



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL CULTIVO DE
ASPIRADO DE JUGO GÁSTRICO PARA
TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES
ADULTOS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. ERNESTO ALEJANDRO LASTIRI GONZÁLEZ



INCMNSZ

TUTORES DE TESIS

DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO

Ciudad de México

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



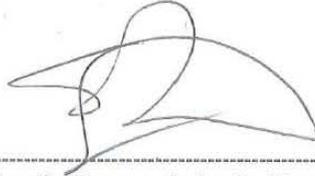
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

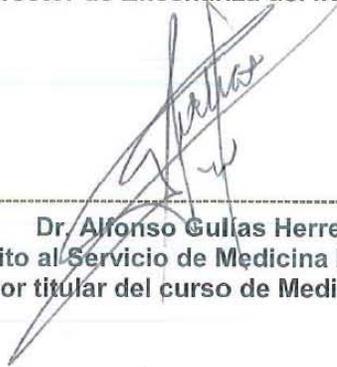
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

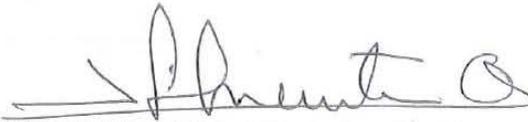
RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL CULTIVO DE ASPIRADO DE JUGO GÁSTRICO PARA TUBERCULOSIS
PULMONAR EN PACIENTES ADULTOS



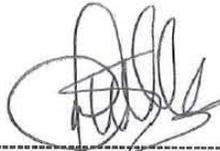
Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



Dr. Alfonso Guías Herrero
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna



Dr. José Sifuentes Osornio
Director Médico del INCMNSZ
Tutor de Tesis



Dr. Pedro Torres González
Investigador y profesor adscrito al laboratorio de Microbiología
Clínica del departamento de Infectología
Tutor de Tesis



Dr. Ernesto Alejandro Lastiri González
Residente de cuarto año de Medicina Interna



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

ÍNDICE

Resumen	4
Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	8
Justificación.....	8
Hipótesis.....	9
Objetivos.....	9
Materiales y métodos.....	9
Resultados	14
Discusión.....	21
Conclusiones.....	24
Referencias bibliográficas	25

RESUMEN

Título: Rendimiento diagnóstico del cultivo de aspirado de jugo gástrico para tuberculosis pulmonar en pacientes adultos.

Introducción: La tuberculosis (TB) es causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. La confirmación de la TB se lleva a cabo mediante baciloscopía y cultivo; el 50% de los pacientes adultos son incapaces de producir esputo o poder expectorarlo, ó tienen tinción Ziehl-Neelsen (ZN) en esputo negativa; la aspiración o lavado de jugo gástrico (JG) es un método obtener muestra en tales pacientes. La mayor parte de los estudios se han realizado en población pediátrica. Existe variabilidad en los estudios que han evaluado el rendimiento diagnóstico del JG comparado con otros métodos de cultivo como LBA y esputo inducido, así como la concordancia con la positividad del ZN.

Objetivos: Evaluar el rendimiento diagnóstico del cultivo por aspirado de jugo gástrico en pacientes con sospecha y diagnóstico de tuberculosis pulmonar en un hospital de tercer nivel de atención en México, comparado con el cultivo de otras muestras respiratorias.

Material y métodos: Estudio de pruebas diagnósticas, retrospectivo, descriptivo, observacional de los pacientes que se sospechó de tuberculosis pulmonar y se tomaron aspirados de JG en el período comprendido entre enero del 2001 y julio del 2016 en el INCMNSZ, además de otras muestras respiratorias (expectoración, LBA y biopsia pulmonar).

Resultados: Del total de pacientes incluidos en el estudio (n=425) se detectaron 115 casos de TB (97 por jugo gástrico y 18 por otras muestras respiratorias); el rendimiento del JG fue del 84%, comparado con el de expectoración 72%, LBA 97% y biopsia pulmonar 88%. La sensibilidad de los cultivos por JG comparado con cualquier otra prueba respiratoria fue del 77%, y comparándola con la expectoración, LBA y biopsia pulmonar por separado fue del 89, 78 y 40% respectivamente. Los predictores que aumentan la posibilidad de que un cultivo por aspirado de jugo gástrico sea positivo son la afección extrapulmonar ($p= 0.02$), patrón radiográfico miliar ($p=0.02$) o con cavitación ($p=0.05$). La sensibilidad del JG según el número de muestra enviada (1,2 y 3 muestras) es de 72, 77 y 82% respectivamente.

Conclusiones: El rendimiento del cultivo por aspirado de jugo gástrico es superior al de expectoración y la sensibilidad comparándolo con el lavado bronquioalveolar es del 78%, por lo que es un método útil, práctico, económico y no invasivo para el diagnóstico de TB pulmonar. La sensibilidad aumenta de forma directamente proporcional al número de muestras enviadas.

MARCO TEÓRICO.

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, principalmente *M. tuberculosis* y *M. bovis*, la cual es la causa de muerte de 1.3 millones de personas en el mundo anualmente.¹ En México en el 2011 se registraron 19,445 casos nuevos de TB pulmonar, con una tasa de incidencia de 14.5 x 100,000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 2.2 /100,000 habitantes por año.²

A menudo se puede establecer el diagnóstico presuntivo de TB con base en el patrón radiográfico. Por otro lado, un frotis de expectoración positivo por la tinción de Ziehl-Neelsen (ZN), proporciona evidencia adicional para respaldarlo y suficiente según la normativa de la mayoría de los países.¹ Sin embargo, la confirmación del diagnóstico se realiza al observar el desarrollo de *M. tuberculosis* en medios de cultivos líquidos o sólidos especiales para favorecer el crecimiento de micobacterias de muestras respiratorias, tejidos o líquidos corporales. Lo anterior acompañado de una cuadro clínico compatible, manifestaciones radiográficas y datos epidemiológicos compatibles con la enfermedad.³ Se considera que la mejor muestra de expectoración para el diagnóstico es la de primera hora de la mañana; aunque en la mayoría de los contextos es suficiente con dos muestras de esputo, se recomiendan tres para lograr una mayor sensibilidad; el diagnóstico definitivo se establece mediante cultivo e identificación de la especie.² Según la norma oficial mexicana para la prevención y control de la tuberculosis (NOM-006-SSAA2-2013) el cultivo para tuberculosis se debe solicitar en caso de sospecha clínica y radiológica de tuberculosis pulmonar, con resultado negativo de tres baciloscopías de expectoración, en los casos de sospecha de tuberculosis de localización extrapulmonar, en todo caso en el que se sospeche tuberculosis renal o genitourinaria, para el diagnóstico en caso de sospecha de tuberculosis en casos con VIH/SIDA, en caso de sospecha de tuberculosis en niños, en pacientes sujetos a tratamiento estrictamente supervisado y en quienes al segundo mes persiste la baciloscopía positiva, para confirmar el fracaso de tratamiento.³ Se considera la fibrobroncoscopia diagnóstica con biopsia transbronquial y lavados bronquioalveolares cuando las pruebas de esputo sean poco concluyentes y exista una elevada sospecha de tuberculosis.² El diagnóstico de un caso de tuberculosis no confirmada por bacteriología o pruebas moleculares, se establece mediante estudio clínico y epidemiológico, avalado por el médico y apoyado en otros estudios auxiliares de diagnóstico.³

El 50% de los pacientes adultos con sospecha de TB activa, son incapaces de producir esputo o poder expectorarlo, ó tienen tinción ZN en esputo negativa. En un estudio por Sankundarno y cols. de 387 pacientes adultos con sospecha de TB, sólo el 33.1% pudo proporcionar al menos una muestra de esputo de “buena calidad” y sólo el 13.6% pudo proporcionar 3 muestras.⁴ Por consiguiente, existen algunos métodos para obtener el esputo en pacientes que no pueden expectorar, de los cuáles los más comunes son la inducción del esputo, el lavado bronquioalveolar (LBA) y el lavado o aspirado de jugo gástrico.⁴ La inducción del esputo mediante aerosoles de suero salino hipertónico es una alternativa eficaz en los pacientes ambulatorios, con un rendimiento equiparable al de la fibrobroncoscopia.² Sin embargo, su uso obliga a tener al paciente en habitaciones aisladas con presión negativa, las cuales no se encuentran en la mayoría de los hospitales.^{5,6} La realización de LBA por fibrobroncoscopia no es factible en todos los casos, ya que la mayoría de los centros de atención no tiene acceso a este método, ni son lugares adecuados para realizarlo, y por ser un método invasivo, algunos pacientes pudieran no ser candidatos por sus comorbilidades.⁷

La aspiración o lavado de jugo gástrico es el método preferido para el diagnóstico de TB en niños, ya que suelen deglutir el esputo y no suelen expectorar.^{8,9} La especificidad de la aspiración gástrica disminuye por la presencia de micobacterias no tuberculosas las cuales son más prevalentes en niños que en adultos.² El principio del aspirado por jugo gástrico, es recolectar bacilos provenientes de la deglución de secreciones bronquiales durante la noche y siguiendo una técnica estandarizada (Clinical Laboratory Standard Institute, CLSI 2008), se realiza colocando una sonda nasogástrica (SNG) en ayuno por la mañana, posteriormente se instila solución salina 0.9% (20 ml) por la SNG, y se aspiran 20 ml de jugo gástrico, el cual en el laboratorio de Microbiología se le añaden 75 mg CaCO₃ como búfer (tal procedimiento es como se realiza en el laboratorio de microbiología clínica del INCMNSZ, como lo indican las guías del CLSI).¹⁰

Sin embargo, el aspirado por jugo gástrico ha mostrado diferentes rendimientos en varios estudios. El rendimiento depende la prevalencia de TB en una determinada región. Se ha observado mayor tasa de falsos positivos conforme avanza la edad. La mayor parte de los estudios se han realizado en población pediátrica. El rendimiento en niños se ha estimado entre 20-40%.^{11,12} En un estudio realizado en niños de Kordy y cols. la mayoría de

pacientes tuvo tres aspirados gástricos con tasa de cultivos positivos acumulada (67%, 87% y 100%) según una, dos o tres muestras. El rendimiento del aspirado gástrico se expresó como el porcentaje de pacientes a los que se realizó el procedimiento y los que recibieron tratamiento para TB el cual fue de 31.7%. La proporción de cultivos positivos sobre el total de los aspirados fue del 7%.¹²

En un estudio de Baghaei y cols de 84 pacientes mayores de 15 años, inmunocompetentes, con sospecha de TB y sin capacidad para expectorar, calcularon una sensibilidad del cultivo por jugo gástrico del 85.7% con una especificidad del 100%, tomando como referencia que a los pacientes con ZN (-) del jugo gástrico se les realizó LBA con ZN para descartar la enfermedad (no se envió a cultivo). No se observaron complicaciones durante el procedimiento.⁵ En la mayoría de los otros estudios, se ha comparado el rendimiento de los jugos gástricos con el lavado bronquialveolar y la inducción del esputo. En el estudio de Singh, de 58 pacientes pediátricos con sospecha de TB, a los cuáles se les envió cultivo tanto de 3 muestras seriadas de jugo gástrico y posteriormente una muestra de LBA, en 10 pacientes (17.2%) creció *M. tuberculosis* del cultivo del jugo gástrico, comparado con 12 pacientes en los que creció del cultivo del LBA ($p>0.05$); concluyeron que no había diferencia en las tasas de aislamiento entre ambos métodos, además se estimó que añadir el LBA a los jugos gástricos, aumenta el rendimiento del 17.2% al 34.4% ($p=0.013$).¹³ Otro estudio realizado por Rizvi y cols, el rendimiento del jugo gástrico comparado con el del LBA es 30 vs 70 % respectivamente.¹⁴ En otros estudios previos en donde también se comparan ambos métodos, los resultados son más heterogéneos (Norrman y cols 12 vs 21%, Okutan y cols 31 vs 81% y Uskul y cols 49 vs. 55%).^{15,16,17}

Además, existen estudios que han comparado el jugo gástrico con el esputo inducido, con resultados variables; un ejemplo, el estudio de Zar y cols, el cual incluyó 250 pacientes pediátricos (65 de los cuáles tuvieron diagnóstico de TB) y en el que el cultivo de esputo inducido fue positivo en el 87% comparado con el 65% en los jugos gástricos; en este estudio el rendimiento de una sola muestra de esputo inducido fue equivalente al del tres muestras seriadas de jugo gástrico; no hubo diferencia en rendimiento comparando a los niños infectados con VIH y los no infectados.¹⁸ Otro estudio realizado población pediátrica incluyó 194 casos, y se observó una positividad del esputo inducido del 5.8% y de 6.8% en el caso del jugo gástrico. La concordancia entre ambos métodos fue pobre ($k=0.31$); el rendimiento comparativo entre una sola muestra de esputo inducido (38%) fue equivalente

al rendimiento de una sola muestra de jugo gástrico (42%), y el tomar el mismo día tanto esputo inducido como jugo gástrico (67%) fue equivalente a dos muestras seriadas de jugo gástrico (66%).¹⁹

Entre estudios realizados en población adulta, destaca el de Brown y cols, que fue prospectivo de 140 pacientes con sospecha de TB (en el que se les envió 3 muestras de jugo gástrico y 3 muestras de esputo inducido) de los cuáles 43% fueron positivos; de esa proporción, el esputo inducido detectó más casos que el jugo gástrico (39% vs. 30%; $p=0.03$). No hubo diferencia entre 3 y 5 tomas (34% vs. 37%; $p=0.63$). Tampoco se encontró una asociación entre cantidad de expectoración y positividad. En este estudio, la broncoscopia no aumento el rendimiento diagnóstico.⁷ No se tiene la certeza si el número de muestras influye o no en el rendimiento del jugo gástrico, debido a la poca concordancia en los diferentes estudios. Por otro lado, se han estudiado poco los factores asociados a la positividad para TB de una muestra obtenida mediante aspirado gástrico. Sólo 2 estudios, uno realizado niños (Kordy y cols) y otro en adultos (Rizvi y cols) evaluaron el patrón radiográfico, encontrando en el primer estudio una razón de momios (OR) de 12 ($p=0.02$) para patrón miliar en radiografía asociada a positividad del jugo gástrico.^{12,14}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Existe una alta prevalencia de TB en México. Muchos pacientes adultos son incapaces de expectorar. El lavado bronquiolo-alveolar no está disponible rutinariamente en todas las instituciones de salud y es un procedimiento más invasivo y costoso.

JUSTIFICACIÓN.

Existen pacientes adultos en los cuales es difícil la obtención de una muestra de buena calidad para cultivo de TB. Existen pocos estudios que valoren el rendimiento diagnóstico del aspirado gástrico en la afección pulmonar por tuberculosis en *adultos*. El aspirado gástrico puede tener alto rendimiento en México por ser un país de alta prevalencia. No hay estudios que valoren variables clínicas relacionadas con un mayor rendimiento diagnóstico del cultivo por aspirado de jugo gástrico en adultos.

Hipótesis:

El rendimiento diagnóstico del aspirado gástrico es similar al del lavado bronquiolo-alveolar y superior al de la expectoración.

OBJETIVO GENERAL.

Comparar el rendimiento diagnóstico del cultivo por aspirado gástrico con el cultivo de otras muestras respiratorias en pacientes con sospecha y diagnóstico de tuberculosis pulmonar en un hospital de tercer nivel en México.

OBJETIVO PARTICULARES.

1. Comparar el rendimiento diagnóstico del cultivo por aspirado de jugo gástrico en pacientes con sospecha y diagnóstico de tuberculosis en comparación con cultivo por muestra de expectoración.
2. Comparar el rendimiento diagnóstico del cultivo por aspirado de jugo gástrico en pacientes con sospecha y diagnóstico de tuberculosis en comparación con el cultivo del lavado bronquialveolar.
3. Comparar el rendimiento diagnóstico del cultivo por aspirado de jugo gástrico en pacientes con sospecha y diagnóstico de tuberculosis en comparación con el cultivo de la biopsia pulmonar.
4. Evaluar la concordancia de la positividad de la baciloscopía (ZN) con los cultivos positivos del aspirado de jugo gástrico.
5. Evaluar predictores clínicos y paraclínicos de positividad de los pacientes con cultivo por aspirado de jugo gástrico positivo, con respecto a los casos de TB falsos negativos por aspirado de jugo gástrico.
6. Evaluar la influencia en el número de muestras enviadas sobre la sensibilidad del cultivo del jugo gástrico.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Pruebas diagnósticas.

Retrospectivo, descriptivo, observacional.

Población del estudio.

Pacientes con diagnóstico de TB pulmonar del INCMNSZ con y sin diagnóstico microbiológico de TB.

Criterios de inclusión

Pacientes a quienes se les haya realizado al menos un aspirado de jugo gástrico para cultivo de micobacterias y que además se les haya realizado durante el mismo episodio un lavado bronquioloalveolar, y/o biopsia pulmonar y/o cultivo de expectoración.

Mayores de 18 años durante el episodio de TB.

Que cuente con la información completa en el expediente clínico.

Criterios de exclusión

Pacientes con cultivos positivos para micobacterias no pertenecientes al complejo *M. tuberculosis* (MAC, micobacterias no-tuberculosas) u otro tipo de microorganismo.

Pacientes en los que no se haya documentado afección pulmonar de forma clínica y por laboratorios (que haya sido exclusivamente afección extra-pulmonar).

Datos incompletos en expediente.

Pacientes en los que no se haya tomado una muestra de lavado bronquioloalveolar, y/o biopsia pulmonar y/o expectoración para cultivo de micobacterias, además del jugo gástrico.

Pacientes menores de 18 años de edad durante el episodio de TB.

Análisis Estadístico.

Procesamiento de datos: por medio del programa STATA versión 13, se analizaron los datos, proporciones y porcentajes, y se elaboraron las tablas de contingencia.

Análisis de variables cualitativas: frecuencias descriptivas y con Chi cuadrada de Pearson.

Análisis de variables cuantitativas: frecuencias estadísticas.

El valor p de <0.05 se consideró significativo.

Metodología.

De la base de datos del laboratorio de microbiología clínica del INCMNSZ, se obtuvieron el listado de los pacientes a los que les envió aspirado de jugo gástrico para cultivo de micobacterias de enero del 2001 a julio del 2016. De esa base se separaron los pacientes con cultivos positivos de negativos, además de que se estratificó a los pacientes según el número de muestras (1,2 y 3 muestras enviadas). Además, se obtuvieron las bases de datos del listado de pacientes con cultivo positivo de expectoración, lavado bronquioalveolar y biopsia pulmonar en mismo periodo de tiempo. Se parearon los pacientes con cultivos positivos y negativos por aspirado de jugo gástrico con los cultivos positivos de expectoración, lavado bronquioalveolar y biopsia pulmonar, para así obtener los pacientes verdaderos positivos, además que se pareó los aspirados de jugo gástricos negativos con los cultivos positivos por las muestras mencionadas para identificar a los pacientes falsos positivos, verificando que las muestras se hayan enviado en el mismo tiempo que el jugo gástrico y en el mismo episodio de hospitalización (esto verificado en el expediente clínico además), excluyendo aquellas muestras enviadas como seguimiento y control de la enfermedad días o meses posteriores al episodio. De los cultivos de jugo gástrico negativo sin otras muestras respiratorias positivas, se verificó en la base de datos cuales tenían enviadas durante ese mismo episodio de hospitalización muestras de expectoración, y/o lavado bronquioalveolar y/o biopsia pulmonar; sólo se incluyeron los pacientes que tenían al menos una de las muestras mencionadas. De los pacientes con jugo gástrico negativo se verificó que no tuvieran alguna otra muestra respiratoria positiva para tuberculosis, o algún otro dato paraclínico positivo para tuberculosis como una radiografía con hallazgos sugerentes, o diagnóstico clínico mencionado en el expediente clínico. Se realizó una base de datos con todos los pacientes.

Tanto los casos de cultivos de aspirado de jugo gástrico positivos y negativos se compararon con los casos de cultivo positivos y negativos de expectoración, lavado bronquioalveolar y biopsia pulmonar. Tal comparación con porcentajes y proporciones se realizó por medio del programa STATA versión 13, para así poder realizar las tablas de contingencia. Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con intervalos de confianza por medio de la calculadora en línea de análisis por tabla de contingencia <http://statpages.info/ctab2x2.html>, tomando como estándar de referencia el constructo diagnóstico de los cultivos positivos ya sea por expectoración, y/o lavado bronquio-alveolar y/o biopsia pulmonar. Se comparó además

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL CULTIVO DE ASPIRADO DE JUGO GÁSTRICO PARA TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES ADULTOS

con la sensibilidad y especificidad de los cultivos positivos por expectoración, lavado bronquioalveolar y biopsia pulmonar por separado. Solo se tomaron para este análisis los jugos gástricos (positivos y negativos) que además tuvieron alguna otra(s) muestra(s) respiratoria (positivas y negativas). Se realizó por la misma metodología, la determinación se la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de los cultivos por aspirado de jugo gástrico separado por subgrupos según el número enviado de muestra de jugo gástrico (de 1 a 3 muestras).

De los casos definidos como tuberculosis pulmonar (con jugo gástrico positivo, o negativo pero positivo por alguno de los cultivos de otras muestras respiratorias) se obtuvieron de las bases de datos del laboratorio de Microbiología, expediente clínico y expediente radiográfico las siguientes variables demográficas, clínica y paraclínicas:

Definición de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Edad a la que se diagnosticó el episodio de tuberculosis pulmonar	Años
Género	Término técnico específico que alude al «conjunto de características sexuales diferenciadas que <i>asigna</i> hombres y mujeres»	Masculino/Femenino
Índice de comorbilidad de Charlson	Escala utilizada para predecir la mortalidad a 10 años de los pacientes en función de sus diferentes comorbilidades	Número de puntaje
Afección extrapulmonar	El haber presentado durante el episodio de TB involucro de órganos y sistemas extrapulmonares (Miliar, renal, genitourinaria, linfonodular, peritoneal, osteoarticular, cutáneo, SNC, intestinal, pleural)	Positivo/Negativo
COMBE	Ser contacto de un paciente bacilífero o con diagnóstico de tuberculosis pulmonar	Positivo/Negativo
PPD	Induración como reacción cutánea en los 6 meses previos al diagnóstico de tuberculosis pulmonar	Mm
Tiempo de crecimiento del cultivo	Tiempo en días desde la recolección de la muestra en el laboratorio de microbiología y la detección de colonias en el cultivo de micobacterias	Días
Baciloscopías positivas de las muestras de jugo gástrico	Identificación microscópica de bacilos ácido-alcohol resistentes en muestras de jugo gástrico por la tinción de Ziehl-Neelsen	Positivo/Negativo
Patrones radiográficos	Alteraciones y/o cambios en la radiografía o en la tomografía de tórax durante el episodio de tuberculosis pulmonar	0 - Normal 1 - Intersticial 2- Miliar (micronodular)

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL CULTIVO DE ASPIRADO DE JUGO GÁSTRICO PARA TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES ADULTOS

		3- Cavitación 4- Nódular 5- Derrame pleural asociados
Tabaquismo	Antecedente de consumo de tabaco constatada en el expediente clínico	Positivo/Negativo
Diabetes Mellitus	Tener el diagnóstico de Diabetes Mellitus según los criterios de la ADA 2017	Positivo/Negativo
Enfermedad renal crónica	Tener el diagnóstico de enfermedad renal crónica según los criterios de la KDIGO 2017	Positivo/Negativo
Cirrosis Hepática	Tener el diagnóstico de cirrosis hepática constatado en el expediente.	Positivo/Negativo
VIH	Paciente con diagnóstico inmunológico de VIH con prueba confirmatoria de acuerdo a criterios de CDC/IDSA corroborada en el expediente	Positivo/Negativo
Uso de inmunosupresores	Uso de inmunosupresores al menos 3 meses antes o durante el episodio de TB	Positivo/Negativo

RESULTADOS

Estimado del total de jugos gástricos de la base de datos de enero del 2011 a julio del 2016, 2103 pacientes con registro institucional tuvieron al menos un aspirado de jugo gástrico enviado para cultivo, de los cuales 115 pacientes tuvieron al menos un cultivo positivo, y de los pacientes con cultivo de jugo gástrico negativo (n= 1988), sólo 310 tuvieron enviada alguna otra muestra respiratoria para comparar (expectoración, lavado bronquioalveolar y biopsia pulmonar). En la tabla 1 se muestran los resultados de cada grupo; por lo tanto sólo se incluyeron en el estudio 425 pacientes.

Como se muestra en la tabla 1, sólo 62 pacientes con cultivo por jugo gástrico tuvieron además otra muestra respiratoria (positiva o negativa), por lo tanto, sólo 390 de los 425 pacientes fueron analizados para calcular la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, tomando como estándar de oro al constructo de pacientes que además tuvieron cultivos por otra(s) muestra(s) respiratoria(s), ya que en sí misma la prueba a analizar (jugo gástrico) por ser cultivo se considera en otro contexto estándar de oro. Como se muestra en la tabla 2, para calcular el rendimiento de cada prueba (o muestra respiratoria), se dividió el total de pacientes con la prueba positiva entre el total de pacientes con TB a los que se realizó tal prueba. De esas tablas de contingencia también se obtuvieron los verdaderos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos para comparar la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del jugo gástrico con las distintas muestras respiratorias por separado, los cuáles se presentan en la tabla 3.

Para el análisis de predictores de positividad del cultivo por jugo gástrico se buscaron las siguientes variables de los casos de TB que fueron 115 (97 con jugo gástrico positivo y 18 con jugo gástrico negativo); cabe destacar que para este análisis si se incluyeron a los pacientes con jugo gástrico positivo que no tenía además otra muestra respiratoria (n= 35), ya que al ser el objetivo de determinar predictores de positividad, se compararon todos los jugos gástricos positivos, con los falsamente negativos. De cada uno de los jugos gástricos de la población total de pacientes analizados (n= 425), ya sean positivos o negativos, con o sin otra muestra respiratoria, se buscó en la base de datos del laboratorio de Microbiología el resultado de su baciloscopía (ZN) reportado como positivo y negativo. En la tabla 6 se especifica por subgrupos, si tuvo cultivo de jugo gástrico positivo o negativo, además de haber tenido o no alguna muestra de expectoración o haber tenido cualquier muestra respiratoria, para comparar concordancia.

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL CULTIVO DE ASPIRADO DE JUGO GÁSTRICO PARA TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES ADULTOS

Tabla 1. Resultados generales de los cultivos por jugos gástricos.

No. de muestras de jugo gástrico (JG)	No. de casos de TB	JG (+) Totales	JG (+) y con otra muestra resp (+)	JG (+) y con otra muestra resp (-)	JG (-) pero otra muestra resp(+)	(-) JG y con otra muestra resp (-)
<i>Muestras totales</i>	115	97	62	8	18	310
<i>1 muestra</i>	47	38	24	3	9	160
<i>2 muestras</i>	28	24	14	2	4	89
<i>3 muestras</i>	40	35	24	3	5	61

Con otra muestra respiratoria se refiere a que el paciente además del jugo gástrico, tenía cultivo por expectoración y/o lavado bronquioalveolar y/o biopsia pulmonar.

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL CULTIVO DE ASPIRADO DE JUGO GÁSTRICO PARA TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES ADULTOS

Tabla 2. Resultados generales de los cultivos por jugos gástricos, especificando proporciones y rendimiento con respecto a otras muestras respiratorias.

Tipo de muestra	No. de casos de TB detectados por esa prueba (número de casos de TB que tuvieron esa prueba)	Ren	JG (+) y con otra muestra resp (+)	JG (+) y con otra muestra resp (-)	JG (-) pero otra muestra resp (+)	(-) JG y con otra muestra resp (-)
<i>Jugo gástrico</i>	97 (115)	84%	62	8	18	310
<i>Expectoración</i>	37 (51)	72%	33	14	4	190
<i>LBA</i>	41 (42)	97%	32	1	9	149
<i>Biopsia pulmonar</i>	15 (17)	88%	6	2	9	33

Ren= Rendimiento diagnóstico, estimado del total de pacientes con TB con la muestra positiva entre el total de casos de TB a los que se les envió ese tipo de muestra

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del cultivo por jugo gástrico comparados con el cultivo por otras muestras respiratorias.

Comparación	Sen	IC 95%	Esp	IC 95%	VPP	IC 95%	VPN	IC 95%
Con expectoración	89.2 %	76.2-96	93%	90.8-94	70.2%	60-75	97.9%	95-99
Con LBA	78%	68.2-80	99.3%	96-100	97%	85-99	94.3%	91-94
Con biopsia pulmonar	40%	20.4-50	94.3%	85-98	75%	38-95	78.6%	71-82
Con cualquiera de las 3 pruebas . *	77.5%	70.2-82	97.5%	95-98	88.6%	80-94	94.5%	92-97

* Constructo considerado como estándar de oro al comparar tipos de cultivo.

Tabla 4. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del cultivo por jugo gástrico según número de muestra comparados con el cultivo por cualquier otra muestra respiratoria.

Comparación con cualquiera de las 3 pruebas	Sen	IC 95%	Esp	IC 95%	VPP	IC 95%	VPN	IC 95%
1 muestra de jugo gástrico	72.7%	59.8-79	98.2%	95-99	88.9	73-96	94.7%	92-96
2 muestras de jugo gástrico	77.8%	58-86	97.8%	93-99	87.5%	65-97	95.7%	91-97
3 muestras de jugo gástrico	82.8%	69-90	95.3%	89-98	88.9%	74-96	92.4%	86-85

Tabla 5. Variables demográficas, clínicas y paraclínicas de los casos de TB.

Variable	Casos de TB con jugos gástricos (+) n= 97 (%)	Casos de TB con jugos gástricos (-) n= 18 (%)	Valor P
Edad (años)	44.26 ± 17.67	43.05 ± 15.14	0.94
Género (Masculino)	66 (68.04)	10 (55.5)	0.30
Índice de Charlson (puntaje)	2.22 ± 2.36	2.60 ± 2.63	0.95
Índice de Charlson 3 puntos	38 (39.1)	4 (22.2)	0.17
Afección extrapulmonar	65 (67.01)	7 (38.8)	0.024
PPD (mm)	4.27 ± 9.6	17.5 ± 12.3	0.0008
PPD 5 mm	8 (18.6)	7 (70)	0.001
COMBE positivo	18 (16.6)	3 (18.5)	0.849
Patrón radiográfico			
Normal	2 (2.5)	0 (0)	0.53
Intersticial	6 (6.4)	5 (27.7)	0.006
Miliar (Micronodular)	52 (55.9)	5 (27.7)	0.02
Cavitación	16 (17.2)	0 (0)	0.05
Nodular	12 (12.9)	4 (22.2)	0.30
Derrame pleural asociado	1 (1.08)	3 (16.6)	0.001
Tabaquismo	34 (35.05)	8 (44.44)	0.447
Diabetes Mellitus	21 (21.65)	1 (5.5)	0.111
Enfermedad Renal Crónica	9 (9.28)	3 (16.6)	0.346
Cirrosis Hepática	3 (3.09)	1 (5.5)	0.600
VIH	32 (32.9)	4 (22.2)	0.366
Uso de Inmunosupresores	14 (14.4)	7 (38.8)	0.014

Tabla 6. Comparación de baciloscopías (ZN) entre pacientes con cultivo con jugo gástrico positivo y negativo, con otras muestras respiratorias.

Comparación	ZN (+)jugo gástrico	ZN (-)jugo gástrico	Valor P
Pacientes de cultivo jugos gástricos (+) totales n= 97 (%)	44 (45.3)	53 (54.6)	0.000
Pacientes con cultivo jugos gástricos (-) totales n= 328 (%)	2 (0.6)	326 (99.3)	0.000
Pacientes con muestra de jugo gástrico, que además tuvieron muestra de expectoración con ZN (+) n=23 (%)	19 (82.6)	4 (17.3)	0.000
Pacientes con muestra de jugo gástrico, que además tuvieron muestra de expectoración con ZN (-) n=217 (%)	9 (4.1)	208 (95.8)	0.000
Pacientes con muestra de jugo gástrico, que además tuvieron otra muestra respiratoria con ZN (+) n= 39 (%)	27 (69.2)	12 (30.7)	0.000
Pacientes con muestra de jugo gástrico, que además tuvieron otra muestra respiratoria con ZN (-) n= 357 (%)	11 (3.08)	346 (96.9)	0.000

DISCUSIÓN:

Este es uno de los pocos estudios realizados en población adulta, para evaluar el rendimiento diagnóstico del cultivo por aspirado gástrico para TB. El aspirado de jugo gástrico se ha visto útil ya que no requiere equipo o instalaciones específicas para su toma. Si bien se ha comprobado ser muy útil en población pediátrica, en adultos hay evidencia heterogénea. A pesar de ser un estudio retrospectivo, es de los que más tiene número de pacientes (97 de 115) adultos con TB confirmada por cultivo de jugo gástrico, comparada con los otros estudios realizados en adultos: Norrman y cols (7 de 63 casos), Rizvi (6 de 20 casos), Okutan y cols (15 de 107 casos), Uskul y cols (17 de 38 casos).^{14,15,16,17} Además es el único realizado en población mexicana y a diferencia de los demás estudios en adultos, no se excluyeron pacientes inmunocomprometidos.

En la mayoría de los estudios tanto en adultos como en niños, el rendimiento diagnóstico se definió y calculó como la proporción de los casos diagnosticados por la prueba (en este caso el cultivo por jugo gástrico) y los pacientes totales con la enfermedad (incluyendo los negativos con la prueba). En este caso el rendimiento del jugo gástrico fue del 84%, comparado con el de la expectoración que fue del 72%, LBA del 97% y biopsia pulmonar del 88%. Para poder calcular la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del cultivo por jugo gástrico, sólo se tomaron los jugo gástricos positivos que además tenían otra muestra respiratoria para comparar (expectoración, LBA, biopsia pulmonar), por lo que sólo de tomaron 62 de los 97 jugos positivos. Debido a que en sí la prueba diagnóstica a estudiar es un cultivo (que suele ser un estándar de oro), para tomar una referencia de comparación, se tomó estándar oro un constructo que consistía en cultivos positivos por expectoración y/o, LBA y/o biopsia pulmonar, es decir, la población de pacientes que tuvieron por alguna de las muestras respiratorias mencionadas, algún cultivo positivo. Comparando el cultivo por jugo gástrico con tal constructo la sensibilidad del jugo gástrico es del 77.5%, especificidad del 97.5%, VPP del 88.9% y VPN 94.7%, tomando en cuenta en que la especificidad se afecta por compararlo con otros cultivos, ya que realmente es del 100% por que ninguno de los jugos gástricos se puede considerar falso positivo.

Al compararlo solamente con el LBA, el aspirado de jugo gástrico mantiene una sensibilidad similar del 78% con un VPN similar del 94%, pero en cuanto a proporciones el LBA nos puede detectar más pacientes con TB que el jugo gástrico (41 vs 33 casos) en el subgrupo de pacientes a los que se les envió ambas pruebas. Esto contrasta con el otro

estudio en adultos que los compara (Rizvi y cols), en el que el rendimiento del jugo gástrico comparado con el del LBA es 30 vs 70 % o los estudios pediátricos de Abadco y cols., y Somu y cols en los que se reportó 50% y 32%, respectivamente.^{8,11,14}

Comparando el cultivo de jugo gástrico, con el cultivo de expectoración o esputo suele tener mejor rendimiento (84 vs 72%) y mejora la sensibilidad hasta 89.2%, especificidad del 93% y VPN del 97.9%, detectando más casos el jugo gástrico en comparación con la expectoración (47 vs. 37 casos) en el subgrupo de pacientes a los que se les envió ambas pruebas. Contrasta con los estudios realizados por Zar y Brown en donde hubo mejor rendimiento para la expectoración, debido a que en tales estudios la muestra de expectoración fue inducida.^{7,18} En el presente estudio se tiene el sesgo por su naturaleza retrospectiva y por ausencia de información en el expediente y bases de datos, en el que fue imposible determinar que muestras de expectoración fueron inducidas o espontáneas. Con respecto a los cultivos por biopsia pulmonar no hay ningún estudio previo que los compare con el cultivo por jugo gástrico, se encontró que tiene un mejor rendimiento que el jugo gástrico (88 vs 84%) y comparado con la biopsia, la sensibilidad del jugo gástrico cae hasta el 40% con un VPN de 78%; en proporciones la biopsia pulmonar detecta más casos que el jugo gástrico (15 vs. 8 casos), esto debido a la mayor cantidad de tejido infectado de la biopsia pulmonar.

La principal debilidad en los pocos estudios realizados en adultos es la tasa limitada de cultivos positivos del jugo gástrico con respecto a la baciloscopía positiva (ZN)^{14,15}. En el estudio de Baghaei y cols, los ZN por aspirado gástrico fueron positivos en el 66.07%;⁵ en nuestro estudio la positividad del ZN en los cultivos de jugos gástricos positivos fue de 45.3%, tales resultados contrastan a los estudios reportados previamente, como el de Rizvi y cols, en el que la positividad del ZN en jugo gástrico de los casos de TB fue del 90% y del cultivo fue de 40%¹⁴. Una razón de tal discordancia es que como en el estudio de Rizvi (2000) y otros estudios previos, no se realizaba neutralización de las muestras de jugo gástrico con un búfer, además de que no se llevaba una adecuada descontaminación, por tal motivo disminuía el rendimiento del cultivo; en esa época se le atribuía el aumento de la tasa de ZN positivos a la presencia de micobacterias no tuberculosas. Eso explica que en el estudio de Baghaei, en el que se realizó un adecuado tratamiento de las muestras de jugo gástrico, aumento la tasa de cultivos positivos con respecto al ZN; la razón por la que en nuestro estudio haya salido un porcentaje menor de ZN positivo, se puede deber a que a los cultivos previos al 2009 no se les añadía un búfer

para neutralizar el ácido. Si bien casi el 100% de los jugos gástricos negativos tuvo ZN negativo, el 53% de los jugos gástricos positivos tienen ZN negativo, por lo que no nos podemos guiar para predecir positividad por este parámetro.

En cuanto a los predictores que aumentan la posibilidad de que un cultivo por aspirado de jugo gástrico sea positivo, en éste estudio se encontraron estadísticamente significativos los siguientes: que el paciente tenga afección extrapulmonar ($p= 0.02$), tener un patrón radiográfico miliar ($p=0.02$) o con cavitación ($p=0.05$). Esto coincide con los estudios previos en adultos como el de Rizvi y cols, en la que 100% de los pacientes con cavitaciones en la radiografía de tórax tuvieron tanto cultivo como ZN positivos en jugo gástrico.¹⁴ Estos predictores se pueden deber a que en tales situaciones hay una mayor carga bacilífera. En cuanto a los predictores de negatividad de un cultivo por aspirado de jugo gástrico encontramos estadística significativos la presencia de un infiltrado intersticial ($p= 0.006$), la presencia de derrame pleural ($p= 0.001$) y el uso de inmunosupresores durante o en los 3 meses previos al episodio de TB ($p= 0.014$). La tuberculosis pulmonar en los pacientes inmunosuprimidos o con SIDA a menudo no está cavitada, por lo que la carga de bacilos puede ser menor que en las personas inmunocompetentes. La elevada prevalencia de tuberculosis con frotis negativo en las personas infectadas por VIH infravalora la importancia de la obtención del cultivo del esputo, incluso en entornos con pocos recursos.² En éste estudio no hubo diferencia significativa en la positividad del jugo gástrico de los pacientes VIH (+) con respecto a los VIH (-), dato que coincide con el estudio pediátrico de Zar y cols.¹⁸ Llama la atención que en nuestro estudio el tener un PPD de 5 mm o mayor se asoció a que el jugo gástrico fuera negativo ($p= 0.001$), además los pacientes con TB y cultivo de jugo gástrico negativo tenían una media de mm de PPD mayor que los pacientes con cultivo positivo (17.5 vs 4.2 mm); esto contrasta con la evidencia previa del estudio en niños de Hatherill y cols, en el que el PPD se asociaba a positividad de los jugos gástricos;¹⁹ de momento no encontramos causalidad a esa asociación.

Aunque en los estudios de Rizvi y de Brown antes mencionados, el enviar una tercera muestra no aumentó el rendimiento diagnóstico, en nuestro estudio si aumento la sensibilidad del cultivo por aspirado de jugo gástrico comparado con cualquiera otra de las muestras respiratorias (estándar de oro), como se puede apreciar en la tabla 4 de resultados, en donde aumenta de enviar una sola muestra (72%) a enviar una tercera muestra. (82%) de forma significativa. El enviar una segunda muestra también aumenta la

sensibilidad a un 77%. Esto concuerda con los estudios de Kordy y Hatherill, que el número de muestras seriadas aumenta el rendimiento.^{12,19}

CONCLUSIONES:

El rendimiento del cultivo por aspirado de jugo gástrico es superior al de expectoración y la sensibilidad comparándolo con el lavado bronquioalveolar es del 78%, por lo que es un método útil, práctico, económico y no invasivo para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. El tipo de afección extrapulmonar y el patrón radiográfico miliar o con cavitaciones que suelen tener mayor carga bacilífera, se asocian a mayor posibilidad de positividad de la prueba. La sensibilidad aumenta de forma directamente proporcional al número de muestras enviadas del 72% al 82%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Fitzgerald DW et al. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition. Ed: Churchill Livingstone Elsevier. Philadelphia PA. USA. 2015: Pag.2943-78
2. Epidemiología SdSDGd. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Tuberculosis. Boletín Epidemiológico Semanal. 2012;29(11):1-4
3. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.
4. Sakundarno M et al. Insufficient quality of sputum submitted for tuberculosis diagnosis and associated factors, in Klatendistrict, Indonesia. BMC PulmMed. 2009;9:16.
5. Baghaei P. Utility of Gastric Lavage for Diagnosis of Tuberculosis in Patients who are Unable to Expectorate Sputum. J Glob Infect Dis. 2013;3:339-43.
6. Larson J et al. Sputum induction versus fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1279-80.
7. Brown M et al. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. Clin Infect Dis. 2007;44:1415-20.
8. Abadco D et al. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood pulmonary tuberculosis. Pediatr Infect Dis J 1992;11:735-8.
9. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Lancet Infect Dis 2003;3:624-32.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory detection and identification of mycobacteria; approved guideline. CLSI Document M48-A. Wayne, PA: CLSI; 2008.
11. Somu N et al. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. Tuber Lung Dis. 1995;76:295-9.
12. Kordy F. Utility of gastric aspirates for diagnosing tuberculosis in children in a low prevalence area: predictors of positive cultures and significance of non-tuberculous mycobacteria. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:91-3.

13. Singh M et al. Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Indian Pediatr* 2000;37:947-51
14. Rizvi N et al. Yield of gastric lavage and bronchial wash in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:147-51
15. Norrman E et al. Bronchoalveolar lavage is better than gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 1988;20:77-80.
16. Okutan O et al. Diagnostic contribution of gastric and bronchial lavage examinations in cases suggestive of pulmonary tuberculosis. *Yonsei Med J* 2003;44:242-8.
17. Uskul et al. Comparison of bronchoscopic washing and gastric lavage in the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *South Med J* 2009;102:154-8
18. Zar H et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: A prospective study. *Lancet* 2005;365:130-4.
19. Hatherill M et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child*. 2009;94:195-201.