Datta S, Gonzales-Huerta LE, Evans CA.
El potencial para analizar las heces para reducir los diagnósticos fallidos de tuberculosis y los diagnósticos erróneos
*American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2018;99(2):243-245. doi: 10.4269/ajtmh.18-0507.
Open access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30076698>

**Editorial**

La tuberculosis mata a más personas que cualquier otra infección, principalmente en entornos con recursos limitados donde el diagnóstico de tuberculosis y la detección de resistencia a los medicamentos son particularmente desafiantes. Todas las pruebas de tuberculosis con frecuencia tienen resultados falsos negativos, lo que hace que algunos pacientes pierdan el tratamiento de tuberculosis que necesitan, pacientes con sospecha de tuberculosis que requieren múltiples pruebas antes del diagnóstico, diagnóstico tardío y una minoría significativa de pacientes para comenzar el tratamiento de la tuberculosis empíricamente, sin confirmación bacteriológica del diagnóstico o evaluación de la susceptibilidad a los medicamentos. Inevitablemente, algunos de los pacientes que reciben la terapia empírica contra la tuberculosis lo hacen de manera inapropiada, experimentando innecesariamente el estigma, los costos y la toxicidad, y en ocasiones provocando que se pierdan la terapia potencialmente mortal para su proceso de enfermedad real.

Las dificultades para diagnosticar la tuberculosis y determinar la susceptibilidad a los medicamentos se deben en parte a la insuficiencia de las pruebas tecnológicas apropiadas. La radiografía de tórax tiene sensibilidad moderada y poca especificidad. La única prueba de laboratorio a la que la mayoría de los pacientes tiene acceso a nivel mundial es la microscopía de frotis, que durante más de un siglo ha tenido una sensibilidad tan baja que aproximadamente la mitad de las personas con tuberculosis tienen resultados falsos negativos. La cultura es la prueba más sensible y proporciona es la evaluación clínicamente más confiable de la sensibilidad a los medicamentos, pero es técnicamente exigente, potencialmente peligrosa para el personal de laboratorio y, en general, lleva semanas completarla. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tiene un gran potencial porque solo lleva unas pocas horas tiene una sensibilidad intermedia entre frotis y cultivo para el análisis de esputo, y predice la resistencia a los medicamentos de manera bastante confiable. Sin embargo, la necesidad de controles cuidadosamente seleccionados en la evaluación de todas las pruebas de diagnóstico de laboratorio se ha descuidado en gran medida, lo cual es importante porque el cultivo y la PCR interna son propensos a resultados falsos positivos y falsos negativos.

El bajo rendimiento de la prueba de tuberculosis se ve confundido por la calidad de las muestras de diagnóstico. La mayoría de las tuberculosis afecta los pulmones, para los cuales el esputo es la muestra de diagnóstico principal, y recientemente se han aclarado las estrategias para aumentar la calidad de la recolección de esputo. Sin embargo, es difícil o es imposible recolectar esputo de algunos adultos y la mayoría de los niños pequeños, para quienes los méritos relativos de analizar la saliva, el esputo inducido, la orina, los aspirados nasogástricos o el hilo ingerido están poco definidos. La mayoría del esputo se ingiere, y ambos La bacteria de la tuberculosis y su ADN sobreviven al paso a través del tracto intestinal, por lo que las muestras de heces pueden analizarse para determinar la evidencia de tuberculosis pulmonar y la susceptibilidad a los medicamentos.

Sin embargo, la viabilidad del uso de heces para diagnosticar la tuberculosis pulmonar está limitada por las observaciones de que el esputo ingerido en las heces probablemente se diluya considerablemente dentro del tracto intestinal, la detección basada en el cultivo puede verse afectada por el ácido gástrico que mata las micobacterias, la ﬂora de las heces puede contaminar los cultivos y las heces pueden contener inhibidores de PCR.

En este número de The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Andrew DiNardo et al informan un avance importante en este campo. Adaptaron una técnica de extracción y concentración de ADN desarrollada para muestras de suelo con una técnica de PCR interna para estudiar la detección de micobacterias en las heces. Esto mejoró considerablemente el límite de detección del ADN de Mycobacterium tuberculosis en las heces para ser comparable con el de las técnicas más utilizadas para el esputo. De hecho, en pacientes con tuberculosis con cultivo de esputo positivo, la PCR en heces fue considerablemente más sensible que la microscopía de esputo, un hallazgo notable. Estos resultados son comparables con los de estudios piloto en poblaciones pediátricas en las que se usó PCR para comparar muestras de heces de pequeño volumen con muestras de esputo inducido. En concordancia con estos hallazgos, en niños coinfectados por VIH, se demostró que las pruebas de PCR tienen resultados similares. Rendimiento diagnóstico para heces, esputo expectorado y aspirados gástricos. Si se valida, el nuevo enfoque de procesamiento de muestras descrito por DiNardo et al puede ser transformador para diagnosticar tuberculosis por PCR en heces y quizás también por PCR de otras muestras. Esto es importante porque los pacientes con tuberculosis de mayor riesgo, como los niños y las personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana, generalmente tienen esputo paucibacilar, lo que requiere urgentemente nuevas técnicas para concentrar el ADN de micobacterias. Actualmente, la centrifugación es la técnica principal utilizada para concentrar micobacterias en muestras clínicas, pero esto es ineficiente y biológicamente peligroso, y las alternativas como la filtración o la flotación han sido hasta ahora problemáticas. Aunque este estudio ofrece un avance significativo, Algunos aspectos de la metodología requerirán un refinamiento antes de pasar de la prueba de concepto a la implementación. También es digno de mención que la mayoría de los pocos participantes que no pudieron producir esputo o presumieron que los resultados falsos negativos de la prueba de tuberculosis en el esputo también fueron negativos en las pruebas de heces. De hecho, incluso si una nueva prueba tuviera 100% de sensibilidad y especificidad para la tuberculosis, esto sería difícil de demostrar en personas con sospecha de esputo escaso o tuberculosis paucibacilar porque en estos grupos la prueba definitiva de la presencia o ausencia de tuberculosis es a menudo imposible.

El panorama del diagnóstico de tuberculosis avanza rápidamente, pero las herramientas para monitorear la respuesta al tratamiento están relativamente descuidadas. El monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar proporciona información sobre el estado clínico del paciente, tiene el potencial de predecir y permitir la prevención del fracaso del tratamiento, y también guía el control de infecciones. La herramienta más utilizada para controlar la respuesta al tratamiento es la microscopía de esputo, que depende del que el paciente produce esputo de buena calidad y, en general, solo es útil para pacientes con baciloscopia positiva al comienzo del tratamiento. DiNardo y col informan que los pacientes que se mantuvieron positivos para PCR en heces después de 2 meses de tratamiento tenían 2,8 veces más probabilidades de presentar resistencia a los medicamentos o fracaso del tratamiento, aunque la sensibilidad fue solo del 44% . La mala respuesta al tratamiento tiene múltiples causas, pero la más común es el tratamiento inadecuado tuberculosis farmacorresistente reconocida. Por lo tanto, se deben proporcionar pruebas rápidas de susceptibilidad a los medicamentos a todos los pacientes al comienzo del tratamiento. Incluso cuando esta política se implementa de manera óptima, el tratamiento de la tuberculosis a veces falla. Los cambios en los síntomas, el peso corporal y los indicadores microbiológicos durante el tratamiento están mal caracterizados, por lo que cuando se inicia un tratamiento inadecuado, a menudo continúa durante meses antes de que se determine el fracaso incipiente del tratamiento. Ni la microscopía convencional de tuberculosis ni la PCR discriminan entre bacilos de tuberculosis vivos y muertos, por lo que estos ensayos pueden tener una confiabilidad intrínsecamente limitada para predecir el fracaso del tratamiento, ya sea para analizar el esputo o las heces. En consecuencia, el cultivo es el estándar de oro para identificar si el tratamiento está matando las bacterias de la tuberculosis in vivo. Sin embargo, la cultura es lenta, por lo que los resultados proporcionan información desactualizada. Por lo tanto, encontrar herramientas para la predicción temprana del fracaso del tratamiento es una prioridad. La microscopía de viabilidad y la ARN-PCR han demostrado ser prometedoras para monitorear la respuesta al tratamiento dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento con resultados en el mismo día, y la primera se puede usar en centros de microscopía con infraestructura que ya está ampliamente disponible. La concentración de ácido que se ha adaptado del procesamiento del suelo según lo evaluado por DiNardo et al puede tener un potencial importante para evaluar con mayor precisión la respuesta al tratamiento de la tuberculosis si se puede adaptar para concentrar ARN a partir de muestras de heces.

Además de su potencial para predecir el fracaso del tratamiento, la sensibilidad mejorada de la PCR en heces informada por DiNardo et al tiene el potencial de aumentar la confirmación de laboratorio de la tuberculosis. Esto debería disminuir el número de casos con tratamiento empírico, aumentar la proporción de pacientes con tuberculosis que reciben terapia rápida y adecuada, evitar que las personas con otros diagnósticos reciban terapia de tuberculosis innecesaria en lugar del tratamiento específico que realmente necesitan y reducir el riesgo de inadvertencia. El maltrato de la tuberculosis farmacorresistente provoca la selección de la farmacorresistencia, el fracaso del tratamiento, la muerte y la propagación de la tuberculosis a otros.

Recibido el 12 de junio de 2018. Aceptado para su publicación el 14 de junio de 2018.

Agradecimientos: Agradecemos a las siguientes sugerencias por este editorial: Dougles Huff, Matthew Saunders, Renee Newby, Justine Zhang y Trent Herdman.

Apoyo financiero: The Wellcome Trust (premios 057434 / Z / 99 / Z, 070005 / Z / 02 / Z, 078340 / Z / 05 / Z, 105788 / Z / 14 / Z y 201251 / Z / 16 / Z);

DFID-CSCF; el consorcio Joint Global Health Trials (MRC, DFID y premio Wellcome Trust MR / K007467 / 1); la iniciativa TB REACH de la asociación STOP TB financiada por el Gobierno de Canadá y la Fundación Bill y Melinda Gates (premios W5\_PER\_CDT1\_ PRISMA y OPP1118545); e IFHAD (Innovación para la salud y el desarrollo).