



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA DR WITREMUNDO TORREALBA  
ÁREA DE ESTUDIOS AVANZADOS DE POSTGRADO  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY



## **“PREVALENCIA DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES DE LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA”**

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar al  
Grado de Especialista en Medicina Interna

**Tutor Científico:** Dra. González Yisel

**Autor:** Dra. Colina. R. Nahara. I

Maracay, Octubre 2014.



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA DR WITREMUNDO TORREALBA  
ÁREA DE ESTUDIOS AVANZADOS DE POSTGRADO  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY



## **Prevalencia del Hipotiroidismo Subclínico en pacientes de la consulta externa de Medicina Interna**

**Tutor Científico:**

Dra. González Yisel

**Autor:**

Dra. Colina. R. Nahara. I

CI: 18.164.747

Maracay, Octubre 2014.

***“Prevalencia del Hipotiroidismo Subclínico en pacientes de la consulta externa de Medicina Interna”***

Autor: Colina Rodríguez Nahara Colina: [dranaharai13@gmail.com](mailto:dranaharai13@gmail.com)

**RESUMEN**

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes de la consulta externa de Medicina Interna. **Materiales y Métodos:** estudio de tipo transversal, de campo, nivel descriptivo, diseño experimental, conformados por 150 pacientes mayores de 18 años de edad, sin antecedentes de patología tiroidea. **Resultados:** se obtuvo un resultado de 8 pacientes con niveles elevados de TSH entre 4.5 y 10 uU/l, y T4 libre normal, correspondientes con Diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico, demostrando una prevalencia de 5.3%, El grupo etario predominante fue entre 41 y 60 años (56%), el sexo femenino fue el preponderante, (81,3%). **Conclusión:** La prevalencia del hipotiroidismo subclínico fue similar a la reportada en la literatura. En contraste no encontramos relación ni con colesterol total ni con LDL-c. Y el único síntoma predominante fueron los calambres, probablemente este se deba al pequeño número de pacientes de nuestro estudio.

**Palabras Claves.** Hipotiroidismo Subclínico, trastornos tiroideos en el adulto mayor.

***“Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in patients at the outpatient clinic of Internal Medicine”***

**Author:** Colina Rodriguez Nahara Isabel. **Email:** [dranaharai13@gmail.com](mailto:dranaharai13@gmail.com)

**ABSTRACT**

**Objective:** Determine the prevalence of Subclinical Hypothyroidism in patients from the outpatient internal medicine. **Materials and Methods:** A cross-sectional study, descriptive field level, experimental design, comprised of 150 patients over 18 years old. **Material and Methods:** cross-sectional study, descriptive field level, experimental design, comprised of 150 patients over 18 years old with no history of thyroid disease. **Results:** a score of 8 patients with elevated TSH levels between 4.5 and 10 Uul / l was obtained , free T4 and normal corresponding with Subclinical Hypothyroidism Diagnosis , showing a prevalence of 5.3 %. The predominant age group was between 41 and 60 years (56 %), female sex was predominant (81.3 %). **Conclusion:** The prevalence of subclinical hypothyroidism was similar to that reported in the literature. In contrast we found no relation to either total cholesterol or LDL -c. And the only predominant symptom was cramping, probably this is due to the small number of patients in our studied.

**Keywords:** Subclinical hypothyroidism, thyroid disorders in the elderly .

## INTRODUCCION

En la actualidad la Tuberculosis (TB); producida por los microorganismos del complejo *Mycobacterium* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*) representa un problema de salud pública en Venezuela <sup>(1, 2)</sup>. Los factores que inciden en la reemergencia de este problema radican en el aumento de la pobreza, las migraciones, hacinamiento, la desigualdad en los recursos disponibles, inequidad en los servicios de salud y coexistencia de comorbilidades como Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Diabetes mellitus y desnutrición <sup>(3)</sup>.

Desde 1997 la Organización Mundial de la Salud (OMS), publica de manera anual, el reporte de control de tuberculosis a nivel mundial, el cual no es actualizado desde 2010 <sup>(3)</sup>, debido a la no notificación de casos nuevos de tuberculosis pulmonar por parte de regiones tercer mundistas; en dicho año existían 9,4 millones de casos incidentes de Tuberculosis a nivel mundial, siendo los 5 países con mayor incidencia India, China, Sudáfrica, Nigeria, Indonesia, reportando la Región de las Américas un 3% de la incidencia <sup>(3)</sup>.

Sin embargo es importante destacar que de los 9,4 millones de casos incidentes (11 – 13%), eran VIH positivos <sup>(3)</sup>; pero al evaluar específicamente, esta situación en Venezuela se observó que la tasa de notificación de coinfección de TBC y VIH es de un 50 – 74% <sup>(3)</sup>, no observándose la misma tasa en pacientes VIH negativos.

Además, en este país las tablas de mortalidad, prevalencia e incidencia evidencian un aumento de las tasas en los últimos 20 años, teniendo un total de casos para el 2009: de 6474 casos, de los cuales 3436 era con esputo positivo, 1665 casos con esputo negativo y 1112 casos de tuberculosis extrapulmonar; siendo los estados Delta Amacuro, Distrito Capital, Portuguesa, Amazonas y Sucre, las entidades que reportan las tasas de incidencia más elevada <sup>(2,3)</sup>.

En concordancia con lo anteriormente expuesto, se hace obligatorio mencionar que Venezuela en la década de los años 50 y 60, fue pionero en la lucha contra la tuberculosis, a través de la creación de una amplia infraestructura sanitaria

y la creación del programa nacional integrado de control de la tuberculosis, con el que se consiguió disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad. Este aumento que se mencionó antes en la década de los 90 <sup>(4)</sup>, se presenta en las poblaciones desfavorecidas económicamente y en condición de exclusión social, lo que hace pensar en la ausencia de estrategias de prevención eficaces, poca efectividad en la detección temprana de los casos e incumplimiento de las políticas terapéuticas en esta población.

La detección temprana de los casos depende de la precisión de la prueba a utilizar, la accesibilidad, el costo y la complejidad de la misma. Por lo que la falta de control de la propagación de la tuberculosis es en gran parte motivado a la incapacidad para detectar y tratar los casos infecciosos de tuberculosis pulmonar en el momento oportuno, lo que permite, entonces, la presencia continua del *Mycobacterium tuberculosis* dentro de las comunidades <sup>(5)</sup>.

Es por esta razón, que se crea la necesidad de que el clínico conozca y maneje pruebas que permitan el diagnóstico rápido y efectivo de tuberculosis pulmonar, esto con el fin de disminuir las altas tasas de incidencia y prevalencia de la enfermedad, ya que actualmente todas las guías de diagnóstico de Tuberculosis a nivel mundial proponen el Cultivo del *Mycobacterium* como Gold Estándar diagnóstico, el cual es una prueba microbiológica que tarda semanas o meses para mostrar los resultados <sup>(4, 6,7)</sup>.

Desde un punto de vista sindromático y radiológico la tuberculosis es considerada la gran simuladora y debido a que el método diagnóstico de oro tarda 8 semanas en dar resultados, se hace necesario, la utilización de otros métodos que permitan hacer el diagnóstico de la misma y a su vez brinden una sensibilidad y especificidad similar a la del cultivo, además que aporten rapidez para poder instaurar el tratamiento adecuado <sup>(1,5)</sup>.

En la actualidad se ha implementado la incorporación de nuevos métodos diagnósticos, que acortan el tiempo del cultivo, como: Métodos microbiológicos

automatizados, Métodos de amplificación de ácidos nucleídos, Métodos de Identificación genética, Test serológico y Diagnósticos inmunológicos <sup>(2,5)</sup>.

En este sentido, por el amplio costo y la no disponibilidad de todos los estudios de nueva generación en el país; en la presente investigación se tomaron los métodos clásicos cultivo de Löwestein-Jensen y baciloscopia y como un nuevo método la reacción de cadena de polimerasa (PCR), para *Mycobacterium tuberculosis*, como objetivos en la misma, realizándose previamente, una revisión de las últimas investigaciones realizadas<sup>(1,4,5,6)</sup>, en donde se pudo evaluar la eficacia, utilidad y rendimiento de los métodos antes mencionados, en comparación con el Gold Estándar.

Por otra parte, se hace importante destacar que en esta investigación, las pruebas utilizadas se aplicaron directamente a muestras de lavado bronquial obtenidas a través del método conocido como broncofibroscopia, ya que, como se mencionó anteriormente, muchos de los pacientes en el país que padecen la enfermedad presentan esputo negativo <sup>(3)</sup>. Motivo por el cual, se incentivó a revisar protocolos diagnósticos de tuberculosis europeos y latinoamericanos donde se encontró que la broncoscopia es uno de los procedimientos a realizar en el estudio de pacientes sospechosos de la enfermedad con esputos negativo o sin expectoración <sup>(6,7)</sup>; disponiéndose de varias investigaciones, donde se comparan los tres métodos en muestras de lavado bronquial de paciente con Tuberculosis pulmonar con esputo negativos <sup>(8)</sup>.

Es por esta razón que esta investigación, se centró en la finalidad de determinar la utilidad de la Baciloscopia y la PCR para *Mycobacterium tuberculosis* en lavado bronquial como prueba de diagnóstico rápido para Tuberculosis Pulmonar, por lo que fue necesario describir epidemio – clínico – radiológicamente a los pacientes sospechosos, clasificar a los paciente según los resultados obtenidos en la PCR y baciloscopia, comparar dichos resultados con el Gold estándar para el diagnóstico (cultivo de Löwestein-Jensen), así como determinar la validez (sensibilidad y especificidad) y seguridad (valores predictivos y coeficientes de probabilidad positivos y negativo) de las pruebas en estudio.

## MATERIAL Y METODO

La presente investigación es de tipo transversal, de campo con un nivel descriptivo y un diseño no experimental y correlacional, realizada en los Servicios Neumología y Medicina interna I y II, del Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay en el periodo Enero – Julio del 2013.

La población y muestra estuvo constituida por 13 pacientes sospechosos de Tuberculosis pulmonar que cumplían con los criterios epidemiológicos, clínicos y radiológicos, descritos en el Consenso de prevención, diagnóstico y tratamiento de infecciones respiratoria de SOVETORAX ,2008 <sup>(2)</sup> (ver tabla 1):

**Tabla 1**

**Criterios epidemiológicos, clínicos y radiológicos de Tuberculosis Pulmonar**

Factores predisponentes	HIV/SIDA/ terapias biológicas y glucocorticoides/ Privados de libertad/ Albergues/ Contacto domiciliario de TBC/Diabetes Mellitus/ Toxicomania/ Hábitos tabáquicos
Manifestaciones clínicas	Sintomático Respiratorio* con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre, pérdida de peso, disnea, hemoptisis con o sin deterioro del estado clínico</li> <li>• Exclusión de otras enfermedades o tratamiento que pudieran producir un deterioro clínico</li> </ul>
Hallazgos radiológicos	Rayos X de tórax: infiltrados alveolo intersticiales, cavitaciones, nódulo único o múltiples, consolidaciones en vértice, atelectasias TAC** de tórax: múltiples nódulos de pequeño tamaño, bronquiectasias

\*Todo consultante de primera vez de 15años o más, que consulta por cualquier causa en un establecimiento de salud y al interrogatorio dirigido manifiesta presentar tos, expectoración y/o hemoptisis de 2 o más semanas de evolución .

\*\* Tomografía Axial Computarizada

Los pacientes que formaron parte de la muestra cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del estudio:

- Criterios de inclusión: Paciente sospechoso de TB pulmonar mayor de 18 años, paciente con 2 baciloscopias negativas de esputo y paciente sin expectoración.

- Criterios de exclusión: paciente VIH positivo, paciente con valoración cardiopulmonar que contraindique la realización de la broncofibroscopia y paciente con antecedente de haber recibido tratamiento anti TBC

La exclusión de los pacientes seropositivos de la investigación fue secundaria a causas institucionales, debido a que en el periodo de recolección de datos el servicio de Neumología no contaba con el fibroscopio operativo para este tipo de paciente.

Cabe destacar que previamente, estos pacientes firmaron el consentimiento informado que cumplía con las reglas de la Declaración de los Derechos Humanos de Helsinki, 1994, así como también a todo paciente se le fueron canceladas las muestras y al que se le realizó el diagnóstico de tuberculosis pulmonar se le aseguró los tramites pertinente para la obtención del tratamiento anti tuberculoso

Posteriormente los pacientes fueron sometidos a la realización de la Broncofibroscopia, con monitorización cardiovascular y oximetría de pulso, de donde se obtuvieron 3 muestras de lavado bronquial en trampa de luckert (reservorio hermético conectado directamente a la aspiración del broncoscopio), a las cuales se le realizó: Baciloscopia, PCR para *Mycobacterium tuberculosis* y Cultivo de Löwestein-Jensen.

Los procesamiento de las muestras de Baciloscopia y Cultivo fueron realizadas en el mismo laboratorio microbiológico del Centro Medico Maracay C.A con el fin de evitar sesgos en los resultados y el PCR se efectuó en el Laboratorio Genomik C.A, en donde se hace la replicación e identificación de la secuencia genética ISO 6110 del *Mycobacterium tuberculosis*. La elección de este último laboratorio se debió a que en la región Genomik C.A es la única franquicia de laboratorios genéticos donde se ofrece la reacción en cadena de la polimerasa para M. tuberculosis entre su variedad de exámenes.

Es de igual importancia destacar que, él envió de las muestras fue con un diferencia de 2 horas posterior a la toma de la misma, en reservorio con hielo, con el fin de preservar los especímenes intactos

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos de la presente investigación fueron analizados con el paquete estadístico SPSS ver 19.0 para ambiente Windows.

La información recolectada se presenta en tablas de distribución de frecuencias y de asociación, dándose a conocer la información en frecuencias absolutas y porcentajes.

Se utilizó el test de significación estadística denominado Test Exacto de Fisher (TEF) para correlacionar la data. Así mismo, se calcularon diferentes pruebas diagnósticas que permitieron evaluar los diferentes exámenes usados en los pacientes que fueron investigados. Para el análisis de significación estadística se empleó como criterio de error de azar un punto de decisión menor al 5% ( $P < 0.05$ ).

**Tabla 2**  
**Distribución de los pacientes por grupos de edad**  
**Servicio Autónomo. HCM. Maracay. Enero - julio 2013**

EDAD (años)	F (%)
18 – 29	3 (23,1)
30 – 49	3 (23,1)
50 O MÁS	7 (53,8)
TOTAL	13 (100)

**Fuente: Dr. Gallegos, Jorge**

El grupo de pacientes estuvo constituido mayormente por los que tenían 50 años o más, que fue el 53,8%. El resto con un 23,1% por igual, aparece en dos grupos de edad, de 18 a 29 y de 30 a 49 años. El promedio de edad de los trece pacientes fue de 48,5 años con desviación estándar igual a 20,3 años, con edad mínima de 18 y máxima de 84 años.

Cabe señalar, que el género masculino estuvo representado en 92,3% en el grupo estudiado y hubo sólo una paciente del género femenino (7,7%), que tenía una edad de 50 años.

**Tabla 3**  
**Distribución de los pacientes según antecedentes**  
**Servicio Autónomo. HCM. Maracay. Enero - julio 2013**

Antecedentes	F (%)*
Toxicomanía	4 (30,8)
Diabetes Mellitus II	4 (30,8)
Contacto domiciliario con TBC	3 (23,1)
Hacinamiento	2 (15,4)
Reclusión	2 (15,4)
Tratamiento oncológico	2 (15,4)
Trabajador del área de salud	1 (7,7)
Síndrome de inmunodeficiencia humana no asociado a VIH	1 (7,7)

\* Porcentaje en base a trece pacientes

**Fuente: Dr. Gallegos, Jorge**

Se encontró una variada gama de antecedentes, entre los cuales predominó la toxicomanía y la diabetes mellitus II, cada uno con incidencia en el 30,8% de los trece pacientes investigados, seguido del contacto domiciliario con TB en tres pacientes para un 23,1%, luego el hacinamiento en dos pacientes para un 15,4%, apareciendo con la misma incidencia pacientes en reclusión (privados de libertad) y antecedentes oncológicos (tratamiento quimioterápico). Los demás factores de riesgo fueron únicos, es decir aparecieron sólo en un paciente.

**Tabla 4**  
**Distribución de los pacientes según síntomas**  
**Servicio Autónomo. HCM. Maracay. Enero - julio 2013**

SÍNTOMAS	F (%)*
Pérdida de peso	11 (84,6)
Fiebre vespertina	10 (76,9)
Tos no productiva	6 (46,2)
Hemoptisis	6 (46,2)
Tos productiva	3 (23,1)

\* Porcentaje en base de trece pacientes

**Fuente: Dr. Gallegos, Jorge**

El síntoma más común fue la pérdida de peso, presente en el 84,6% de los pacientes, seguido por fiebre vespertina en un 76,9% del grupo, luego tos seca y hemoptisis, ambos con igual porcentaje del 46,2%, tos expectorante en el 23,1%.

**Tabla 5**  
**Distribución de los pacientes investigados según hallazgos radiográficos**  
**Servicio Autónomo. HCM. Maracay. Enero - julio 2013**

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS	F (%)*
Opacidad pulmonar	5 (38,5)
Patrón retículo intersticial	4 (30,8)
Patrón alveolar	3 (23,1)
Atelectasia	2 (15,4)
Bulas enfisematosas	1 ( 7,7)
Adenopatía parahiliares	1 ( 7,7)
Nódulo solitario pulmonar	1 ( 7,7)

\* Porcentaje en base a trece pacientes

**Fuente: Dr. Gallegos, Jorge**

El hallazgo radiográfico más frecuente fue la opacidad pulmonar (38,5%) con cinco pacientes, siendo la consolidación en vértice derecho el más frecuente, pues se vio en cuatro de los cinco; seguido el patrón reticular intersticial en cuatro (30,8%) pacientes, mientras que en tercer lugar se da el patrón alveolar con 23,1% de incidencia. Posteriormente continúa atelectasia en dos (15,4%) pacientes; de los tres casos restantes se diagnosticó a través de la radiografía con (7,7%) bula enfisematosa, adenopatía parahiliares y nódulo solitario pulmonar.

**Tabla 6**  
**Distribución de los pacientes investigados según hallazgos en tomografía axial computarizada**  
**Servicio Autónomo. HCM. Maracay. Enero - julio 2013**

HALLAZGOS EN TAC	F (%)*
Patrón intersticial	6 (46,2)
Bronquiectasia	5 (38,5)
Cavitaciones	4 (30,8)
Adenopatías	3 (23,1)
Atelectasias	3 (23,1)
Lesión granulomatosa	2 ( 15,4)
Nódulo calcificado	1 ( 7,7)
Lesión ocupante de espacio	1 ( 7,7)

\* Porcentaje en base a trece pacientes

**Fuente: Dr. Gallegos, Jorge**

El patrón intersticial (reticular, difuso, nodular y vidrio esmerilado) se presentó en 6 pacientes para un 46,2% de los trece pacientes evaluados por TAC, seguido de las bronquiectasia con un 38,5% de los paciente. El hallazgo de cavitaciones fue el

tercero en importancia con 30,8%; luego adenopatías y atelectasia, cada uno con 23,1%, sigue la lesión granulomatosa en dos pacientes, siendo en uno de tipo subpleural, seguido de nódulo calcificado y lesión ocupante de espacio con 7,7%.

En las tablas subsiguientes se presentan los resultados de las pruebas diagnósticas en estudio y cultivo apareados según la relación entre ellos.

**Tabla 7**  
**Distribución de los resultados obtenidos de las pruebas de baciloscopia y cultivo**  
**Servicio Autónomo. HCM. Maracay. Enero - julio 2013**

BACILOSCOPIA	CULTIVO		TOTAL (%)
	POSITIVO F (%)	NEGATIVO F (%)	
POSITIVA	4 (80,0)	1 (20,0)	5 (38,5)
NEGATIVA	2 (25,0)	6 (75,0)	8 (61,5)
TOTAL	6 (46,2)	7 (53,8)	13 (100)

**Fuente: Dr. Gallegos, Jorge**

El 38,5% del grupo tuvo un resultado positivo en el examen de la baciloscopia, mientras que con el cultivo (Gold Standard) el porcentaje de positividad fue mayor, considerándose el 46,2% la prevalencia de la enfermedad. No se encontró una asociación significativa entre los resultados de los dos tipo de pruebas (TEF = 0,103;  $P < 0,11$ ), lo implica que no hay una coincidencia significativa entre los resultados obtenidos de ambos exámenes.

**Tabla 8**

**Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la Baciloscopia en lavado bronquial para el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar.**

Prevalencia de la enfermedad	46,2%
Pacientes correctamente diagnosticados	76,9%
Sensibilidad*	66,7%
Especificidad**	85,7%
Valor predictivo positivo***	80,0%
Valor predictivo negativo****	75,0%
Cociente de probabilidades positivo*****	4,66
Cociente de probabilidades negativo*****	0,39

**Fuente: Tabla 7**

\*Sensibilidad = Verdaderos positivos/Total de enfermos. \*\* Especificidad = Verdaderos negativos/ Total de sanos. \*\*\* VPP= Verdaderos positivos/ Total de positivos de la prueba en estudio. \*\*\*\*VPN= Verdaderos negativos/ Total de negativos de la prueba en estudio. \*\*\*\*\* CP+= Sensibilidad/1 – Especificidad. \*\*\*\*\* CP- = 1- Sensibilidad/ Especificidad.

Resultados positivos en la prueba de BK y cultivo se presentaron en un 76,9% de pacientes correctamente diagnosticados. Por su parte, la baciloscopia obtuvo una sensibilidad del 66,7% y especificidad del 85,7%, mientras que el valor predictivo positivo y negativo fueron 80% y 75% respectivamente. El cociente de probabilidades positivo señala que es 4,66 veces más probables que un resultado positivo provenga de un paciente enfermo, mientras que el negativo significa que es 0,39 veces más probable que el resultado venga a confirmar un paciente enfermo que uno sano.

En cuanto al valor del coeficiente predictivo negativo se dice que a menor valor, mejor será la capacidad diagnóstica de la prueba, mientras que en el positivo a mayor valor, mejor será la capacidad de diagnosticar la presencia de la enfermedad y por ende más probable que el paciente esté enfermo.

**Tabla 9**  
**Distribución de los resultados obtenidos de las pruebas de PCR y cultivo**  
**Servicio Autónomo. HCM. Maracay. Enero - julio 2013**

PCR	CULTIVO		TOTAL (%)
	POSITIVO F (%)*	NEGATIVO F (%)*	
POSITIVA	4 (100)	0 ( 0,0)	4 (30,8)
NEGATIVA	2 (22,3)	7 (77,7)	9 (69,2)
TOTAL	6 (46,2)	7 (53,8)	13 (100)

**Fuente: Dr. Gallegos, Jorge**

El 30,8% del grupo tuvo un resultado positivo en el examen PCR, pero coincidió en un 100% el resultado positivo con el del cultivo. En ambos resultados negativos de los dos tipos de examen, la coincidencia fue del 77,7%. Se determinó que hubo asociación significativa entre los resultados de los dos tipo de pruebas (TEF = 0,021; P < 0,03), lo que implica que hay coincidencia significativa entre los resultados obtenidos de ambos exámenes.

**Tabla 10**

**Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la Reacción en cadena de la polimerasa en lavado bronquial para el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar.**

Prevalencia de la enfermedad	46,2%
Pacientes correctamente diagnosticados	84,6%
Sensibilidad	66,7%
Especificidad	100,0%
Valor predictivo positivo	100,0%
Valor predictivo negativo	77,7%
Cociente de probabilidades positivo	---
Cociente de probabilidades negativo	0,33

**Fuente: Tabla 9**

\*Sensibilidad = Verdaderos positivos/Total de enfermos. \*\* Especificidad = Verdaderos negativos/ Total de sanos. \*\*\* VPP= Verdaderos positivos/ Total de positivos de la prueba en estudio. \*\*\*\*VPN= Verdaderos negativos/ Total de negativos de la prueba en estudio. \*\*\*\*\* CP+= Sensibilidad/1 – Especificidad. \*\*\*\*\* CP- = 1- Sensibilidad/ Especificidad.

El porcentaje de pacientes diagnosticados de forma correcta fue de 84,6%. Pero la sensibilidad de la PCR fue igual (66,7%) a la reportada para la baciloscopia. En cuanto a la especificidad de la PCR fue total (100%). El valor predictivo positivo fue 100% y el negativo de 77,7%. El cociente de probabilidades positivo no presenta valor, dado que al substituir en la fórmula los valores en el denominador da cero. En cuanto al coeficiente de probabilidad negativo resultó ser de 0,33.

Al comparar los valores predictivos positivos y negativos de las dos pruebas en estudio, se evidencia la mejor capacidad para confirmar la presencia del bacilo en las muestras de lavado bronquial para la Baciloscopia y mejor capacidad diagnóstica del PCR ya que no solo permite diagnosticar sino y también confirmar la ausencia de la enfermedad en los pacientes sospechosos

## DISCUSION

Cuando Roberto Koch aisló y cultivó por primera vez el *Mycobacterium tuberculosis*, se pudo identificar a esta bacteria como el agente etiológico de la tuberculosis, lo cual fue fundamental, en la cronología de la evolución de los métodos diagnósticos para la misma, ya que este científico alemán fue pionero en el diagnóstico de esta patología, en vista de que sus estudios brindaron muchos de los fundamentos científicos para los métodos diagnósticos convencionales y modernos de la tuberculosis, debido a que en 1890 anuncia el descubrimiento de la “tuberculina” que preconizó podría utilizarse para el diagnóstico, pero además desarrolló varios métodos de tinción para la identificación del bacilo <sup>(9)</sup>.

Estas técnicas fueron mejoradas posteriormente por Paul Ehrlich, lo cual proporcionó las bases para el desarrollo de la tinción de Ziehl-Nielsen o tinción ácido alcohol resistente descrita por dos doctores alemanes: Franz Ziehl y Friedrich Neelsen <sup>(10)</sup>, la cual todavía se emplea como un importante método de diagnóstico de la TBC.

Los principales métodos tradicionales de diagnóstico de la enfermedad son la sintomatología clínica, acompañada de una variedad de pruebas diagnósticas, incluyendo radiografía de tórax y el diagnóstico bacteriológico, donde la recolección

de la muestra representa un paso clave fundamental en el resultado de las pruebas bacteriológicas <sup>(9)</sup>; datos que se tomaron en cuenta en el diseño del marco metodológico de la presente investigación, debido a que se presentan los resultados de las manifestaciones clínicas e imagenológicas de los 13 pacientes que integraron este estudio, así como también sus antecedentes en relación a: hábitos, comorbilidades o eventos que los convirtieron en una población susceptible para padecer la enfermedad, lo cual condicionó el estado de inmunosupresión, por el cual se pierde el control inmunológico de la infección; condicionando la aparición de síntomas en las fases de primoinfección y reactivación de la enfermedad de los 6 pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar.

En este estudio se evidenció que la población de 13 pacientes pertenecían al género masculino en su mayoría, en edades promedio entre los  $48,5 \pm 20,3$  años, a diferencia de lo encontrado en los estudios de Tueller y cols<sup>(11)</sup>, en Suiza 2005; en donde la edad promedio del grupo 2 de estudio fue de  $30 \pm 12$  años, el cual estuvo formado por pacientes con países de orígenes que tenían una tasa de prevalencia de tuberculosis similar a la de Venezuela para la fecha según el reporte de la OMS (10 – 50 personas por cada 100.000 hab) <sup>(2)</sup>.

Con el fin de explicar estas diferencias etarias entre los pacientes del presente estudio y los del estudio suizo, es importante mencionar las diferencias encontradas en los factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis, siendo con más en este estudio la toxicomanía y diabetes mellitus tipo 2 con un 30,8% en ambas, seguidas del contacto domiciliario de TB y hacinamiento. En vista de las altas tasas de tabaquismo en el continente europeo <sup>(12)</sup>, es lógico encontrar como factor predisponente relevante el tabaquismo, seguido del antecedentes de TB anterior o contacto con la infección; este último en coincidencia con este estudio.

Ya que uno de los factores de riesgos prevalentes en la investigación fue la diabetes mellitus tipo 2, es interesante traer a discusión un metanálisis realizado en el 2008 Murray<sup>(13)</sup>, denominado “Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis”, en donde se concluyó que por alteraciones en los mecanismos de defensa pulmonar mediados por linfocitos Th1, propio de los pacientes diabéticos, se

incrementaba el riesgo de tuberculosis 3 veces más para sufrir TB y que este es independiente de la prevalencia de la enfermedad en el área geográfica estudiada.

Es importante resaltar que, a pesar de las diferencias en las características epidemiológicas, se encontró similitud en la distribución de sintomatología de los pacientes, ya que en este estudio se vio una mayor incidencia en orden de frecuencia de pérdida de peso (84,6%), fiebre vespertina (76,9%), tos seca (46,2%), hemoptisis (46,2%), siendo la distribución en el de Tuller y cols<sup>(11)</sup> de la tos (69 %) , seguido por la fiebre vespertina (58%), pérdida de peso (43%) , disnea ( 12 % ) y hemoptisis (11%); destacando la superposición de los síntomas en varios pacientes en ambos estudios.

En este sentido, se hace necesario mencionar la relación encontrada en las características epidemio – clínico – radiológicas entre esta investigación y el estudio latinoamericano realizado por Tello y cols en el 2012 <sup>(14)</sup>, donde se relacionan las variables con el diagnóstico de tuberculosis; encontrando que la edad promedio (similar a esta investigación) y la pérdida de peso (manifestación clínica prevalente en este estudio), tuvieron una asociación significativa con la presencia de la infección.

En relación a los hallazgos radiológicos, las revisiones bibliográficas describen patrones bien definidos, siendo: en la **TB Pulmonar primaria** más encontrados los infiltrados alveolo intersticiales con o sin nódulos, adenopatía parahiliares o paratraqueales, atelectasias, derrame pleural y en la **TB pulmonar reactiva** las condensaciones sin broncograma aéreo en segmentos posteriores de lóbulos superiores, cavitaciones únicas o múltiples, derrame pleural, tuberculomas (nódulos calcificados), diseminación miliar y fibrosis pulmonar <sup>(1,2,15)</sup>; en coincidencia con esta investigación , donde se hizo evidente que la opacidad pulmonar (condensación) de lóbulos superiores se encontró con mayor frecuencia, seguido del patrón retículo intersticial, alveolar y atelectasias. Evidenciándose de manera más específica daño pulmonar estructural en la tomografía axial computarizada de los pacientes estudiados por la presencia de patrón intersticial, bronquiectasia y cavernas con mayor ocurrencia.

Dentro de las normas del Programa Nacional Integrado de control de la TB, se definen, desde un punto de vista epidemiológico, tres tipos de casos posibles de tuberculosis: la Tuberculosis pulmonar con demostración bacteriológica (Serie P), Tuberculosis pulmonar sin demostración bacteriológica (Serie N) y Tuberculosis Extrapulmonar (Serie EP), cabe destacar que la identificación microbiológica del bacilo, se realiza a través de una baciloscopia y/o cultivo de Löwestein-Jensen, para la variedad pulmonar o extrapulmonar <sup>(4)</sup>; sin embargo debido al amplio rango de la sensibilidad (30 – 80%) que brinda la baciloscopia y la tardanza en el resultado del cultivo para el diagnóstico de la infección, aparece la deserción de pacientes sospechosos de las consultas de Medicina interna, Neumología y Tisiología; quedando así sin tratamiento o dentro de la población que forma la serie N.

La bibliografía consultada para la realización de este estudio ( <sup>1,3,5,7,16</sup>), sostiene rotundamente que con el fin de brindar soluciones al diagnóstico de Tuberculosis pulmonar y tomando en cuenta la importancia de la demostración microbiológica, una adecuada toma de la muestra es el paso fundamental que garantiza el diagnóstico de la misma , ya que a través de está, se logra un aumento de la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos a utilizar , al poder obtener una mayor cantidad de colonias de bacilos en las misma. Es por lo que en está investigación a los pacientes altamente sospechosos de tuberculosis, con baciloscopias negativas o sin expectoración, se les realizó una broncofibroscopia, obteniendo muestras de lavado bronquial, lo que aumento la calidad de muestras <sup>(16)</sup>. A las mismas se le realizó los dos métodos clásicos para el diagnóstico de la enfermedad (BK y cultivo) y PCR para *Mycobacterium tuberculosis* como representante de los métodos de nueva generación para poder confrontarlos como métodos de diagnostico, encontrándose resultados en los que se establece una concordancia importante con los resultados internacionales.

Al realizar pruebas de concordancia entre el BK y el Gold Estándar con TEF = 0,103;  $p < 0,11$ , no se encontró asociación significativa entre ambas; por lo que para poder determinar la utilidad del examen directo de lavado bronquial para el diagnóstico rápido de Tuberculosis en los pacientes de este estudio, se tomaron en

cuenta los resultados de sensibilidad de 66,7% y especificidad de 85,7%; al igual que en el 2004 Faverio en Perú <sup>(17)</sup> determinó una sensibilidad baja y especificidad alta para este método diagnósticos en muestras de lavado bronquial, de igual modo se encontró similitud en los resultados de los valores predictivo positivo (VPP) y valores predictivo negativo (VPN).

En vista de que los valores de dichos índices no muestran tener una diferencia significativa, a favor de los VPP en los dos estudios; lo cual indica que hubo una igual posibilidad de que pruebas de BK positivas provinieron de pacientes con TB pulmonar como pruebas negativas en pacientes sin la infección, al igual que lo encontrado en Maracaibo 2005 por Nava y cols <sup>(18)</sup> que concluyen para la baciloscopia capacidades predictivas positivas y negativas similares entre ellas de 94,64% y 91,67% respectivamente; tomando en cuenta estos resultado y los coeficientes de probabilidad se concluye que la utilidad de la baciloscopia en nuestros pacientes fue la de confirmar la presencia del bacilo en las muestras obtenidas.

Al analizar los resultados de las muestras obtenidas y que fueron sometidas al método diagnóstico PCR para *Mycobacterium tuberculosis*, secuencia ISO 6110, la cual es la que está disponible en el mercado venezolano y además es prevalente en las cepas del bacilo en la región <sup>(18,19)</sup>, al igual que en un estudio Colombiano en 1996, 2006 por Gomez - Marin <sup>(20, 21)</sup> donde se evaluó el polimorfismo genético de estas cepas, se encontró que en un 93% de la población estudiada, ésta secuencia estaba presente y que había solo un 7% sin estas secuencia, asimismo resultados similares se presentaron en la India (alta incidencia de TB) por Balamurugan <sup>(22)</sup>, lo que respalda la seguridad de la prueba y la justificación del uso de la misma.

Dentro de este mismo contexto y dando direccionalidad a los resultados mostrados, vale la pena traer a colación la concordancia obtenida entre el PCR y el cultivo con TEF = 0,021;  $p < 0,03$ , lo que hace considerar este estudio un método recomendado para el diagnóstico rápido de Tuberculosis pulmonar, en la necesidad de confirmar la calidad y seguridad de esta prueba en los pacientes de esta investigación se realizó determinación de las medidas de sensibilidad y especificidad

las cuales son de 66,7% y 100%, al igual de los encontrado por Gómez- Marín en el 2012 <sup>(23)</sup> donde mostraron en sus conclusiones que el PCR provee una sensibilidad de 66% y una especificidad de 100% para la secuencia antes mencionada para el diagnóstico de TB; al igual que Selman en 2009 <sup>(24)</sup> el cual también mostró en su investigación resultados con especificidades altas y sensibilidades en 70 – 80%, de igual modo se dan los mismo resultados en la investigación Cohen y colbs <sup>(25)</sup> donde en pacientes con esputos previos negativos encontró sensibilidad de 73% y especificidad de 93%; también es valetero mencionar la discrepancia mostrada por Shulka y colbs en el 2011 <sup>(26)</sup> que sostienen que la mencionada prueba en la investigación realizada por ellos, evidenció una sensibilidad alta y especificidad intermedia (50%) en sus diferentes grupos de estudios, al igual que Nava y colbs <sup>(18)</sup> y Liniado y colbs <sup>(27)</sup> que encuentras especificidad bajas y sensibilidades altas en el PCR al compararlos con el Cultivo y Clínica del paciente respectivamente.

Con el fin de complementar el análisis de la actuación del PCR en la población estudiada se realizó el cálculo de los caracteres predictivos positivos y negativos los cuales fueron de 100% y 77,7% respectivamente a diferencia que en el estudio de Navas y colbs <sup>(18)</sup> donde describen una VPP de 86,4% y VPN de 100%.

En otras investigaciones reportadas, como los estudios de Tueller en 2005 <sup>(11)</sup> y Chen y Colbs en 2002 <sup>(28)</sup>; en las cuales se hacen de connotación importante motivado al hecho de que los investigadores utilizaron muestras obtenidas a través de lavado bronquial y a su vez estas fueron sometidas a diferentes métodos diagnósticos, para poder confrontarlos y establecer comparaciones definitivas entre ellos; también se encontraron similitud en cuanto a las medidas de sensibilidad y especificidad para el PCR. Por lo que tomando en cuenta la estadística inferencial, y cálculo de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, coeficiente de probabilidades y compararlos con los de la baciloscopia, se determinó que la utilidad del PCR en lavado bronquial para el diagnóstico rápido de los pacientes de esta investigación fue la que brindo la mejor capacidad diagnostica, ya que también permite confirmar la ausencia de la enfermedad en los paciente sospechosos.

Tomando en cuenta que la calidad de la muestra varía según el método de obtención y la manera de procesarlas, condicionando variaciones en la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos escogidos; especialmente el PCR, el cual presenta variabilidad en los resultados de sensibilidad y especificidad de múltiples investigaciones nacionales e internacionales; además estas pruebas de amplificación de ácidos nucleicos frecuentemente permanecen positivas después que los cultivos se hacen negativos durante la terapia y pueden ser positivas incluso después de finalizar la terapia antituberculosa; por lo que estas no sustituyen a las pruebas bacteriológicas tradicionales para el diagnóstico de la tuberculosis <sup>(17)</sup>. No se recomienda utilizarlas en forma rutinaria para el diagnóstico de la enfermedad, sino dependiendo del contexto clínico, epidemiológico y radiológico del paciente.

Es por esto que se debe considerar la asociación de los métodos tradicionales y nuevos, siendo este estudio el cultivo, BK y PCR respectivamente, para el diagnóstico rápido de tuberculosis pulmonar, al igual que la broncofibroscopia con el fin de obtener una muestra de mayor calidad por la presencia de más colonias de bacilos para el diseño de protocolos diagnósticos de pacientes sospechosos de TB, en los que los métodos tradicionales en esputo fallaron. De igual modo se recomienda considerar este estudio como piloto de una línea de investigación de diagnóstico de Tuberculosis pulmonar con el fin de expandir el tamaño de la muestra para tener mayor sustento al realizar el diseño de dichos protocolos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schlossberg, D. **Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas**. McGraw – Hill Interamericana. Mexico. 2000. 65 – 73; 165-176.
2. Consenso de prevención, diagnóstico y tratamiento de infecciones respiratorias. 2008. Sociedad Venezolana de Neumología y Cirugía de Tórax. <http://www.sovetorax.org/#>
3. Global tuberculosis control. 2010. World Health Organization. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf)
4. Norma oficial venezolana del programa nacional integrado de control de la tuberculosis. 2005. Ministerio de Popular para la Salud.
5. Nerney y cols. Tuberculosis diagnostics and biomarkers: needs, challenges, recent advances, and opportunities. *JID*. 2012. S4- S12. <http://jid.oxfordjournals.org/>.
6. Wilson. M. Rapid diagnosis of *mycobacterium tuberculosis* infection and drug susceptibility Testing. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137. <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.5858/arpa.2011-0578-RA>.
7. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de tuberculosis. 2010. Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax/ Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(5):297.e1–297.e20. <http://www.archbronconeumol.org>.
8. Guillen, M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(10):521–530. <http://www.archbronconeumol.org>.
9. Sanchez. K. Escenario de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa como prueba diagnóstica en tuberculosis. *Gac Méd Caracas*. 2009;117(3):220-225.

10. Solorzano. R, M. C. Métodos diagnósticos en tuberculosis: lo convencional y lo nuevo. Rev Med Hondur. 2006; 74. 93- 101. <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2006/pdf/Vol74-2-2006-7.pdf>
11. Tueller y Colbs. Value of smear and PCR in bronchoalveolar lavage fluid in culture positive pulmonary tuberculosis. Eur Respir J. 2005; 26: 767–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16264035>.
12. Informe OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo, 2011 - Advertencia sobre los peligros del tabaco. [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2011/es/index.html](http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/es/index.html)
13. Murray, M. C.J. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Medicine. 2008; 5: 1091 – 1101. [http://www.alatorax.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id183%3Aboletines-alattbc&catid=159%3Aboletines-tbcalat&Itemid=207&lang=es](http://www.alatorax.org/index.php?option=com_content&view=article&id183%3Aboletines-alattbc&catid=159%3Aboletines-tbcalat&Itemid=207&lang=es)
14. Tello. G y Colbs. Detección de tuberculosis en el servicio de emergencia: utilidad de la segunda baciloscofia realizada el mismo día. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2012; 29(2):223-27. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v29n2/a09v29n2.pdf>
15. Juárez, M, K. C. Tuberculosis pulmonar. Anales de Radiología Mexico. 2009; 4:319- 329. <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm094e.pdf>
16. Manual para el diagnóstico bacteriológico de tuberculosis. Organización panamericana de la salud. 2008. <http://files.sld.cu/tuberculosis/files/2009/12/tb-labs-baciloscofia1.pdf>
17. Faverio. M. Utilidad de las muestras obtenidas por broncofibroscopia para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes con baciloscofia negativa.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Peru. 2004.  
[http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/tesis/salud/faverio\\_mm/faverio\\_mm.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/tesis/salud/faverio_mm/faverio_mm.pdf)  
PDF

18. Navas O y Colbs. Evaluación de la baciloscopia, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. *Kasmera*. 2005; 33(2): 119 – 131. ISSN 00755222 / Depósito legal 196202ZU39.
19. Pérez L. Utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en esputo y exudado faríngeo para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. *Pulmon*. 2012; 3(6): 37.
20. Gómez Marín J y Colbs. Restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis and tuberculosis epidemiology. *Epidemiol Bull*. 1995;29:226.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8520608>
21. Gómez-Marin J y Cobs. IS6110 fingerprinting of sensitive and resistant strains (1991-1992) of *Mycobacterium tuberculosis* in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97:1005-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12471428>
22. Balamurugan R y Colbs. PCR amplification of the IS6110 insertion element of *Mycobacterium tuberculosis* in fecal samples from patients with intestinal tuberculosis. *J Clin Microbiol*, 2006;44:5:1884.  
<http://jcm.asm.org/content/44/5/1884.full>
23. Gomez – Marin. J y Colbs. Diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis using an in house PCR method in clinical samples from a middle-income resource setting. *Infectio*. 2011; 15(3): 177-183.  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012393922011000300006](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012393922011000300006).

24. Selman, C y Colbs. Análisis retrospectivo del rendimiento de Amplicor-PCR® para la detección de Mycobacterium tuberculosis en muestras respiratorias y no respiratorias con baciloscopia negativa. Rev Chil Infect. 2009; 26 (6): 495-498. [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071610182009000700001](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182009000700001)
25. Cohen R y Colbs. Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis Using PCR Assays on Sputum Collected within 24 Hours of Hospital Admission. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1998;157:156–161. <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.157.1.97-06043>
26. Shukla I y Colbs. Evaluation of nested PCR targeting IS6110 of Mycobacterium tuberculosis for the diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. Biology and Medicine, 3 (2) Special Issue: 171-175, 2011. También disponible en: [http://biolmedonline.com/Articles/MAASCON-1/Vol3\\_2\\_171-175.pdf](http://biolmedonline.com/Articles/MAASCON-1/Vol3_2_171-175.pdf).
27. Liniado R y colbs. Diagnóstico de tuberculosis mediante detección de Mycobacterium tuberculosis empleando un sistema no comercial de reacción en cadena de la polimerasa. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2001; 14 (1): 22 – 26.
28. Chen. N-H y Colbs. Combined bronchoalveolar lavage and polymerase chain reaction in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in smear-negative patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2006; 4:350–355. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11936745>.