Los grandes cambios microbiológicos y básicos en estos 40 años

Mª Teresa Tórtola Fernández
Unidad de Micobacterias. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:
Mª Teresa Tórtola Fernández
E-mail: mariateresa.tortola@vallhebron.cat

Enf Emerg 2026;25(3):152-154
doi: 10.18176/enfemerg.0040

La microbiología de las micobacterias, y especialmente la de la tuberculosis, ha experimentado una transformación extraordinaria durante estas cuatro décadas. Desde una microbiología basada fundamentalmente en el crecimiento, la identificación fenotípica y la susceptibilidad a los fármacos, hemos evolucionado hacia métodos moleculares y genómicos capaces de proporcionar información diagnóstica, epidemiológica y de resistencia con mayor rapidez.

1986-2000: de la microbiología convencional a los primeros avances moleculares

En 1986, el diagnóstico microbiológico de la tuberculosis se basaba fundamentalmente en la baciloscopia y el cultivo. La tinción de Ziehl-Neelsen permitía detectar los bacilos ácido-alcohol resistentes, mientras que el cultivo en medios sólidos, principalmente Löwenstein-Jensen, constituía el método de referencia. La identificación de *Mycobacterium tuberculosis* se realizaba mediante características fenotípicas y pruebas bioquímicas, por lo que el diagnóstico podía prolongarse durante varias semanas[1].

Durante este periodo se produjo un cambio importante con la introducción de los sistemas de cultivo en medio líquido, inicialmente radiométricos y posteriormente no radiométricos. Estos sistemas permitieron reducir de forma significativa el tiempo de detección del crecimiento.

También aparecieron los primeros métodos de epidemiología molecular, especialmente el IS6110-RFLP y, posteriormente, el spoligotyping. Estas técnicas permitieron comparar genéticamente los aislamientos y demostrar que determinados casos pertenecían a una misma agrupación, aportando una nueva dimensión al estudio de los brotes y de la transmisión de la tuberculosis.

2001-2015: la revolución molecular

El comienzo del siglo XXI supuso la incorporación progresiva de la PCR y de los métodos de amplificación e hibridación molecular. Técnicas como GenoType MTBDR permitieron identificar rápidamente el complejo *M. tuberculosis* y detectar determinadas mutaciones asociadas a resistencia, especialmente frente a isoniazida y rifampicina.

Paralelamente, los sistemas de cultivo líquido evolucionaron hacia plataformas automatizadas y estandarizadas, como el BACTEC MGIT 960, que mejoraron tanto la detección del crecimiento como el estudio de sensibilidad a los fármacos antituberculosos. Se pasó progresivamente del método de las proporciones en medio sólido a métodos en medio líquido y automatizados, reduciendo los tiempos y mejorando la estandarización[1,2].

La epidemiología molecular también avanzó con técnicas como el MIRU-VNTR, que permitieron una caracterización más discriminante de los aislamientos y facilitaron el estudio de cadenas de transmisión.

Otro cambio fundamental fue la introducción de los IGRA, como QuantiFERON-TB y T-SPOT.TB, que aportaron una nueva herramienta para la detección de la infección tuberculosa, especialmente en el estudio de contactos y determinados grupos de riesgo. Sin embargo, estos ensayos detectan una respuesta inmunológica compatible con infección y no permiten, por sí solos, diferenciar infección de enfermedad activa[2].

La llegada de Xpert MTB/RIF supuso otro punto de inflexión al permitir detectar directamente en la muestra clínica el complejo *M. tuberculosis* y, simultáneamente, la resistencia a rifampicina. El diagnóstico dejó de depender exclusivamente de la recuperación y crecimiento de la micobacteria para obtener información microbiológica relevante en pocas horas[2].

2016-2026: de la detección molecular a la genómica

En la última década hemos avanzado hacia una microbiología cada vez más rápida, automatizada y de mayor resolución. Xpert MTB/RIF Ultra mejoró especialmente la sensibilidad para la detección del complejo *M. tuberculosis* en muestras con baja carga bacilar, manteniendo la detección de resistencia a rifampicina. Posteriormente, Xpert MTB/XDR amplió la detección molecular de resistencias a isoniazida, fluoroquinolonas, etionamida y fármacos inyectables.

Al mismo tiempo, la secuenciación del genoma completo (WGS) ha transformado la epidemiología de la tuberculosis. Frente a los métodos anteriores, la WGS permite analizar el genoma completo, caracterizar linajes, identificar agrupaciones de aislamientos y estudiar con mayor resolución las posibles relaciones de transmisión.

La genómica también ha abierto nuevas posibilidades para el estudio de las resistencias mediante la identificación de mutaciones asociadas a resistencia y la predicción genotípica del fenotipo. Sin embargo, esta predicción no es todavía perfecta y su correlación con el fenotipo puede variar según el fármaco y el mecanismo de resistencia. Por ello, genotipo y fenotipo continúan siendo complementarios, y el cultivo sigue teniendo un papel fundamental en el aislamiento de las micobacterias, los estudios fenotípicos de sensibilidad, la vigilancia y la investigación.

El cambio en las micobacterias no tuberculosas

Durante estas décadas también ha cambiado profundamente nuestra percepción de las micobacterias no tuberculosas (MNT). Hemos pasado de considerar muchos aislamientos como posibles contaminantes o de limitada relevancia clínica a reconocer su creciente importancia como agentes de enfermedad, especialmente respiratoria.

La identificación ha evolucionado desde métodos fenotípicos hacia técnicas moleculares capaces de diferenciar especies y, en determinados casos, subespecies. Esta precisión resulta especialmente relevante en grupos como el complejo *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium abscessus*, en los que la identificación puede tener implicaciones terapéuticas.

También ha evolucionado el estudio de la sensibilidad. Para determinadas MNT, la concentración mínima inhibitoria (CMI) mediante microdilución en caldo constituye actualmente una herramienta fundamental, con plataformas como Sensititre. No obstante, la interpretación continúa dependiendo de la especie, del antimicrobiano y de los puntos de corte disponibles[3].

Ha cambiado también nuestra comprensión de la infección tuberculosa

Los avances tecnológicos han ido acompañados de un cambio profundo en nuestra comprensión biológica de la tuberculosis. Actualmente sabemos que la infección tuberculosa no constituye simplemente un estado estático que se contrapone a la enfermedad activa. Existe un espectro dinámico entre infección, infección incipiente, tuberculosis subclínica y enfermedad clínica, con diferentes probabilidades de progresión[4].

Esta visión plantea nuevos retos: identificar biomarcadores que permitan determinar qué personas tienen mayor riesgo de progresar hacia enfermedad activa y desarrollar herramientas que permitan monitorizar de forma más precisa la respuesta al tratamiento.

Prevención y vacunación

La BCG continúa desempeñando un papel fundamental en la prevención de las formas graves de tuberculosis en la infancia, aunque su protección frente a la tuberculosis pulmonar del adulto es variable[5].

Por ello, más de un siglo después de su introducción, el desarrollo de nuevas vacunas frente a la tuberculosis continúa siendo una prioridad para el control de la enfermedad.

Perspectivas de futuro

Las próximas décadas probablemente estarán marcadas por un diagnóstico cada vez más rápido, descentralizado y cercano al paciente. Las técnicas de *point-of-care* deberán permitir detectar no solo *M. tuberculosis*, sino también micobacterias no tuberculosas, y proporcionar simultáneamente información sobre las principales resistencias. Un objetivo especialmente relevante será disponer de pruebas capaces de detectar *M. tuberculosis* y, en la misma determinación, resistencias como mínimo a rifampicina e isoniazida.

Será igualmente necesario avanzar en la estandarización de las pruebas de sensibilidad de los nuevos fármacos antituberculosos, así como mejorar y armonizar los estudios de sensibilidad de las MNT.

Necesitamos mejores biomarcadores para identificar a las personas con infección que tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa, biomarcadores capaces de monitorizar de forma fiable la respuesta al tratamiento y herramientas que permitan definir mejor el estado biológico de la infección.

En el ámbito genómico, avanzaremos hacia una utilización más amplia de la predicción de resistencias a partir del genotipo y hacia técnicas capaces de realizar secuenciación o metagenómica directamente a partir de la muestra clínica, sin necesidad de esperar al cultivo.

El reto no será únicamente secuenciar más, sino conseguir que la bioinformática transforme la información genómica en resultados clínicamente interpretables, rápidos y útiles.

Cuatro décadas después las preguntas fundamentales siguen siendo las mismas: la confirmación de la infección y la enfermedad, quién tiene riesgo de desarrollar la enfermedad, la identificación del agente etiológico, su perfil de susceptibilidad antimicrobiana y los mecanismos de transmisión y prevención. Lo que ha cambiado radicalmente son las herramientas disponibles para responderlas.

La tecnología no ha sustituido a la microbiología: ha ampliado enormemente sus posibilidades. Pero detrás de cualquier técnica siguen siendo imprescindibles una buena muestra, un laboratorio de calidad y profesionales capaces de interpretar correctamente los resultados.

Bibliografía

1. Zaporojan N, Negrean RA, Hodișan R, Zaporojan C, Csep A, Zaha DC. Evolution of Laboratory Diagnosis of Tuberculosis. *Clin Pract*. 2024;14(2):388-416. doi: 10.3390/clinpract14020030.
2. Pai M, Dewan PK, Swaminathan S. Transforming tuberculosis diagnosis. *Nat Microbiol*. 2023;8(5):756-9. doi: 10.1038/s41564-023-01365-3.
3. Somoskovi A, Salfinger M. Nontuberculous mycobacteria in respiratory infections: advances in diagnosis and identification. *Clin Lab Med*. 2014;34(2):271-95. doi: 10.1016/j.cll.2014.03.001.
4. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, *et al*. Incipient and Subclinical Tuberculosis: A Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00021-18. doi: 10.1128/CMR.00021-18.
5. Tagliabue A, Boraschi D, Leite LCC, Kaufmann SHE. 100 Years of BCG Immunization: Past, Present, and Future. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(10):1743. doi: 10.3390/vaccines10101743.