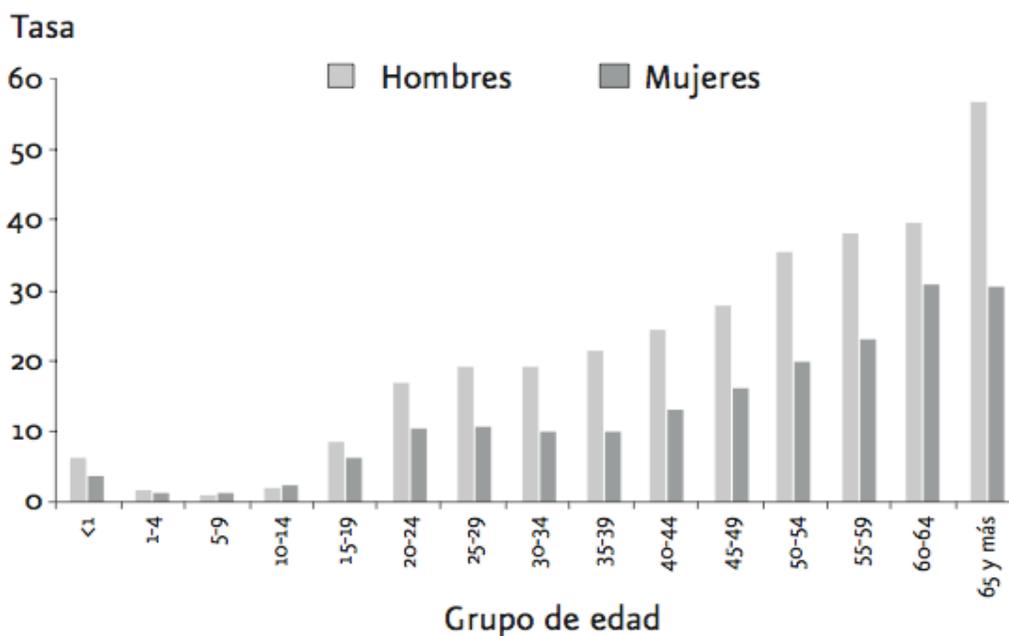
Figura 1 Morbilidad por Tuberculosis pulmonar, México 2008.



Fuente: SINAVE, DGE, SSA. Poblacion a mitad del año. Indicadores demográficos 1990-2030. CONAPO
 *Tasa por 100 mil habitantes

La TB sigue siendo más frecuente en los varones (razón hombre:mujer 1.5:1), aunque varía de un estado a otro, lo que puede deberse a factores sociales y de comportamiento, ya que en la edad pediátrica la relación es de 1:1. La Tb infantil ocupa el 3.1% del total de casos registrados. Sólo uno de cada 10 casos (11%) se presenta en menores de 19 años y las tasas más altas se ubican en los grupos de 60 años y más. (Figura 2.)

Figura 2 Incidencia de Tuberculosis pulmonar por edad y sexo, México 2007. Tasa por 100 mil habitantes.



Del total de casos registrados en 2007, 85% corresponde a la forma pulmonar, 5% a ganglionar, 1% a meníngea y el resto (9%) a otras formas. La mitad de los casos no presenta ninguna enfermedad concomitante, no obstante las más frecuentemente asociadas a tuberculosis son: diabetes mellitus con 18% (35% en mayores de 40 años), desnutrición 11.6% (24% en niños), alcoholismo 6.8% y VIH/SIDA 4%.

La desagregación por régimen de acceso a los servicios, señala claramente que siete de cada 10 casos corresponden a población abierta y el restante 30% a población con acceso a seguridad social.

El balance para 2008 arroja que el éxito de tratamiento es de 84.04%, lo que sitúa a México

más cerca de la meta de 85% que plantea el Plan Mundial para detener la Tb e indica que hay pocos fracasos, el abandono es de 4.9%

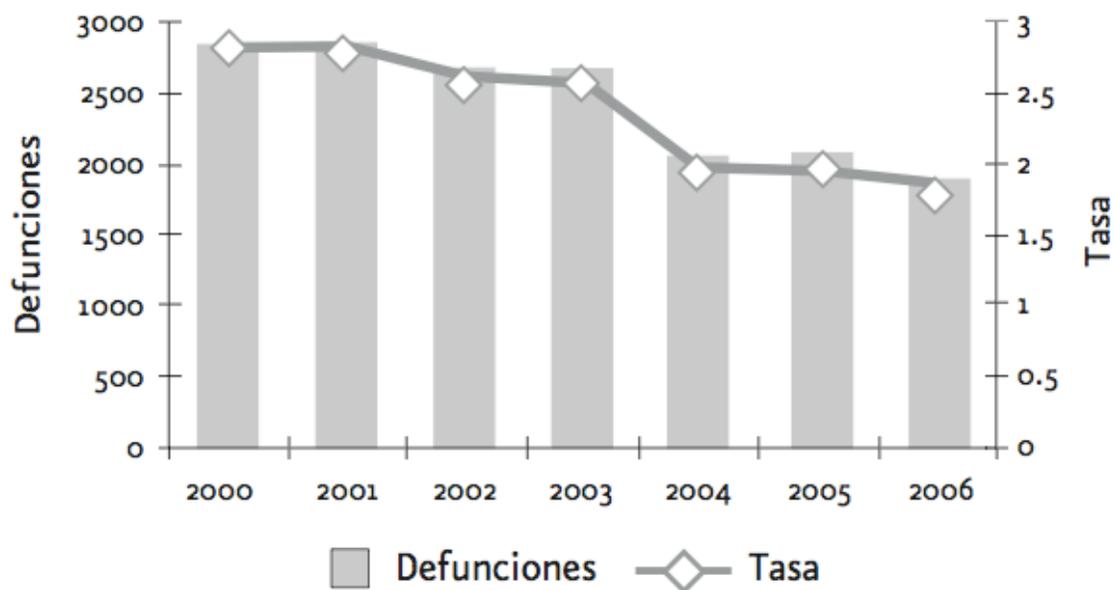
En el reporte del 2010 se registraron 140 casos confirmados de Tb MFR. Una franca disminución con respecto al 2005 en donde se reportaron 394 casos

Mortalidad

La tasa de mortalidad registrada en el 2010 por tuberculosis fue de <1 por cada 100 mil habitantes, al haberse registrado 960 defunciones por esta causa (4). Lo que refleja una disminución importante respecto al año de 1997, cuando se registraron 3,663 defunciones con una tasa de 3.9⁴.

Comparando 2006 con 2000, cuando se registraron 2,850 defunciones y una tasa de 2.8 se advierte un descenso de casi 36% (Figura 3)

Figura 3 Mortalidad por Tuberculosis pulmonar. México, 2000-2006.

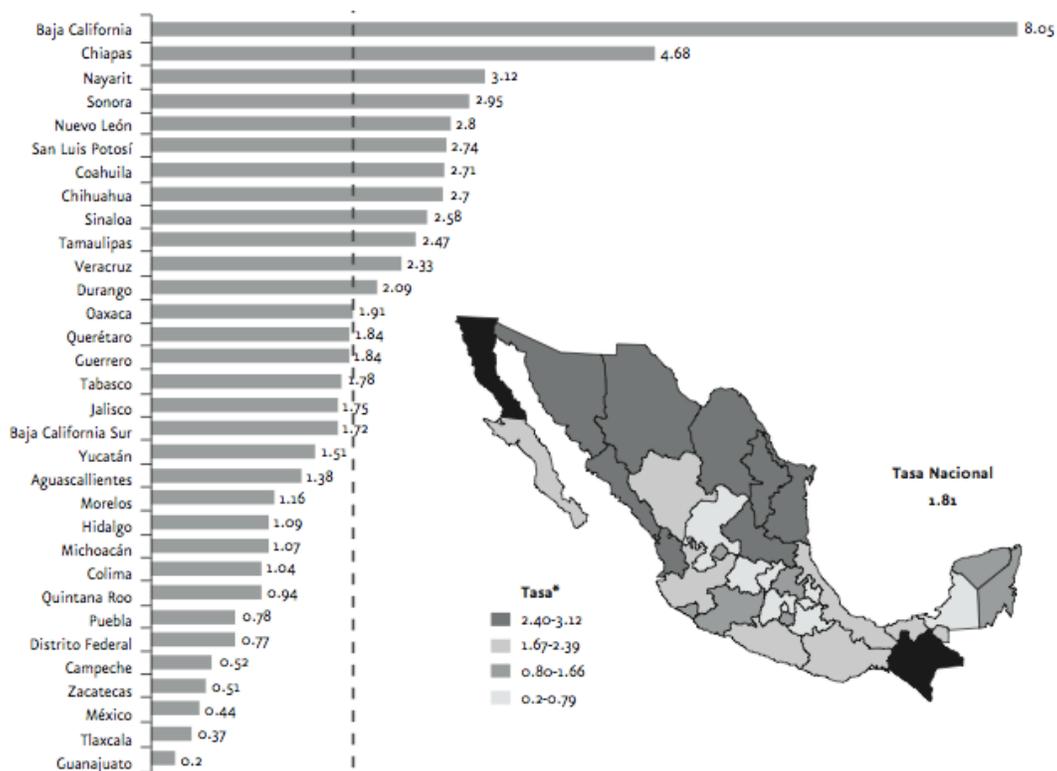


* Tasas por 100 000 mil habitantes.

FUENTE: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica/DGE/SSA/INEGI

De acuerdo a su distribución geográfica, las entidades federativas con el mayor número de defunciones por TB pulmonar durante 2006 fueron: Veracruz (168), Chiapas (204), Baja California (234), Jalisco (120) y Nuevo León (120) que, en conjunto, concentran 45% de las defunciones. En la **figura 4** se identifican los estados con las tasas más altas siendo Baja California, Chiapas y Nayarit los más afectados.

Figura 4 Mortalidad por tuberculosis pulmonar. México, 2006.



Tasa por cada 100,000 habitantes

Fuente: Base de datos de defunciones 1997-2005; INEGI/Secretaría de Salud.

Base de datos de la Vigilancia Epidemiológica de la Mortalidad año 2006. Información Preliminar

Baja California (8.05) y Chiapas (4.05) presentaron las tasas más altas

La mortalidad observada por grupo de edad (se aprecia en la **Tabla 1**), donde se identifica el mayor riesgo de morir por esta causa, conforme aumenta la edad. Los adultos en edad productiva, en conjunto con los de 65 y más años, concentran 94% del total de las defunciones, siendo estos últimos los que registran el mayor riesgo de morir con una tasa de 12 defunciones por cada 100 mil habitantes. Cabe destacar que no existe diferencia en relación con años anteriores. La razón de la tasa de mortalidad hombre:mujer es 2.6:1.

Tabla 1 Mortalidad por Tuberculosis pulmonar por grupo de edad, México, 2006.

Grupo de Edad	Tasa*	Casos
< 1 año	0.15	3
1 - 4	0.01	1
5 - 14	0.03	7
15 - 24	0.48	96
25 - 44	1.55	489
45 - 64	3.96	621
65 y más	11.99	670
Total	1.81	1896

Fuente: SEED, SINAVE

*Tasa por 100 mil habitantes

Nota: El total incluye nueve defunciones en las que se desconoce el grupo de edad

3. TUBERCULOSIS Y CONDICIONES ESPECIALES

Las enfermedades que más frecuentemente se asocian a tuberculosis son: diabetes mellitus (21.4%), porcentaje que se incrementa en mayores de 40 años, desnutrición (15.6%), alcoholismo (6.8%) y vih/sida (6%); asimismo, de los casos de TBP que cursan con desnutrición, el 4.1 se registra en menores de 15 años ¹⁴.

Coinfección VIH/SIDA ¹⁴

El VIH es el factor de más peso para incrementar el riesgo de Tb. Se estima que en 2010 había 34 millones de personas infectadas con el VIH en el mundo, con una incidencia en el 2010 de 2.7 nuevos casos. Mortalidad estimada de 1.8 millones, de las cuales 3.3 millones se

encontraban en el continente americano.

En el año 2010, México presentó un incremento en la incidencia de 1382 (7%) en 2005 a 8842 (43%) en 2010.

Inmunodeficiencias ¹⁴.

Las inmunodeficiencias pueden ser congénitas o adquiridas. El defecto esencial es la alteración de la inmunidad celular o defecto genético que se relaciona a mala calidad de la respuesta inmune, ya sea en la fagocitosis o en el componente receptor de interferón y (gamma).

La posibilidad de tuberculosis en el paciente trasplantado es de 50% en los primeros seis meses y de 60% durante el primer año; sin embargo, en el paciente con trasplante renal el tiempo para que se manifieste es más largo. Los factores que favorecen el desarrollo de tuberculosis en los doce meses inmediatos al trasplante son el rechazo del injerto y el tipo de inmunosupresión utilizada (46% con ciclosporina, 53% con azatioprina, 68% con ciclosporina más azatioprina y con tacrolimus 100%).

La tuberculosis puede afectar a pacientes con trasplante de médula ósea, con neoplasias sólidas, insuficiencia renal crónica con o sin diálisis, desnutrición grave, por la administración prolongada de esteroides u otros fármacos inmunosupresores (terapia esteroidea), etcétera. En ninguna de estas situaciones existen consideraciones específicas para el tratamiento de tuberculosis y la quimioprofilaxis, no obstante, está indicada cuando el paciente es rector al PPD, sin importar la edad, y que por clínica, radiología, baciloscopia y cultivos, se ha descartado tuberculosis activa.

Por último, no todas las personas tienen el mismo riesgo para desarrollar Tb una vez adquirida la infección. Se conocen diferentes circunstancias que facilitan el desarrollo de la enfermedad y son llamados factores de riesgo que conllevan a un mayor o menor grado de inmunodeficiencia, que incrementan más de mil veces el riesgo de padecer la enfermedad con respecto a la población abierta.

Por lo anterior, es recomendable que ante un caso de tuberculosis, cuya evolución no sea la esperada, debe investigarse inmunodeficiencia, posible fármacoresistencia o la presencia de micobacterias no tuberculosas.

Diabetes mellitus y Tb ¹⁴

La asociación entre la Tb y la diabetes se conoce desde la época de Avicena, unos mil años atrás. A pesar de los avances en medicina, todavía hace 100 años los estudios postmortem sugerían que casi la mitad de enfermos de diabetes moría con Tuberculosis Pulmonar (TbP). La incidencia de la enfermedad varía de país a país, así se conocen cifras de 0.9 a 14% de Jamaica a Hong Kong, respectivamente; 2.8 en África y 5.8 en India. En general, el riesgo de diabetes y tuberculosis se incrementa desde dos hasta 6 veces para tuberculosis.

La información existente en México señala que la diabetes y la tuberculosis se relacionan en 20% y los índices estimados de tuberculosis para pacientes con diabetes, en comparación con los no diabéticos, es de 20.9 vs. 30.7 por 100,000 personas al año. Por tanto, la comorbilidad diabetes/tuberculosis puede entorpecer el pronóstico en personas que presentan formas pulmonares complicadas.

A pesar de que la diabetes es un problema ancestral en el mundo y que no se vislumbra control de este desequilibrio metabólico, aún no existen trabajos que validen la indicación de quimioprofilaxis para Tb latente en este grupo vulnerable.

La enfermedad tuberculosa puede desarrollarse entre el primer y quinto año de la diabetes y ser motivo de descompensación metabólica persistente.

Alcoholismo y usuario de drogas con Tuberculosis ¹⁴

Los estudios de tamizaje a usuarios de sustancias (alcohol, tabaco y otras drogas), han mostrado un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, comparado con la población general. Debido a la adicción a drogas, por la elevada prevalencia del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), por pobreza, indigencia y mendicidad. Además de que en los usuarios de drogas existe mayor riesgo de abandono o de no terminar los tratamientos ni la quimioprofilaxis.

Estudios realizados en la frontera norte y centro de México demuestran que el desarrollo de tuberculosis en este grupo es seis veces mayor que la población general.

En la siguiente tabla (**Tabla 2**) se exponen los factores de riesgo para padecer enfermedad tuberculosa, en base a distintas patologías.

Tabla 2 Factores de riesgo de padecer enfermedad tuberculosa. Riesgo relativo comparado con población normal ¹².

Riesgo relativo respecto a la población general para desarrollar tuberculosis activa

<i>Condición clínica</i>	<i>Riesgo relativo</i>
VIH/sida	100-500
Silicosis	30
Diabetes mellitus	2,0-4,1
Insuficiencia renal crónica, hemodiálisis	10,0-25,3
Gastrectomía	2-5
Cortocircuito yeyunoileal	27-63
Trasplante de órgano sólido	
Renal	37
Cardíaco	20-74
Carcinoma de cabeza o cuello	16

4. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El vehículo donde se encuentra el bacilo son las microgotas o gotas de Flügge, al ser inhaladas cuando un enfermo habla, canta, ríe, estornuda pero principalmente cuando tose; todos los que están a su alrededor respirando se encuentran en riesgo, y un caso no tratado puede infectar de 10 a 15 personas en un año. Existen otros mecanismos menos frecuentes, como son la vía digestiva, mediante el consumo de productos del ganado vacuno infectado; la vía urogenital, la vía cutáneo-mucosa, y la transplacentaria en casos de Tb congénita ¹⁴.

La historia natural de la infección tuberculosa puede apreciar en la **figura 5**.

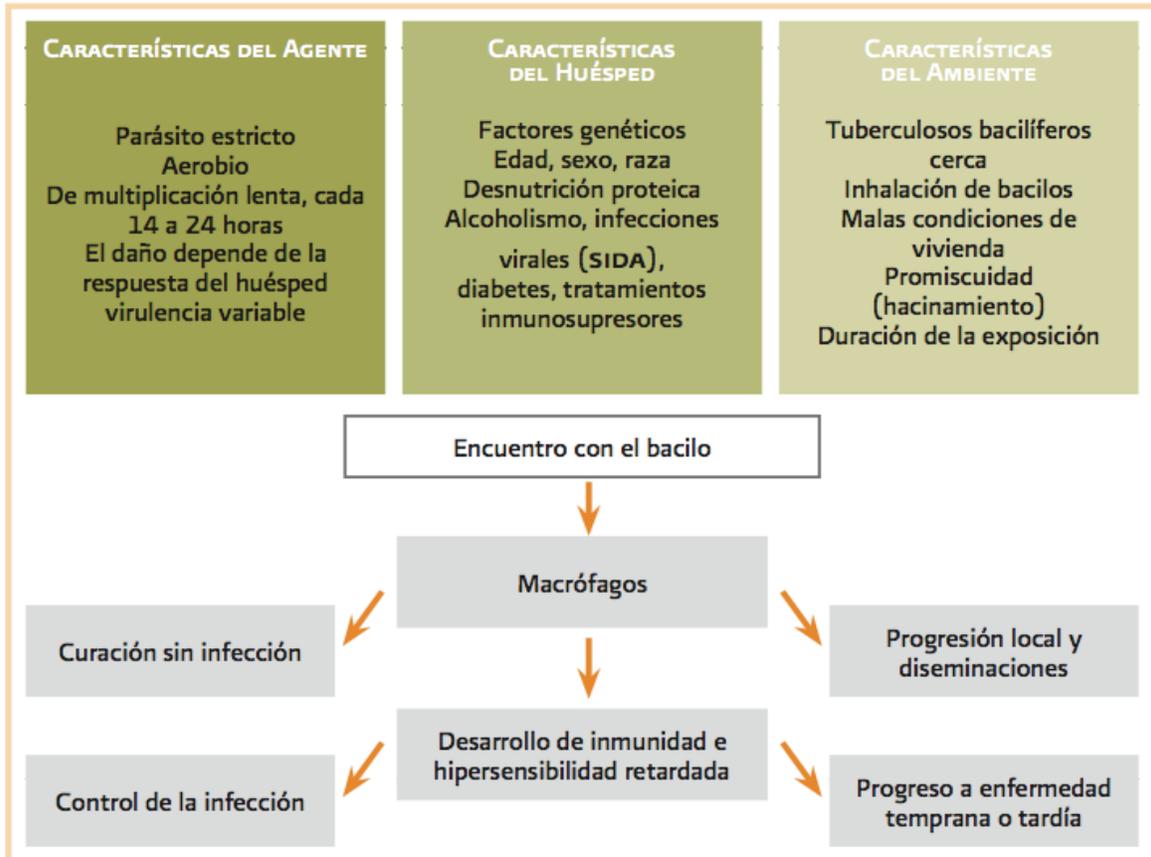


Figura 5 Evolución de la Infección Tuberculosa.

Fuente: adaptado de Tapia-Conyer R., El manual de la Salud Pública, 2^{da} ed.

5. PATOGENIA

La transmisión de bacilos tuberculosos se produce básicamente por vía aérea. Las personas infectadas eliminan bacilos a partir de aerosoles (tos, expectoración) y la infección depende del número de bacilos eliminados por el caso y de la susceptibilidad del huésped.

Las partículas aerolizadas que contienen bacilos, son suficientemente pequeñas para eludir la 1^a barrera defensiva (aparato muco-ciliar), para alcanzar los alveolos pulmonares, donde comienza la multiplicación de los bacilos ¹⁴.

En la zona de inoculación pulmonar, los macrófagos alveolares actúan destruyendo los bacilos. Secundariamente los bacilos son transportados por los propios macrófagos a los ganglios regionales donde se produce la respuesta inmunitaria mediada fundamentalmente por los linfocitos T (inmunidad celular).

El tiempo que transcurre desde la entrada del bacilo al organismo hasta que se establece la respuesta inmunitaria es el período de incubación que oscila entre 6 a 8 semanas.

Puede ocurrir que antes del desarrollo de la respuesta inmunitaria celular se produzca una diseminación vía linfo-hematógena que dé lugar a siembra de bacilos en diversos tejidos: zonas apicales de pulmón, vértebras, epífisis de huesos largos etc. que condicionen la evolución ulterior a enfermedad progresiva tras períodos largos de latencia.

En la mayoría de los casos de infección tuberculosa, hay una destrucción rápida de bacilos y no se produce enfermedad, el único indicio residual es la positividad del PPD. En general, en los casos en que se produce diseminación linfo-hematógena, el patrón de la enfermedad depende de la susceptibilidad del huésped y de la cantidad de bacilos infectantes. Hay tres formas ¹⁵:

- 1) Diseminación L-H oculta: puede no manifestarse nunca enfermedad o puede inicialmente ser oculta pero aparecer al cabo de meses o años reactivación del foco de infección: TBC pulmonar, ósea, renal.
- 2) Formas graves: “formas tifoídicas” diseminadas con afectación de piel, coroides, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías generalizadas. Estas formas son raras.
- 3) Otras formas graves: TBC miliar y meningitis que son más prevalentes en niños.

INMUNOPATOGENIA¹⁵

La infección por *micobacterias* produce una serie de respuestas inmunitarias :

- Respuesta preinmune o innata
- Respuesta antígeno-específica
- Respuesta mediada por linfocitos y linfoquinas.

Respuesta preinmune: Los macrófagos alveolares actúan fagocitando los bacilos tuberculosos a nivel de los alveolos pulmonares. En esta fase puede ocurrir que los bacilos sean destruidos en su totalidad o que se produzca una persistencia y replicación de los mismos dentro del macrófago alveolar, debido a que las micobacterias poseen mecanismos que les permiten eludir los mecanismos bactericidas de los macrófagos: enzimas hidrolíticos, productos nitrogenados etc.

Los macrófagos además del mecanismo de fagocitosis utilizan otros mecanismos para el control de la infección: producción de Interferones e interleuquinas (IL-12, IL-15, y factor de necrosis tumoral). El factor de necrosis tumoral es fundamental para producir una respuesta granulomatosa adecuada. Las interleuquinas a su vez actuarían reclutando nuevas células defensivas al foco de infección: monocitos, macrófagos y linfocitos.

Esta primera respuesta defensiva, limita la replicación inicial, pero generalmente es insuficiente para eliminar todos los bacilos. Subsecuentemente se produce la migración de macrófagos y células dentríticas infectadas a los ganglios linfáticos regionales, donde tiene lugar la respuesta antígeno específica.

Respuesta antígeno-específica¹⁵: Depende de una acción coordinada entre los linfocitos T, macrófagos y otras células presentadoras de antígeno, especialmente células dentríticas.

La respuesta antígeno-específica se produce en los ganglios linfáticos regionales. El desarrollo de inmunidad protectora frente al bacilo tuberculoso es críticamente dependiente de los linfocitos T- CD4 . La respuesta de hipersensibilidad retardada depende de estas células (células memoria), que darán lugar a la respuesta de hipersensibilidad retardada (PPD). Así los sujetos con déficit inmunitario de linfocitos CD4, como los infectados por el virus VIH, tiene mayor riesgo de padecer esta infección.

Citoquinas: Los linfocitos T y los macrófagos elaboran citoquinas (IL-12, IL-15), que permiten el reclutamiento de células defensivas al foco de infección y el aumento de la actividad microbicida. La citoquinas a su vez, inducen la elaboración de factor de necrosis tumoral (NTF) e interleuquinas por los macrófagos cerrando el círculo. El Interferón Gamma en concreto es un factor clave para el control de la infección. Se han descrito familias con mutaciones del gen implicado en la síntesis de cadenas de IFN Gamma que presentan infecciones diseminadas por micobacterias tuberculosas y atípicas.

En la **figura 6** se expone el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa¹⁶.



Figura 6 Riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa en una persona infectada por *M. tuberculosis*.

PRUEBA DE TUBERCULINA

Prueba estandar para la el diagnóstico de la infección tuberculosa en la que se utiliza un extracto obtenido del filtrado del cultivo de bacilos tuberculosos, esterilizado y concentrado, PPD (derivado proteínico purificado). La técnica más comun para realizar la prueba es la intradermoreacción, conocida como técnica de Mantoux. Se practica mediante la inyección intradérmica en la cara ventral del antebrazo de 0.1ml de PPD, a la dosis de 2 UT, tras la inyección es importante que aparezca un habón que se desvanece tiempo después. La lectura se realiza a las 48-72 hrs, aunque puede ser válida en los primeros 7 días. Se debe de medir el diámetro transversal, y es positiva cuando la induración es $\geq 10\text{mm}$ ¹⁷.

En pacientes con inmunodepresión importante (Infectados por el VIH, transplantados, tratamientos biológicos y con corticoides) cualquier induración de la PT, se acepta como positiva. El PPD contiene proteínas que son comunes a *Mycobacterium tuberculosis*, al bacilo de la vacuna BCG y algunas micobacterias ambientales lo que le resta especificidad a la PT ¹⁷⁻¹⁹.

Por lo que para considerar una PT positiva e indicativa de infección tuberculosa, se debe de tener en cuenta la probabilidad preprueba del individuo de padecer tuberculosis.

El efecto booster se observa en personas mayores de 55 años y en vacunados con BCG. En éstos casos se aconseja que cuando la PT sea negativa, se repita a los 7-10 días tomando como negativo el resultado de la segunda PT. Con ésta práctica se puede saber si se trata de un falso negativo. Se debe tener presente que tras la infección de *M. Tuberculosis* han de transcurrir de 2-12 semanas para que los linfocitos T sensibilizados pasen al torrente circulatorio y puedan reconocer la tuberculina depositada en la epidermis ¹⁷⁻¹⁹.

Por tanto, ante una PT negativa y un elevado riesgo, como los convivientes tuberculosos bacilíferos, se debe repetir otra prueba a las 8-12 semanas.

PRUEBA DE DETERMINACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE INTERFERÓN GAMMA.

La PT continúa siendo el método de elección para el diagnóstico de infección, aunque presenta algunas limitaciones como son baja sensibilidad en las personas inmunodeprimidas que provoca resultados falsos negativos, las dificultades para abordaje en niños de corta edad, los errores en su administración, la subjetividad en la interpretación, la necesidad de segunda visita y la ausencia de privacidad, han hecho que surjan nuevas técnicas para intentar superar éstos problemas como la detección de interferón gamma en sangre (interferon gamma release assay, IGRA), una citocina fundamental en el control de la infección tuberculosa, que se libera como respuesta a la estimulación in vitro de células T sensibilizadas con antígenos específicos de *M. Tuberculosis* ²⁰⁻²¹.

En la actualidad se emplean antígenos específicos de la región genética RD1: early secretory antigen target6 (ESAT-6) y culture filtrate protein 10 (CFP-10), así como el antígeno de la región genética RD11: RV2654, presentes en el complejo *M. tuberculosis*, pero ausentes tanto en la vacuna BCG, como en la mayoría de las restantes micobacterias (excepto *M. kansasii*, *M. marinum* *szulgai*) ²⁰⁻²¹.

Actualmente existen 2 pruebas comercializadas: QuantiFERON-TB Gold In-Tube, que utiliza técnicas de ELISA, y T-SPOT-TB, basado en la técnica de ELISPOT. A continuación se expone un algoritmo (propuesto por la SEPAR) para la utilización e interpretación de los resultados de la PT en combinación de las técnicas de detección de Interferón gamma. En la **figura 7** se establece un algoritmo para la valoración de éstas pruebas ²⁰⁻²¹.

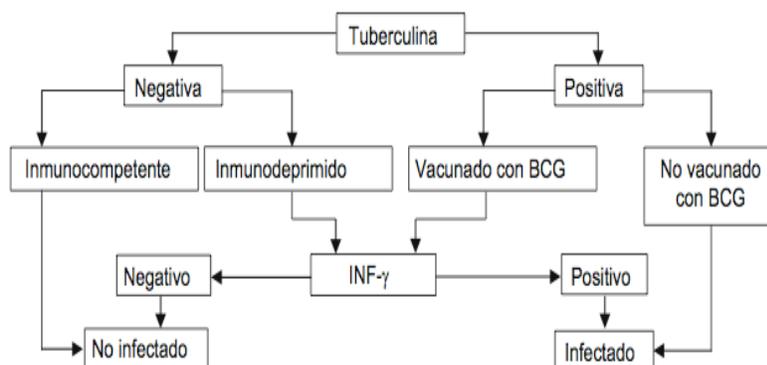


Figura 7 Algoritmo de utilización conjunta de la prueba de tuberculina (PT) y las técnicas de determinación del interferón gamma (IGRA) para el diagnóstico de la infección tuberculosa ¹².

BCG: Bacilo de Calmette-Guèrin.

6. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA TUBERCULOSIS

La TB pulmonar tiene manifestaciones clínicas inespecíficas, e incluso puede detectarse en personas asintomáticas en el curso de estudios de contactos u otras exploraciones. Lo habitual es que el paciente presente síntomas de varias semanas de duración consistentes en tos, expectoración, en ocasiones hemoptoica, dolor torácico y sintomatología general (febrícula o fiebre, sudoración, astenia, anorexia y pérdida de peso). La exploración torácica puede ser anodina, o bien pueden auscultarse ruidos o estertores localizados o asimetrías en los ruidos respiratorios. Es primordial sospechar la enfermedad, y en todo paciente con síntomas respiratorios y/o síntomas generales de más de 2-3 semanas de duración iniciar los procedimientos diagnósticos, así como en todo paciente con hemoptisis, con independencia de la duración ¹².

La TB pleural puede presentarse de forma aislada o concomitante a una TB pulmonar. Su clínica consiste en dolor torácico, sensación de disnea, fiebre o febrícula, con o sin sintomatología general. Su aparición puede ser aguda, de días o semanas, hasta meses. La exploración física muestra asimetría en la auscultación, palpación y percusión torácica, con semiología de derrame pleural. La radiografía de tórax presenta la imagen típica de derrame

pleural que suele ser unilateral y de tamaño variable. Por toracocentesis se obtiene un líquido pleural de color amarillento, generalmente con características de exudado linfocitario. En ocasiones, el derrame pleural, especialmente si se cronifica, se puede presentar como un empiema. Excepcionalmente puede fistulizar a través de la pared torácica (*empiema necessitatis*)¹².

La TB también puede afectar a los ganglios hiliares y mediastínicos, y asociarse o no a otras formas torácicas y/o linfadenitis cervical. Las formas únicamente ganglionares son más raras en adultos, por lo que debe hacerse al diagnóstico diferencial con linfomas y sarcoidosis.

Otra forma de manifestación de la TB en el tórax es la afectación endobronquial que al igual que las anteriores, puede presentarse sola o combinada con otras. Esta forma de TB se diagnostica durante la broncoscopia. Se manifiesta como lesiones localizadas y en ocasiones puede haber afectación endobronquial derivada de una perforación bronquial por una adenopatía ¹².

Otra estructura torácica que puede verse afectada por la TB es el pericardio, que se manifiesta como un derrame pericárdico o pericarditis constrictiva, que puede aparecer solo o asociado a una pleuritis u otra forma de TB torácica. La presentación clínica es habitualmente insidiosa. Debe considerarse de manera especial la etiología tuberculosa en las pericarditis de larga evolución que no respondan a tratamiento antiinflamatorio. El ECG es patológico en prácticamente todos los casos en los que haya derrame pericárdico, aunque la elevación del segmento S-T, característica de la pericarditis aguda, se presenta sólo en el 10% de los casos. La presencia de edema, pulso paradójico y aumento de presión venos a central son signos clínicos de alarma que deben hacer descartar taponamiento pericárdico²².

En definitiva, la sintomatología de la TB pulmonar y torácica no es específica de la enfermedad, por lo que es preciso un alto índice de sospecha en pacientes con sintomatología sugerente con el fin de realizar un diagnóstico lo más temprano posible e instaurar el tratamiento adecuado.

La presentación clínica de la TB en el paciente infectado por el VIH difiere de la clásicamente reconocida en la población general. El estado de inmunosupresión del sujeto es el principal condicionante de la presentación clínica, de modo que los pacientes con mayor

inmunodepresión tienden a presentar con mayor frecuencia formas extrapulmonares y, sobre todo, diseminadas. La presentación radiológica de la TB pulmonar es muy variable, desde la radiografía de tórax normal hasta extensos patrones bilaterales que pueden llevar a confusión con la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* ²³

7. DIAGNÓSTICO.

Radiología y técnicas de imagen²⁴.

Los patrones radiológicos se correlacionan con la patogenia de la enfermedad y el predominio en cada momento de la inmunidad celular o de la hipersensibilidad retardada ²⁴

Los hallazgos radiológicos fundamentales relacionados con la TB primaria, aislados o combinados, son: a) infiltrados u opacidades parenquimatosas: corresponden al foco neumónico inicial, segmentario de pequeño tamaño y en ocasiones lobar, que en el niño y adolescente se acompaña de adenopatías; b) adenopatías: sobre todo paratraqueales e hiliares, de preferencia en el hemitórax derecho donde suele localizarse el foco inicial; c) atelectasia segmentaria: por compresión ganglionar de la luz bronquial o por TB endobronquial, sobre todo en el lóbulo medio, condicionando bronquiectasias; d) derrame pleural: que suele ser unilateral; es más frecuente en jóvenes y puede ser el único hallazgo radiológico, y e) TB miliar: es poco frecuente; corresponde a una diseminación hematogena inicial autolimitada.

Los hallazgos radiológicos fundamentales de la TB de reactivación, secundaria o postprimaria son: a) condensaciones de tipo bronconeumónico, parcheadas sin broncograma aéreo, de localización preferente en segmentos posteriores de lóbulos superiores; b) cavitación, única o múltiple, de diversos tamaños, con o sin nivel hidroaéreo; se suele localizar en segmentos posteriores de lóbulos superiores; c) derrame pleural secundario a fístula broncopleural; si el foco está cavitado resultará en neumotórax o pionemotórax; d) diseminación miliar, hematogena y difusa, de micronódulos de 1-3 mm de diámetro que pueden ser imperceptibles en su inicio o coalescentes y coexistir con lesiones cavitadas en fases más tardías; e) tuberculomas: nódulos o masas seudotumorales de diverso tamaño, con calcificaciones, y f) fibrosis: corresponde al intento de curación de infiltrados y cavidades mediante calcificación y retracción fibrosa del segmento o lóbulo afectado, con distorsión de su estructura. Origina bronquiectasias y puede llegar al patrón de pulmón destruido.

Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis

El diagnóstico clínico de la TB se basa en signos y síntomas característicos. Sin embargo, el diagnóstico diferencial puede ser a veces difícil. Este hecho, junto con las implicaciones epidemiológicas y de salud pública del diagnóstico de TB, hace necesario el empleo de los medios necesarios para obtener la confirmación microbiológica, que constituye el diagnóstico de certeza.

Técnicas de microscopía.

La técnica más rápida, sencilla y accesible para realizar el diagnóstico rápido de la TB es la tinción ácido-alcohol resistente²⁵. Permite la detección de todos los miembros del género *Mycobacterium*²⁵, pero para que sean detectables deben existir entre 5.000–10.000 bacilos/ml en la muestra²⁵⁻²⁶. Esto hace que un porcentaje variable (30–50%) de los casos de TB no sean bacilíferos, por lo que una baciloscopía negativa no descarta la enfermedad. Las técnicas de tinción más empleadas son las tinciones de Ziehl-Neelsen y la fluorescente de Auramina-Rodamina. Se ha demostrado que la especificidad de ambas es pareja, si bien la tinción fluorescente posee la ventaja de ser examinada con un menor número de aumentos, lo que redundará en un menor tiempo de evaluación²⁵⁻²⁶. La visualización de al menos 3 bacilos ácido-alcohol resistentes por cada 300 campos de 100 aumentos debe considerarse siempre como positiva²⁶. Se recomienda además la realización de un recuento del número de bacilos presente en la muestra (**tabla 3**) para valorar el seguimiento del tratamiento.

Tabla 3 Interpretación de los resultados de la baciloscopía¹².

Informe	Ziehl-Neelsen (× 1.000)	Tinción fluorescente (× 250)	Tinción fluorescente (× 450)
Negativo	0	0	0
Dudoso (repetir)	1-2/300 campos (3 barridos)	1-2/30 campos (1 barrido)	1-2/70 campos (1,5 barridos)
Positivo 1 +	1-9/100 campos (1 barrido)	1-9/10 campos	2-18/50 campos (1 barrido)
Positivo 2 +	1-9/10 campos	1-9/campo	4-36/10 campos
Positivo 3 +	1-9/campo	10-90/campo	4-36/campo
Positivo 4 +	> 9/campo	> 90/campo	> 36/campo

Modificado de Alcaide et al³².

Debido a que la eliminación de bacilos en secreciones respiratorias es irregular, deben estudiarse al menos 3 muestras de buena calidad y obtenidas en días distintos antes de considerar al paciente como no bacilífero.

En las presentaciones clínicas extrapulmonares, el rendimiento de la microscopia está en relación con la muestra obtenida, siendo elevada en muestras obtenidas por biopsia o exéresis de tejidos (>70-80%) y manifiestamente baja en líquidos biológicos (5-20%)²⁵⁻²⁶.

Técnicas de cultivo.

Se debe realizar el cultivo para micobacterias en todo paciente con sospecha de TB. El cultivo, considerado la prueba de referencia, posee mucha mayor sensibilidad que la tinción, siendo capaz de detectar entre 10-100 bacterias/ml de muestra. Además, permite aislar la micobacteria presente en la muestra, y hace posible su identificación de especie y el estudio de sensibilidad a los antibióticos. El principal inconveniente del cultivo es la lentitud en la obtención de resultados positivos, hecho que está determinado por las características metabólicas del patógeno. *M. tuberculosis*, así como el resto de especies del complejo, son micobacterias de crecimiento lento, lo que implica que son necesarias de 2-6 semanas, en medios de cultivo sólidos ²⁵. Con el objetivo de minimizar este período de incubación se han empleado diversas estrategias, la más empleada es el empleo de medios líquidos automatizados. Estos medios permiten detectar la presencia de crecimiento bacteriano entre 7-10 días antes que los medios sólidos ²⁵⁻²⁶.

La negativización del cultivo es el principal criterio de curación microbiológica. Para evaluar esta, se recomienda realizar cultivos bimensuales de esputo.

Antibiograma.

En el momento actual se recomienda la realización de antibiograma a fármacos de primera línea a todos los aislamientos de muestras iniciales de pacientes nuevos o tratados previamente, con el objetivo de conocer la respuesta de los aislados clínicos frente a los mismos y ajustar el tratamiento cuando sea necesario ²⁵⁻²⁶.

Ante la presencia de resistencia, sobre todo a H y/o R, estará indicada la realización de antibiograma frente a fármacos de segunda línea.

Métodos moleculares en el diagnóstico directo.

Se basan en la amplificación de fragmentos genéticos específicos de *M. Tuberculosis* directamente en las muestras clínicas. Actualmente su principal ventaja es el diagnóstico rápido con una sensibilidad superior a la baciloscopía. No obstante, el principal obstáculo

para valorar su eficacia reside en la ausencia de una estandarización universal, ya que existe una amplia variedad metodológica.

La mayoría de estudios se han aplicado a la TB pulmonar, utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la IS6110 como diana genética.

En las mejores condiciones de ensayo la sensibilidad es menor que el cultivo y está relacionada con la carga bacteriana, de forma que en muestras con baciloscopia positiva oscila entre el 90-100%, mientras que en aquellas con baciloscopia negativa se sitúa entre 60-70% ²⁷.

En conclusión, los datos existentes avalan la utilización de las técnicas de amplificación como coadyuvantes en el diagnóstico de la TB, juntamente con la clínica y resto de exploraciones, sin que esté indicada su aplicación en casos con bajo nivel de sospecha clínica debido a su escasa especificidad.

Métodos moleculares

Recientemente se han desarrollado métodos de identificación basados en hibridación con sondas inmovilizadas en tiras de nitrocelulosa y revelado enzimático (*line probe assay*) capaces de identificar de 10-15 especies distintas, con especificidad cercana al 100%²⁸.

Por otra parte, la secuenciación de zonas variables de genes comunes al género, como el gen 16S rDNA permite la identificación de prácticamente todas las especies micobacterianas.

En conclusión, las técnicas genéticas poseen una elevada eficacia en la identificación del complejo *M. tuberculosis*. Combinadas con características bioquímicas y morfológicas permiten la identificación de la mayoría de especies.

El desarrollo de métodos de detección molecular de la resistencia se basa en la demostración de mutaciones en determinados genes ²⁹. Así más del 95% de las resistencias a R son debidas a mutaciones localizadas en un corto fragmento de 81 nucleótidos del gen *rpoB*. En el 60-65% de los casos la resistencia a la H se ha relacionado fundamentalmente con mutaciones en el gen *katG* y con la región intergénica *mabA-inhA*.

En cuanto a los restantes fármacos de primera línea, se hallan mutaciones en el gen *embB* en

el 50% de las resistencias a etambutol (E), en los genes *rrs* y *rpsL* en el 55% de los aislados resistentes a estreptomycinina y en el gen *pncA* en el 94% de los casos con resistencia a la piracinamida (Z).

Otros métodos de diagnóstico.

Histología.

La lesión típica de TB en los tejidos es la inflamación granulomatosa con necrosis central ³⁰. Se considera un hallazgo de elevada especificidad y justifica iniciar tratamiento antituberculoso. También pueden observarse con frecuencia granulomas sin necrosis. En un contexto de sospecha elevada de TB, estos últimos sugieren diagnóstico probable, aunque hay otras causas infecciosas y no infecciosas por las que se pueden presentar, como puede ser la sarcoidosis.

La observación de bacilos ácido-alcohol resistentes en el centro necrótico confirma el diagnóstico, pero únicamente se observan bacterias en alrededor del 10% de los casos con granulomatosis necrótica. Por ello, es necesario realizar un cultivo de las piezas histológicas.

Determinación de adenosina desaminasa (ADA) ³³

Diversos parámetros citológicos y bioquímicos producto de esta reacción que tienen utilidad en el diagnóstico. La ADA es una enzima que interviene en el catabolismo de las purinas, producida por monocitos y macrófagos y que se encuentra en concentración elevada en la TB. Se encuentra en 3 formas, siendo la más específica de TB la isoenzima ADA2, producida por los monocitos, aunque en la mayoría de las técnicas se analiza la ADA de forma global; se expresa en UI/l y se considera un punto de corte para cada tipo de muestra (generalmente 8–10 UI/l para líquido cefalorraquídeo y 40 U/l para líquido pleural).

La determinación de ADA se ha utilizado ampliamente en la TB pleural ³¹, por ser una de las causas más frecuentes de derrame pleural, y en menor grado en las formas meníngeas. La experiencia en localizaciones peritoneal, articular y pericárdica es mucho menor.

La sensibilidad en general es elevada, entre el 75–98%, y es la prueba más sensible en todas las formas de TB en serosas. Así sucede en las formas pleurales, donde la sensibilidad de la baciloscopia sería inferior al 5%, la del cultivo estaría entre 25–40% y la de la histología de la

biopsia se situaría entre el 50–80%.

La especificidad está en relación directa a la incidencia de TB, por lo que en áreas de baja incidencia disminuirá al aumentar la proporción relativa de causas de falsos positivos y tendrá valor de exclusión en los negativos.

En la localización pleural, con falsos positivos por empiema, linfoma, neoplasia o pleuritis reumatoidea, se considera que está alrededor del 90%. También se han descrito falsos positivos en líquido cefalorraquídeo relacionados con linfomas y meningitis por *Cryptococcus neoformans*, *citomegalovirus* (CMV) y *Candida*, por lo que en esta localización su especificidad sería menor, alrededor del 80%.

Su máxima rentabilidad, más del 90% de los diagnósticos, se consigue cuando se combina con parámetros bioquímicos favorables (porcentaje de linfocitos superior al 50%, proteínas y LDH elevadas y glucosa inferior a 25 mg/dl), tuberculina positiva (o una de las 2 pruebas de determinación de la producción de interferón gamma positiva) y/o amplificación genética positiva.

METODOLOGIA DE MEDICIÓN DE ADA³⁴:

La Adenosin desaminasa (ADA), es la enzima que cataliza la reacción en un medio tamponado ácido, al reaccionar con la adenosina produciendo la liberación de inosina y amoniaco. La determinación de la actividad de la ADA se basa en el método de Giusti y Galanti, descrito en 1974.

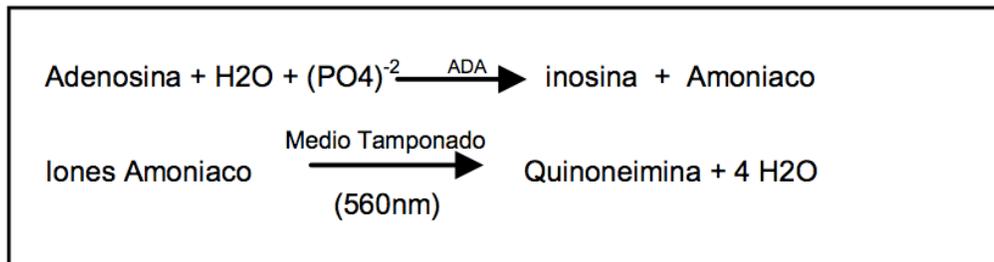
El cual utiliza los principios de que la prueba de ADA es basada en la desaminación de adenosina a inosina, continuando por una serie de reacciones hasta generar un tinte.

La reacción de la prueba de ADA es colorimétrica y enzimática. Una unidad de ADA es definida como la cantidad de adenosina desaminasa que genera 1 μmol de inosina desde adenosina por minuto a 37°C.

Los iones de amonio formados en presencia del ácido carbónico en medio alcalino, produce una coloración azul intenso en el caso que la prueba sea positiva.

Existen otros métodos basados en el de Hillerbrand pero dieron como resultado una menor sensibilidad de la ADA en el diagnóstico de la tuberculosis.

El presente método usa una modificación del método Giusti y Galanti. Se trata de un método calorimétrico, enzimático basado en la acción hidrolítica de la enzima ADA sobre la adenosina para formar inosina produciendo un compuesto coloreado, la quinoneimina, que se mide en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 560 nm.



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Tuberculosis Pulmonar sigue siendo todavía un reto diagnóstico, ya que el cultivo de secreción o tejido es el diagnóstico definitivo, sin embargo tarda de 2 a 8 semanas.

La baciloscopía como un método auxiliar de diagnóstico rápido, no es específica, sin embargo con una sensibilidad del 50 al 80% ¹.

Existen además pacientes con alta probabilidad clínico-radiológica para tuberculosis y muestras negativas para bacilos ácido alcohol resistentes “baciloscopía negativa – cultivo positivo”, se ha observado de un 22 a 66% de los casos ².

Por lo que broncoscopía diagnóstica se ofrece en los pacientes con sospecha clínica y radiológica alta de tuberculosis pulmonar.

En pacientes paucibacilares o que falla en la producción de una adecuada muestra, y con el fin de obtener un diagnóstico oportuno, situación en la que la utilidad diagnóstica del ADA podría tener impacto ³.

Existen sin embargo estudios previos de medición de ADA en LBA, que muestran resultados contradictorios . Además que no hay un consenso sobre qué cantidad instilada debe ser necesaria para su estudio.

III. JUSTIFICACIÓN.

El motivo por el cual se pretende éste estudio es aportar mayor información sobre la utilidad de la ADA en LBA como marcador auxiliar, adicional en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, en pacientes con sospecha clínico radiológica alta con Baciloscopías negativas y para incidir en un tratamiento oportuno en pacientes en con ésta enfermedad.

Es un método de fácil ejecución y bajo costo.

Podrá servir como una medición complementaria en el proceso diagnóstico de un caso sospechoso de tuberculosis pulmonar.

IV. HIPÓTESIS.

ALTERNA:

La actividad de Adenosin desaminasa se encuentra incrementada en lavado bronquioaleolar en pacientes con tuberculosis pulmonar.

NULA:

La actividad de Adenosin desaminasa no se encuentra incrementada en lavado bronquioalveolar en pacientes con tuberculosis pulmonar.

V. OBJETIVOS.

GENERAL:

Evaluar la utilidad de los niveles de adenosina desaminasa en lavado bronquioalveolar para el diagnóstico tuberculosis pulmonar.

ESPECÍFICOS:

Medir la Sensibilidad y Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo y Exactitud de los niveles en lavado del ADA para el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar.

Construir una curva ROC para establecer los niveles de corte en LBA de ADA para el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar.

SECUNDARIO:

Describir las características clínicas de los pacientes con sospecha de Tuberculosis pulmonar en quienes se realiza broncoscopía.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de prueba Diagnóstica.

PACIENTES.

Realizamos un estudio prospectivo que incluyó a pacientes mayores de 18 años, en quienes se les realizó broncoscopia diagnóstica del 01 de mayo del 2012 al 01 de Julio del 2012, en el departamento de Broncoscopia del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias.

MÉTODO DE MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA.

- Muestreo no probabilístico y por conveniencia.
- Los pacientes se incluyeron de forma consecutiva.
- En el INER, al año ingresan pacientes a broncoscopia diagnóstica, por patologías principalmente de etiología infecciosa tanto tuberculosa y no tuberculosa; y neoplásica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Mayores de 18 años de edad, en quienes se realizó broncoscopia diagnóstica.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes en quien no se concluye diagnóstico definitivo.

VARIABLES A INCLUIR EN LA BASE DE DATOS DURANTE EL PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Variables Dependientes:

Niveles de Adenosina Desaminasa en Lavado bronquioalveolar. Expresado en U/L

Variables Independientes:

- Características generales.
- Comorbilidades.
- Baciloscopia en espectoración o LBA.
- Características clínicas del padecimiento actual.

- Estudio microbiológico.
- Estudio Anatomopatológico.
- Niveles de Adenosina desaminasa en lavado bronquioalveolar.

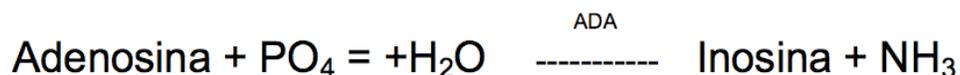
LAVADO BRONCOALVEOAR:

El lavado broncoalveolar fue realizado en el lóbulo más afectado, o en el lóbulo medio cuando la enfermedad fue difusa. Tres alícuotas de 10 ml de solución salina 0.9% a temperatura ambiente fue instilada e inmediatamente aspirada con presión negativa de 20 mmHg, hasta recuperar la mayor cantidad posible. El líquido obtenido fue enviado a Bacteriología para realización de baciloscopía y cultivo para *M. Tuberculosis*, además para tinción de Gram, cultivo para aeróbios, anaeróbios y hongos. La muestra se envió también al departamento de Anatomía patológica para citología. Se obtuvieron además, después del lavado broncoalveolar, muestras histológicas de biopsia transbronquial, para cultivo y estudio anatomopatológico correspondiente.

Muestra adicional para medición de ADA fue analizado usando el método colorimétrico de Giusti (Giusti,1974). El técnico de laboratorio, nunca estuvo enterado de los diagnósticos de cada paciente; mas aún ni el broncoscopista o el investigador accedió a los resultados.

MEDICIÓN DE ADENOSIN DESAMINASA. (ADA)

Los niveles de ADA fueron determinados en todas las muestras de acuerdo al método de Giusti. La adenosin desaminada en mediotamponado ácido, reacciona con la adenosina produciendo inosina y amoniaco. Según la reacción:



Los iones de amonio formado se miden mediante el método de Berthelot, modificado, en presencia de fenol en medio alcalino, produciendose Azul de indofenol.

Contenido:

1.- **Buffer pH 6.5:** Buffer pbs. 0.1 mol/L con estabilizantes y preservantes.

2.- **Adenosina.** Contiene Adenosina y Nitruro de Sodio en solución tamponada, preservada y estabilizada. Conservando a temperatura ambiente.

3.- **Color 1.** Contiene Ácido carbólico, cloramina y catalizador. Refrigerado de 2-8°C.

4.- **Color 2.** Contiene solución de NaOH e Hipoclorito de sodio. Refrigerado de 2-8°C.

5.- **Estándar 50 U/L.** Contiene solución de sulfato de amonio . 2-8 °C.

Se mezclan las muestras, se homogeneizan e incuban 30 minutos a 37°C. La concentración de amonio es directamente proporcional a la evaluación de absorbancia de el indofenol con una amplitud de onda de 628 nm. Una unidad de ADA es definida como la cantidad de enzima necesaria requerida para liberar 1 μmol de amonio por minuto.

DEFINICIONES:

- Sospecha de Tuberculosis pulmonar: Tos de duración superior a dos semanas y alteraciones en la radiografía de tórax.
- Tuberculosis pulmonar confirmada: Probabilidad clínica y resultado confirmatorio de tuberculosis pulmonar en Cultivo convencional (Lowenstein jensen).
- Neoplasia pulmonar: Fue diagnosticada cuando alguna neoplasia fue identificada en histopatología de un tejido pulmonar.
- Otros diagnósticos fueron clasificados dependiendo de los resultados obtenidos.

VII. ANALISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresarán en promedio, desviación estandar, o mediana (intervalo intercuartil). Dependiendo de su distribución.

Las comparaciones entre los grupos será con estadística paramétrica (**prueba de T**) o no paramétrica (**U-Mann Whitney**) de acuerdo a la distribución de las variables.

Para la comparación de frecuencias utilizaremos la prueba de **X²**.

El análisis se realizó con el paquetes estadístico STATA Versión 11.1 para Windows

Se graficarán los niveles de adenosina desaminasa producto del LBA en área bajo la **curva ROC** y de acuerdo a ello se identificará el mejor punto de corte.

Mediante tablas de **contingencia 2x2** se medirán la **sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud**.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Los resultados serán codificados para garantizar la protección de los derechos individuales, mantener la confidencialidad.

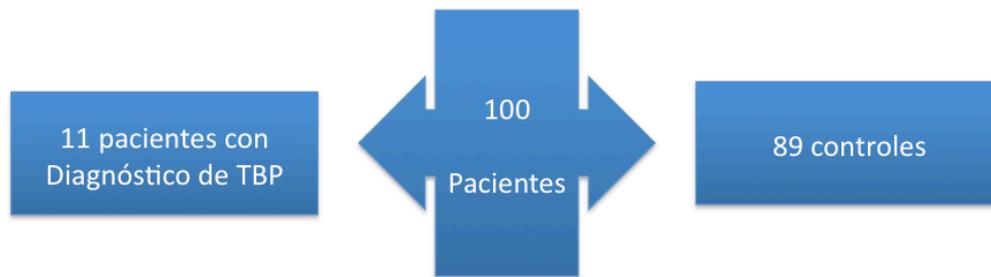
Los registros serán guardados en un lugar seguro.

Los archivos computarizados tienen código de identificación, las claves sólo son accesibles únicamente para los investigadores.

Las indicaciones del estudio broncoscópico fue indicación de su médico tratante y este estudio no interfirió con el proceso diagnóstico ni terapéutico del paciente.

VIII. RESULTADOS

Durante el estudio 100 pacientes fueron incluidos, 11 pacientes con tuberculosis pulmonar; 31 pacientes con malignidad, 08 pacientes sanos (obtenidos como controles de otro protocolo de estudio de pacientes con EREA (hiperreactividad bronquial relacionada a aspirina), y 50 pacientes con otras enfermedades.



Cuadro 1. Etiología de los 100 pacientes.

ETIOLOGIA	Número de Pacientes	Porcentaje.
Tuberculosis	11	11%
Malignidad	31	31%
Sanos	08	08%
Miceláneos ^a	50	50%
Total	100	100%

^A **Incluye:** Neumonía bacteriana (38 pacientes), EPOC (6), NID (7), asma (4), VIH (3), DM (17), A H1N1 (1), Neoplasia benigna (1), Bronquiectasias (3), Tb pleural (2), TEP (1)

En el cuadro 2, se enumeran las características clínicas de los pacientes con tuberculosis y sin tuberculosis, mostrando una mediana de edad de 54 años, con un intervalo intercuartilar de 33-70 años; el sexo predomina varones 54 en total, con IMC 22.2, además del 18 al 23% son fumadores y de 5 al 11% con exposición a humo de leña según su grupo.

Cuadro 2. Características Clínicas.

	Población General n=92	Población con Tb n= 11	Población sin Tb n= 81	Valor p
Edad Prom	54 (33-70)	52 (28-71)	55 (38-72)	0.43
Sexo	H 54 M 46	8 (73%) 3 (27%)	42 (52%) 39 (48%)	0.19
Diabetes	17 (18%)	2 (18%)	15 (19%)	0.97
VIH	3 (3%)	0	3 (4%)	0.51
IMC	22.2 (19.7-25.6)	25.6 (21.3-27.1)	21.9 (19.1-25.0)	0.10
IT >10 paq/año	21 (23%)	2 (18%)	19 (23%)	0.69
IT >20 paq/año	15 (16%)	2 (18%)	13 (16%)	0.85
Alcohol	14 (15%)	0	14 (17%)	0.13
IEHL > 200 hrs/año	9 (10%)	0	9 (11%)	0.24
IEHL > 400 hrs/año	4 (4%)	0	4 (5%)	0.45

En el cuadro 3, se describen las variables clínicas de los pacientes en estudio observando como síntomas más frecuente la tos en ambos grupos, seguido de disnea en un 77% y de intensidad MRC 3, en 38%. La duración de los síntomas fue con una mediana de 12 semanas (4.5-40), Además síntomas específicos como fiebre, ataque al estado general y pérdida de peso con frecuencia superior al 50%.

Cuadro 3. Variables clínicas de pacientes en estudio.

Síntomas	Población General N=100	Población con Tb N= 11	Población sin Tb N= 92	Valor p
Semanas padecimiento actual (Mediana IC)	12 (4.5-40)	16 (4-40)	12 (5-40)	0.82
Tos	84 (91%)	10 (91%)	74 (91%)	0.96
Expectoración	57 (62%)	9 (82%)	48 (59%)	0.14
Hemoptisis	10 (11%)	1 (9%)	9 (11%)	0.83
Disnea	71 (77%)	8 (73%)	63 (78%)	0.70
MRC	0=18 (20%) 1= 03 (3%) 2=13 (14%) 3=35 (38%) 4=23 (25%)	0=3 (27%) 1=0 (0%) 2=2 (18%) 3=4 (36%) 4=2 (18%)	0=15 (19%) 1=3 (4%) 2=11 (14%) 3=31 (38%) 4=21 (26%)	0.49
Dolor torácico	10 (11%)	0	10 (12%)	0.21
Fiebre	34 (37%)	7 (64%)	27 (33%)	0.05
Ataque edo. Gral	80 (87%)	9 (82%)	71 (88%)	0.58
Pérdida peso	65 (71%)	7 (64%)	58 (72%)	0.58

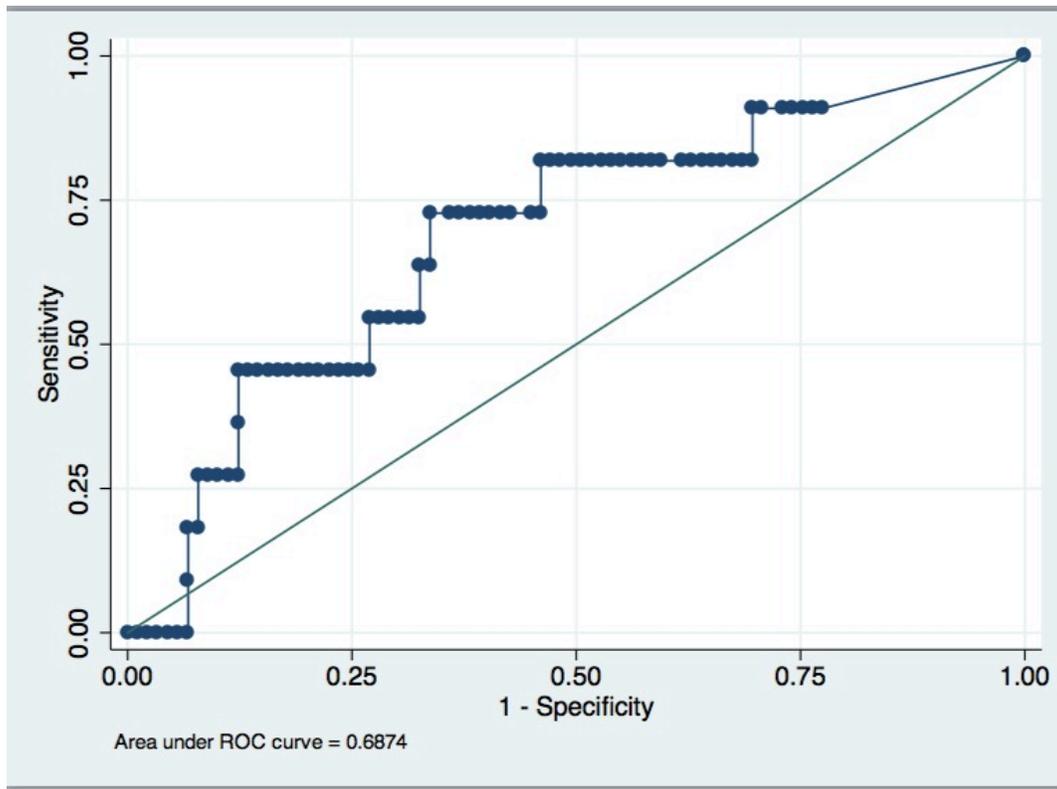
En el cuadro 4 se muestran los resultados de laboratorio, observando solo discreto incremento de la DHL en 167 U/L, y disminución de albúmina a 3.1 gr/dL.

Cuadro 4. Resultados de laboratorio

	Población general N= 100	Población con Tb n= 11	Población sin Tb n= 92	Valor p
Leucocitos	8350 (7050-11500)	8600 (8200-121 000)	8230 (6900-11500)	0.15
Neutrófilos	5850 (4400-8350)	6400 (5800-9600)	5700 (4300-8300)	0.16
Linfocitos	1626 (+-678)	1550 (+- 599)	1636 (+- 690)	0.69
Hb	13 (+-2.5)	13.6 (+- 2.1)	12.9 (+-2.6)	0.39
Plaquetas	294 (225-375)	282 (229-485)	296 (221-359)	0.89
Glucosa	101 (90-120)	102 (96-120)	100 (89-121)	1.8
Urea	25 (20-32)	26 (21-28)	25 (20-35)	0.50
Creatinina	0.75 (0.57-0.9)	0.80 (0.55-0.97)	0.7 (0.58-0.89)	0.73
Albúmina	3.1 (2.6-3.6)	3.6 (3.1-4.0)	3.1 (2.6-3.5)	0.08
DHL	167 (136-221)	167 (126-198)	168 (142-224)	0.62

En la Figura 8 se grafica el área bajo la curva con el nivel de corte en 2.3 U/L, las mediciones de bondad, valor predictivo positivo y predictivo negativo.

Figura 8. Área bajo la curva.



Punto de corte: 2.3 U/L

Sensibilidad: 72.73%

Especificidad: 66.29%

Clasificado de forma adecuada: 67%

Valor predictivo positivo: 2.15

Valor predictivo negativo: 4.411

Área bajo la curva: 0.6874

Error estándar: 0.0876

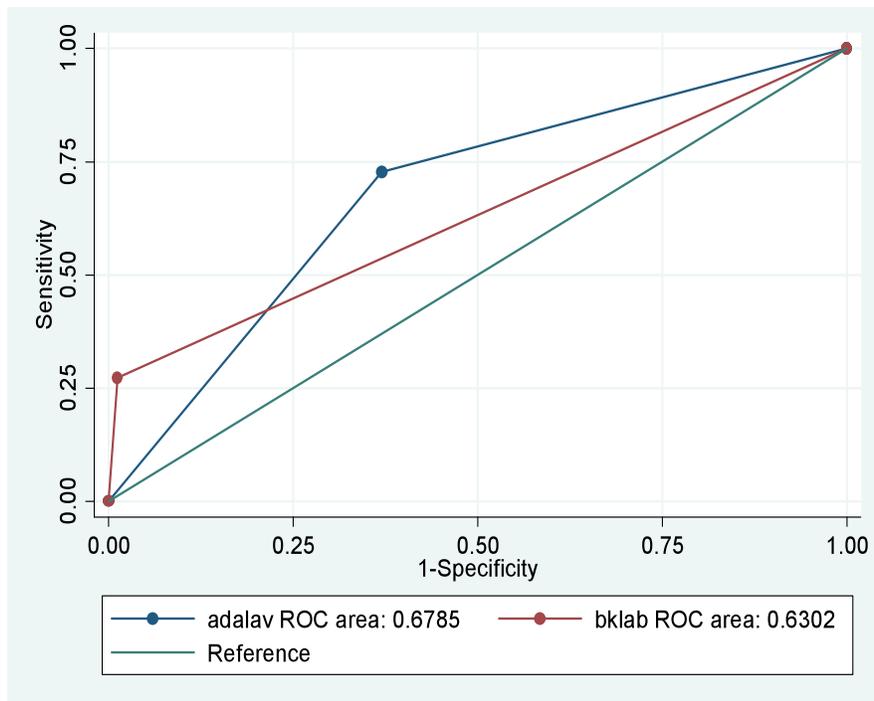
Intervalo de confianza: 0.51579 a 0.85909

Cuadro 5. Otros indicadores de diagnóstico para Tuberculosis.

Condición (Punto de corte de ADA eb LBA)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	LR+ (IC 95%)	LR- (IC 95%)
ADA en LBA (≥ 2,3)	72.73%	66.29%	2.15	4.411
Biopsia de Patología	36.3%	93.83%	5.89	0.67
Lavado de Patología	27.2%	100%	--	0.72
Bk en LBA	27.2%	98.7%	22	0.73
Bk en expectoración	9.09%	95.1%	1.84	0.95

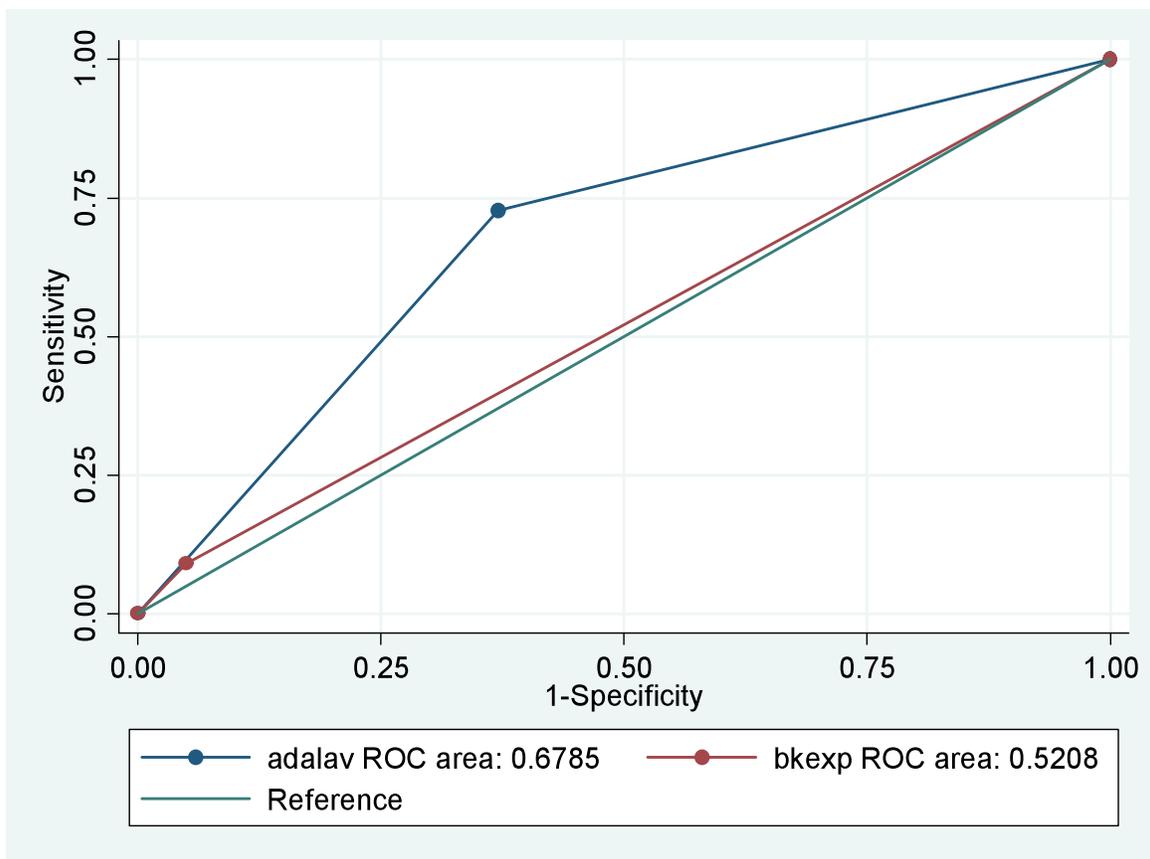
En la figura 9 se expone la comparación entre la curva ROC de la medición del ADA en lavado broncoalveolar y la baciloscopía obtenida en lavado broncoalveolar, mostrando ser discretamente superior la medición del ADA en lavado broncoalveolar con un área bajo la curva de 0.67. Aunque sin una significancia estadística superior al 0.05

Figura 9



En la figura 10 se compara el área bajo la curva del ADA en lavado broncoalveolar contra la baciloscopia en expectoración que fue de 0.52, con una significancia estadística superior al 0.05.

Figura 10.



VIII. DISCUSIÓN

Al realizar el cálculo de las pruebas de bondad de la ADA en LBA, comparándola con el Gold Standard que es el cultivo bacteriano, de manera cuantitativa, obtuvimos un área bajo la curva de 0.68, con un IC 95% de 0.47 a 0.84. Con fines de escrutinio (screening), se concluye que el punto de corte de ≥ 2.3 confiere una sensibilidad de 72.73% y una especificidad de 66.29%, con una razón de verosimilitud de +2.15; y este punto de corte con un ABC de 0.68 con un IC 95% de 0.63-0.82.

En base a lo anterior y a éste punto de corte se decidió dicotomizar la muestra de los pacientes que presentaban ADA en LBA ≥ 2.3 como positivos o negativos; para posteriormente compararla con las siguientes pruebas diagnósticas:

1.- ADA en LBA vs Anatomía Patológica:

a) ADA LBA vs Biopsia = ABC 0.65 IC 0.49-0.8, p=0.79.

b) ADA LBA vs Lavado de Anatomía patológica: ABC 0.67 IC 0.49-0.77, p=0.79

Por lo tanto la ADA aparentemente es superior tanto en la biopsia como en la citología de lavado bronquioalveolar; sin embargo las diferencias no son estadísticamente significativas, por lo que concluimos que la prueba de la ADA contra Anatomía patológica no es superior ni inferior.

2.- ADA en LBA vs Microbiología:

a) ADA LBA vs Baciloscopía en LBA = ABC 0.63 (IC 95% 0.49-0.66) p=0.56

b) ADA LBA vs Baciloscopía expectoración = ABC 0.52 (IC 95% 0.42-0.61) p= 0.05

Además se decide comparar la Baciloscopía de LBA vs Baciloscopía de expectoración, encontrando que la baciloscopía de LBA es superior a la baciloscopía de expectoración, aunque con una p=0.07, que no es estadísticamente significativa.

Sin embargo al hacer el análisis estadístico comparando ADA en LBA contra Baciloscopía en expectoración; resulta ser mejor la ADA en LBA, con una significancia estadística; por lo que proponemos el uso de ADA en LBA como prueba auxiliar diagnóstica para pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar.

Existen otros estudios como el titulado utilidad diagnóstica de adenosina desaminasa en lavado broncoalveolar (Southeast Asian J Trop Med Public Health Vol 35 No. 3, Sep 2004) En el que se enrolaron 43 pacientes con Tb, 70 pacientes con malignidad y 35 pacientes misceláneo. Estimaron un punto de corte para ADA de 8.98 U/L, para malignidad 7.63 U/L y misceláneo de 11.61 U/L.

El estudio Actividad de la Adenosin desaminasa en lavado broncoalveolar en pacientes con Tb pulmonar con baciloscopía negativa (Tanaffos 2008, 7 (2), 45-49) enroló 15 pacientes con Tb, 33 pacientes con enfermedad tuberculosa y 15 pacientes sin enfermedad pulmonar. Se obtuvo un punto de corte de 3.5 U/L, con una sensibilidad del 57%, y una especificidad del 84%, la p no fue estadísticamente significativa.

El estudio Rol de adenosin desaminasa en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar (EJB, Vol. 4, No.1, June, 2010) ingreso a 20 pacientes con Tb, 10 pacientes con Ca. Broncogénico, 10 pacientes con neumonía y 4 pacientes sanos. Obtuvieron un punto de corte de 2.5 U/L, sensibilidad del 100%, especificidad del 83%, con un Valor predictivo positivo de 80%, con resultados no estadísticamente significativos.

IX. CONCLUSION

Se estableció como punto de corte 2.3 U/L en el LBA de ADA para obtener una sensibilidad de 72.73% y una especificidad de 66.29%, clasificando de forma adecuada al 67% de los pacientes con VP postrueba(positivo) de 2.15 y VPN 0.411

Los niveles de ADA en LBA, en Tuberculosis, cáncer y neumonías bacterianas no mostraron diferencias significativas.

La comparación de ADA en lavado broncoalveolar fue superior que la determinación de baciloscopía en expectoración.

Se necesita más muestra para tener mejor rendimiento en resultados.

X. BIBLIOGRAFÍA

1.- Secretaría de Salud. Programa de acción específico 2007-2012 contra Tuberculosis. 2008. Pp 10-14

2.- Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. pp. 1-5

3.- World Health Organization, Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2008.

4.- Guía para la atención de personas con tuberculosis resistente a fármacos Julio 2010. Pp 11-14

5.- Zenteno C. Roberto. Pasado, presente y futuro de las técnicas diagnósticas de tuberculosis. Rev Inst Nal Enf Resp Mex Volumen 16 - número 3 Julio - septiembre 2003 pp 2-7.

6.- Palomino. Tuberculosis 2007 pp 401-410.

7.- Abolhassan Halvani. Adenosine Deaminase Activity in bronchoalveolar Lavage Fluid in Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis. Tanaffos (2008) 7(2), 45-49.

8.- Wipa Reechaipichitkul. Diagnostic Yield Of Adenosine Deaminase in Bronchoalveolar Lavage. Southeast Asian J Trop Med Public Health. Vol 35 No. 3 September 2004; pp. 730-724.

9.- Alladi Mohan. Fibreoptic Bronchoscopy in the Diagnosis of Sputum Smear-negative Pulmonary Tuberculosis: Current Status. Chest Dis Allied Sci 2008; 50: 67-78.

10.- C. Gakis. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. Eur Respir J, 1996, 9, 632-633

- 11.- Combination of adenosine deaminase activity and polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of smear-negative active pulmonary tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, 2012.05.006
- 12.- Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(5):297.e1-297.e20.
- 13.- *Crónica de la Medicina*, 4ta Ed.pp. 431.
- 14.- Estándares para la atención de la tuberculosis en México. Secretaría de Salud 2009. Pp 69-72.
- 15.- Tuberculosis - patogenia – situación actual, pp 1-5
- 16.- Caminero. Guía de tuberculosis para especialistas, UCITER, 2003, pp 52-60.
17. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2004;38: 199-205.
18. Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the national Tuberculosis Controllers Association and CDC, and Guidelines for using QuantiFERONs-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection. United States. *MMWR*. 2005;54:1-55.
19. Grupo de Estudio de contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de Consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:151-6.
20. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:736-42.
21. Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latorre I, Mila C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available interferon-gamma blood tests for

immunodiagnosis of tuberculosis infection. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:168–71.

22. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation.* 2005;112:3608–16.

23. Daley C. The typically “atypical” radiographic presentation of tuberculosis in advanced HIV disease. *Tuberc Lung Dis.* 1995;76:475–6.

24. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology.* 1999;210: 307–22.

25. Pfyffer GE. Mycobacterium: general characteristics, laboratory detection and staining procedures. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of clinical microbiology.* 9th ed. Washington DC: ASM Press; p. 543–72.

26. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and Infectious Diseases Society of America. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161: 1376–1395.

27. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess.* 2007;11:1–196.

28. Tortoli E, Nanetti A, Piersimoni C, Cichero P, Farina C, Mucignat G, et al. Performance assessment of new multiplex probe assay for identification of Mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2001;39:1079–84.

29. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis: 1998 update. *Tubercle and Lung Disease.* 1998;78:3–29.

30. El-Zammar AO, Katxenstein ALA. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology.* 2007;50:289,310.

31. Valde´s L, Alvarez D, San Jose´ E, Penela P, Valle JM, Garcí´a Pazos JM, et al.

Tuberculous pleuresy. Arch Intern Med. 1988;158:2017-21.

32. Test de ADA, laboratorios Kransky del Perú. Disponible en:
<http://www.bialex.pe/web/ada.pdf>

33. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. Current opiniom in Pulmonary Medicine 2000, 6: 259-266.

34. Adenosine Deaminase. Giusppe Giusti. Enzyme Activities: Hydrolases, pp 1092-1099.