

El dilema en los laboratorios de Koch, ¿Cultivar o no Cultivar?

The Dilemma in Koch's Laboratories, To Cultivate or Not to Cultivate?

Gustavo Saint-Pierre^{1, 2}, Paulina Ramonda C.³, Patricia Cantillana R.³

SAINT-PIERRE, G.; RAMONDA, P.; CANTILLANA, R. El dilema en los laboratorios de Koch, ¿Cultivar o no Cultivar? *J. health med. sci.*, 8(4):141-144, 2022.

RESUMEN: La nueva norma técnica para el control y la eliminación de la tuberculosis es un gran avance para el diagnóstico de este microorganismo en Chile. Actualmente la principal técnica microbiológica para el diagnóstico de laboratorio es la biología molecular, que reduce el tiempo del resultado a tan solo un par de horas. La normativa actual indica que en el paciente caso presuntivo de tuberculosis (CPT) la técnica exclusiva a realizar es Biología molecular. La literatura indica que la detección a través de amplificación de material genético de la micobacteria tiene un límite de detección de 15,6 UFC/ ml, por tanto, todas las muestras bajo ese límite umbral potencialmente podrían no ser diagnosticadas bajo esta estructura emanada por el ministerio de Salud en Chile. Nuestra recomendación es continuar con el estudio de cultivo en medios líquidos o sólidos para todas las muestras hasta obtener literatura que avale lo contrario.

PALABRAS CLAVE: *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculosis Pulmonar; Medios de cultivo; Tuberculosis multirresistente.

INTRODUCCIÓN

Estimado Editor: La nueva norma técnica para el control y la eliminación de la tuberculosis es un gran avance para el diagnóstico de este microorganismo en Chile, tal como en otros países en los que los clínicos no lo consideran primario en sus algoritmos diagnósticos de patologías respiratorias. Los programas de tuberculosis de los servicios de salud de Chile, siguen de forma estricta la normativa con el fin de realizar el mayor número de diagnóstico con las herramientas entregadas por esta normativa. Actualmente la principal técnica microbiológica para el diagnóstico de laboratorio es la biología molecular, que reduce el tiempo del resultado a tan solo un par de horas, generando una rápida respuesta al personal clínico para tomar una conducta acorde e iniciar el tratamiento de forma precoz, además activando en forma concomitante la búsqueda activa en el núcleo cercano para evaluación de los contactos con potencial riesgo de

presentar Enfermedad por tuberculosis o Infección tuberculosa latente (ILTb).

La normativa actual indica que en el paciente caso presuntivo de tuberculosis (CPT) (Tabla 1), el único examen que debemos realizar en un laboratorio es Biología molecular. La literatura indica que la detección a través de amplificación de material genético de la micobacteria tiene un límite de detección de 15,6 UFC/ ml.^{1, 2} otros estudios recientes, realizados de forma experimental con secreciones simuladas informan resultados entre 2 y 11 UFC/ml (matrices simuladas), siendo los mejores resultados los obtenidos por el equipo BD MAX MDR-TB® en comparación con Xpert MTB/Rif Ultra®¹, recordar que el límite de detección del cultivo líquido de TBC es de 1 UFC.³

En el contexto de los laboratorios locales, que utilizan predominantemente la técnica Xpert MTB/Rif Ultra®, es que consideramos necesario revisar los datos de nuestros usuarios, para evaluar que ocurre con los resultados PCR negativo y que puedan pre-

¹ Laboratorio Microbiología-Koch, Hospital Barros Luco Trudeau, Chile.

² Programa de Magister microbiología, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³ Programa Tuberculosis, Servicio de Salud Metropolitano Sur, Chile.

Tabla 1. Pacientes en los que se debe realizar PCR y Cultivo. Modificado de Norma Técnica para el Control y la Eliminación de la Tuberculosis.⁴

Excepciones (PCR y Cultivo)
Contactos
Muestras extrapulmonares
Menores de 15 años
Paciente HIV

sentar un cultivo líquido positivo a los 25-35 días de incubación.

En una revisión de nuestra base de datos, observamos que, en los últimos 18 meses, tuvimos registro de 5 casos en que el resultado de cultivo dio positivo, con una PCR concomitante negativa (Cultivo líquido positivo entre 24 y 36 días, con mediana de 25 días) (Tabla 2), entre 175 muestras positivas para cultivo líquido de micobacterias, es decir 2,85% (5/175) de las muestras no tuvieron

un PCR sobre el límite de detección de la técnica. Si nuestro laboratorio cumpliera con lo que dicta la norma ministerial, estos pacientes eventualmente pudieron ser diagnosticados en forma tardía, aumentando el riesgo de contagio en su núcleo familiar-laboral. Adicionalmente durante el mismo periodo se observó que hubo 14 muestras positivas para Micobacterias atípicas, las que tampoco se hubieran detectado sólo siguiendo los protocolos actuales, la mediana del tiempo de cultivo fue de 10 días, con una positividad para los cultivos líquidos de 5,71% (10/175).

Debido a esto es que hacemos un llamado a evaluar cada caso por parte de los equipos clínicos que realizan el diagnóstico de tuberculosis y micobacterias atípicas. Si los médicos tratantes tienen una alta sospecha clínica, se sugiere se escriba directamente en la solicitud “alta sospecha de tuberculosis” o se comuniquen personalmente con los laboratorios para que se incluya un cultivo a la muestra primaria, sobre todo frente a pacientes inmunocomprometidos no HIV en los cuales también se puede realizar detección de micobacterias atípi-

Tabla 2. Pacientes diagnosticados por Cultivo líquido para micobacterias, con PCR para TBC negativo, realizado en el Hospital Barros Luco Trudeau y en el Servicio Salud Metropolitano Sur, durante los meses enero 2021 y abril 2022.

Edad	Sexo	Fecha diagnóstico	PCR TBC	Cultivo (días)	Condición	Micobacteria
57 años	Masculino	19-03-2021	Negativo	36	Virgen a tratamiento	TBC
19 años	Femenino	09-08-2021	Negativo	22	Virgen a tratamiento	TBC
31 años	Masculino	18-11-2021	Negativo	28	Virgen a tratamiento	TBC
65 años	Masculino	13-12-2021	Negativo	25	Virgen a tratamiento	TBC
66 años	Femenino	27-12-2021	Negativo	24	Virgen a tratamiento	TBC
85 años	Femenino	29-01-2021	Negativo	15	Virgen a tratamiento	Atípica
83 años	Masculino	02-02-2021	Negativo	10	Virgen a tratamiento	Atípica
30 años	Masculino	19-03-2021	Negativo	9	Virgen a tratamiento	Atípica
82 años	Femenino	24-03-2021	Negativo	20	Virgen a tratamiento	Atípica
65 años	Femenino	27-05-2021	Negativo	13	Virgen a tratamiento	Atípica
53 años	Masculino	30-09-2021	Negativo	8	Virgen a tratamiento	Atípica
86 años	Femenino	04-10-2021	Negativo	9	Virgen a tratamiento	Atípica
30 años	Masculino	18-10-2021	Negativo	10	Virgen a tratamiento	Atípica
38 años	Masculino	28-10-2021	Negativo	6	Virgen a tratamiento	Atípica
70 años	Femenina	06-01-2022	Negativo	3	Virgen a Tratamiento	Atípica
66 años	Masculino	14-02-2022	Negativo	10	Virgen a Tratamiento	Atípica
37 años	Masculino	16-02-2022	Negativo	9	Virgen a Tratamiento	Atípica
77 años	Masculino	09-03-2022	Negativo	29	Virgen a Tratamiento	Atípica
63 años	Masculino	22-03-2022	Negativo	22	Virgen a Tratamiento	Atípica

cas a través del cultivo, las cuales no son detectadas por los equipos de biología molecular para TBC.

Actualmente en la actualización de la Norma técnica se indica que: “En CPT con resultados de exámenes bacteriológicos negativos y persistencia de sintomatología se deberá repetir la prueba molecular solicitando además cultivo líquido, asegurando una buena calidad de la muestra para estos exámenes”. Por tanto, es muy importante solicitar nuevamente un estudio microbiológico en caso de sospecha clínica persistente.

Como Laboratorio de Koch del Hospital Barros Luco Trudeau sugerimos mantener el cultivo líquido de las muestras al menos hasta obtener mayor evidencia científica que demuestre que es despreciable la cantidad de cultivos positivos en el caso de PCR bajo el límite de detección e invitamos a los equipos clínicos que realizan la solicitud de estudio de TBC incluir cultivo en caso de sospecha de micobacterias atípicas.

ABSTRACT: The new technical standard for the control and elimination of tuberculosis in Chile is a great advance for the diagnosis of this microorganism. Currently the main microbiological technique for laboratory diagnosis is PCR, which reduces the time to result to just a couple of hours. The current regulations indicate that in the patient with a presumptive case of tuberculosis (CPT) the exclusive technique to be performed is PCR. The literature indicates that the detection through amplification of genetic material of the mycobacterium has a detection limit of 15.6 CFU/ml, therefore, all samples under this threshold limit could potentially not be diagnosed under this structure emanated by the Ministry of Health in Chile. Our recommendation is to continue with the study of culture in liquid or solid media for all samples until literature confirms otherwise.

KEYWORDS: *Mycobacterium tuberculosis* Infections; Tuberculosis, Pulmonary; Culture Media; MDR Tuberculosis.

REFERENCIAS

- Beutler M, Plesnik S, Mihalic M, Olbrich L, Heinrich N, Schumacher S, Lindner M, Koch I, Grasse W, Metzger-Boddien C, Hofmann-Thiel S, Hoffmann H. A pre-clinical validation plan to evaluate analytical sensitivities of molecular diagnostics such as BD MAX MDR-TB, Xpert MTB/Rif Ultra and FluoroType MTB. *PLoS One*. 2020 Jan 7;15(1):e0227215. doi: 10.1371/journal.pone.0227215. PMID: 31910223; PMCID: PMC6946130.
- Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, *et al*. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *Nacy CA, editor. mBio*. 2017 ;8 10.1128/mBio.00812-17
- Rodriguez DA, Villamil LP, Lasso JI, Garzon JR, Preciado CC, Xpert MTB/RIF Ultra: Innovation for Diagnosis of Tuberculosis, *Univ. Med.* vol.62 no.1 Bogotá Jan./ Mar. 2021 Epub 2021 Jan 15, <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed62-1.xper>
- MINSAL, Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, norma técnica para el control y la eliminación de la tuberculosis programa nacional de control y eliminación de la tuberculosis. 2022. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/01/NORMA-TECNICA-TUBERCULOSIS-v3.pdf>, revisado 20-05-2022.

Autor de correspondencia:

Dr. Gustavo Saint-Pierre Contreras.
Médico Microbiólogo Clínico
Estudiante Magister Microbiología
Encargado Laboratorio Microbiología-Koch
Hospital Barros Luco T
Gustavo.saintpierre@redsalud.gob.cl

Recibido: 13 de Septiembre, 2022.
Aceptado: 17 de Octubre, 2022.

