



## ESPUTO INDUCIDO VERSUS LAVADO GÁSTRICO EN EL DIAGNÓSTICO DE TBC PULMONAR. NUEVAS TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE TBC.

Grande Tejada, AM. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Espudo inducido versus lavado gástrico en el diagnóstico de TBC pulmonar. Abril 2019. [Disponible en <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido>]

El método más utilizado para diagnosticar la TB es la baciloscopia en muestras clínicas. El cultivo sigue siendo el método diagnóstico de referencia. Sin embargo, en los últimos años han aparecido diferentes técnicas de biología molecular, como es Xpert® MTB/RIF, que puede realizarse directamente en muestras clínicas o sobre el producto de descontaminación previo al cultivo<sup>1</sup>.

La obtención de muestras en lactantes y niños pequeños habitualmente es difícil, siendo una forma clásica la realización del aspirado gástrico durante tres días consecutivos, en ayunas, precisando la hospitalización del paciente. Existen múltiples publicaciones que proponen una alternativa o determinación complementaria al tradicional lavado gástrico (LG), la realización del esputo inducido (EI)<sup>2</sup>. La obtención del EI es un procedimiento que permite el estudio en pacientes que no son capaces de expectorar o en quienes no producen esputo suficiente<sup>2</sup>. Así mismo, el EI tiene mayor sensibilidad que el LG en el diagnóstico de TBC pulmonar en el adulto<sup>2,3</sup>.

La sensibilidad del Xpert en el diagnóstico de TB en niños es inferior a la de adultos, especialmente en niños de corta edad. A partir del EI es del 66% (44-100 %) respecto al cultivo, sin tener en cuenta la baciloscopia, aunque se observa gran variación entre estudios. La especificidad es del 98% (93-100%) y no se afecta por la edad. En cambio, en la sensibilidad, se han observado diferencias al estratificar por grupos de edad, con sensibilidad superior en niños entre 5 y 15 años(83%) frente al grupo de 0-4 años (57%). En función del resultado de la microscopia, la sensibilidad en muestras con baciloscopia positiva es del 96% (92-100%) en **esputo** y del 95% en **aspirado gástrico**, mientras que en baciloscopia negativa es del 55% (25-86%) y del 62%, respectivamente<sup>1</sup>.

La obtención del esputo inducido suele ir precedida de nebulización de salbutamol 0'15 mg/kg (máximo 5 mg y mínimo 1 mg). A continuación se administra nebulización de suero salino hipertónico. En un estudio multicéntrico llevado a cabo en Madrid<sup>12</sup> se propone usar 5 ml con un flujo de 5 litros por minuto nebulizado durante 15 minutos. Si tras este procedimiento no existe expectoración espontánea, el esputo será conseguido a través de succión en la nasofaringe, con un aspirador de secreciones. Durante la realización de este proceso debe monitorizarse la saturación de oxígeno.

En cuanto a la recogida de jugos gástricos, se debe realizar por la mañana después de ayuno nocturno. Se coloca una sonda nasogástrica a través de la cual se administran 20 ml de suero salino fisiológico, durante 3 minutos. Posteriormente se realiza el aspirado, repitiendo el procedimiento con 5-10 ml de suero salino fisiológico hasta conseguir un

mínimo de 20 ml de aspirado en total. El primer metaanálisis<sup>4</sup>, que aborda la rentabilidad de la recogida del esputo inducido para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar ha mostrado que en estudios individuales puede tener un rango desde el 35% hasta el 95% si bien es probable que el EI detecte entre el 65-81% de los cultivos confirmados de casos de tuberculosis, depende de las condiciones del estudio, de la edad del paciente o de la prevalencia de VIH en la población estudiada. En cuanto a la concentración óptima de suero salino para la obtención del esputo inducido es desconocida. Las conclusiones de este metaanálisis sugieren que una concentración mayor del suero salino no está asociada con una mejor rentabilidad diagnóstica. La variabilidad observada en este trabajo podría ser explicada por diferencias no reflejadas en la técnica de recogida del esputo inducido, que pueden afectar a la densidad de aerosol, al tamaño de la partícula y a los sistemas de nebulización. Otra fuente potencial de heterogeneidad es la severidad de la enfermedad pulmonar preexistente<sup>3</sup>. Sin embargo, la publicación de estos datos fue inconsistente e incompleta. Este metaanálisis presenta algunas limitaciones, en el sentido de que la búsqueda fue restringida y falta la comparación de las pruebas diagnósticas con la “prueba oro” diagnóstica.

Varios estudios han comparado el rendimiento de EI versus LG en niños<sup>5-9,10-12</sup>. Gran parte de estos trabajos son realizados en países en vías de desarrollo, la mayoría de ellos en el ámbito hospitalario y algunos en población con una alta prevalencia de infección por HIV<sup>5,9</sup>. De los estudios revisados, algunos han publicado datos que muestran una mayor rentabilidad diagnóstica del EI del LG, como el de Zar y colaboradores<sup>5</sup> publicado en el año 2000 llevado a cabo en 149 niños infectados con HIV hospitalizados con neumonía, encontrándose un rendimiento mayor de EI con respecto a LG del 4,3 %. El inconveniente de este estudio es que compara la rentabilidad de dos pruebas diagnósticas que no se realizan en todos los pacientes y que la población de estudio presenta infección por HIV. Zar y colaboradores<sup>6</sup> en el año 2005, publicaron otro trabajo comparando EI y LG, en 250 niños hospitalizados de edades comprendidas entre 1 mes y 5 años con sospecha de TBC en Ciudad del Cabo, recogiendo tres muestras de EI y tres muestras de LG en todos los pacientes, comunicándose una diferencia de 5,6% a favor de EI (el rendimiento de una muestra de EI era similar al de 3 de LG). En cambio, hay otros estudios como el de Hatherill y colaboradores<sup>7</sup> del año 2009 que muestran una rentabilidad similar del EI y del LG e incluso menor del EI que del LG. Incluyeron 764 niños con sospecha de TBC. La rentabilidad de una sola muestra de LG y EI es superponible, sin embargo, la combinación de la recogida en el mismo día de LG y EI fue equivalente a la recogida de 2 muestras de LG, por lo que concluye que el mejor rendimiento diagnóstico se obtendría realizando el mismo día EI y LG.

Otro estudio retrospectivo<sup>8</sup> que revela que la rentabilidad diagnóstica del LG supera al EI fue llevado a cabo en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, incluyendo 26 pacientes diagnosticados de TBC, reconociendo limitaciones como la variabilidad en el proceso de recogida de muestras. Pérez-Porcuna y colaboradores<sup>10</sup>, publican un trabajo en el que se evalúan 102 niños de edades de 0 a 5 años, que han estado en contacto con un enfermo de TBC en los meses previos y que presentan una prueba de tuberculina (PT)  $\geq 10$  mm o sospecha clínica o radiológica de TBC, según los criterios de la organización mundial de la salud (OMS). Se recogieron 2 muestras de secreciones respiratorias obtenidas por EI en días consecutivos, de forma ambulatoria. En las muestras obtenidas se realizaron cultivo en medio sólido, cultivo en medio líquido y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), realizada sólo en la primera muestra. El trabajo revela la escasa concordancia entre los cultivos microbiológicos y las escalas clínicas, de tal forma que el 53% (4/7) de los niños con cultivos positivos, no

estaban clasificados como probables TBC pulmonares. Los autores, en base a los resultados publicados, sugieren la posibilidad de realización de forma sistemática de pruebas diagnósticas microbiológicas en los niños de menor edad en contacto con caso índice y PT positiva, con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento precoces<sup>4</sup>.

En cuanto a trabajos realizados en el ámbito ambulatorio, destacar el estudio llevado a cabo por Mukherjee<sup>11</sup> en dos hospitales terciarios en Delhi (India), para evaluar la factibilidad y utilidad del examen ambulatorio del EI y del LG en los niños con TBC pulmonar leve. Participaron 403 niños de edades comprendidas entre seis meses y 15 años, realizándose ambulatoriamente LG y recogida de EI durante dos días consecutivos, utilizando un medio de cultivo líquido. El aislamiento microbiológico de muestras obtenidas por LG entre el día 1 y 2 fue de 135 (33,5%) y de las obtenidas por EI fue de 79 (19,6%). Una limitación del estudio es la amplitud del rango de edad de los niños incluidos (6 meses-15 años), realizándose en todos los niños, incluso los de mayor edad LG y EI dos días consecutivos. El estudio concluye que la realización de LG ambulatoriamente es factible en todos los grupos de edad y que el aislamiento de micobacterias de muestras obtenidas del LG es superior al obtenido en las muestras de EI.

Hay que destacar un estudio piloto prospectivo de Ruiz-Jiménez y colaboradores<sup>12</sup>, publicado en el año 2013 llevado a cabo en el hospital de Getafe (Madrid), en el que se incluyen 22 niños hospitalizados con sospecha clínica o radiológica de TBC pulmonar y sin evidencia de inmunosupresión. Los objetivos de este estudio eran evaluar la seguridad y rentabilidad diagnóstica del esputo inducido combinado con el LG para el diagnóstico de TBC pulmonar. Se realizó EI y LG durante tres días consecutivos siguiendo un protocolo estandarizado, describiéndose de forma clara y concisa la obtención del EI. Los autores concluyen que el EI es una técnica segura y que debería ser considerada como una técnica complementaria al LG, al menos, en los países en vías de desarrollo donde existen cepas con resistencias a fármacos tuberculostáticos elevadas.

Las guías NICE<sup>13</sup>, en niños de 15 años o menos con sospecha de tuberculosis pulmonar, recomiendan pruebas rápidas de amplificación de ácido nucleico para el complejo de *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*). Generalmente, se necesita sólo una prueba de amplificación de ácido nucleico por tipo de muestra que puede ser esputo espontáneo, esputo inducido o lavado gástrico.

En lo referente a la preferencia de muestra por EI o LG:

- Se necesitan más estudios para saber exactamente la rentabilidad del EI como herramienta única o bien asociada con LG en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en la infancia.
- El uso de técnicas diagnósticas sencillas, que permitan su realización en el ámbito ambulatorio, podría tener un papel importante en la simplificación del proceso diagnóstico.
- Se requieren trabajos en los que se realice una descripción más rigurosa de los aspectos técnicos del procedimiento de recogida de EI.

Con los datos publicados hasta este momento, y teniendo en cuenta que los niños con infección tuberculosa son poco bacilíferos, en los casos en que exista sospecha de enfermedad tuberculosa, parece razonable solicitar el LG y el EI. Son necesarios más trabajos para poder conocer la rentabilidad diagnóstica del EI en el diagnóstico de la TBC.

Bibliografía.

1. Vergara Gómez a, González-Martín J, García Basteiro A. Xpert® MTB/RIF: utilidad en el diagnóstico de la tuberculosis y de la resistencia a la rifampicina. *Med Clin (Barc)* 2017; 149(9): 399-405.
2. Brown M., Varia H., Bassett P., Davidson R.N., Wall R., Pasvol G. 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; 44:1415-1420.
3. Ruíz-Jiménez M, Navarro-Legarda G, Baquero Artigao F. Utilidad del esputo inducido en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar infantil. *An Pediatr Contin.* 2009; 7: 89-92. 3.
4. González-Agudo Y, Wiysonge CS, Geldenhuys H, Hanekom W, Mahomed H, Hussey G, Hatherill M. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31:7 (1619- 1630).
5. Zar HJ, Tannenbaum E, Apolles P, et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa. *Arch Dis Child.* 2000; 82: 305–308.
6. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet.* 2005; 365:130–134.
7. Hatherill M, Hawkridge T, Zar HJ, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child.* 2009, 94:195-201.
8. López J, Penín M, Retamosa M, Casado J: Jugo gástrico versus esputo inducido para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012, 30(3):163–166.
9. Bergen Palme I, Gudetta B, Bruchfeld J, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in gastric aspirate and sputum collected from Ethiopian HIV positive and HIV-negative children in a mixed in- and outpatient setting. *Acta Paediatr.* 2004; 93:311–315.
10. Pérez-Porcuna TM, Ascaso C, Ogusku MM, Abellana R, Malheiro A, Quinco P, et al. Evaluation of new strategies for the diagnosis of tuberculosis among pediatric contacts of tuberculosis patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 141-146.
11. Mukherjee A, Singh S, Lodha R, Singh V, Hesselting AC, Grewal H. et al. Ambulatory gastric lavages provide better yields of Mycobacterium tuberculosis than induced Sputum in children with intrathoracic tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1313- 1317.
12. Ruiz-Jiménez M, Guillén Martín S, Prieto Tato LM, Cacho Calvo JB, Álvarez García A, Soto Sánchez B, Ramos Amador JT. Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 222.
13. Tuberculosis. En: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2016 [en línea] [consultado el 17/03/2019]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/chapter/recommendations#diagnosing-pulmonary-including-laryngeal-tb-in-children-and-young-people>