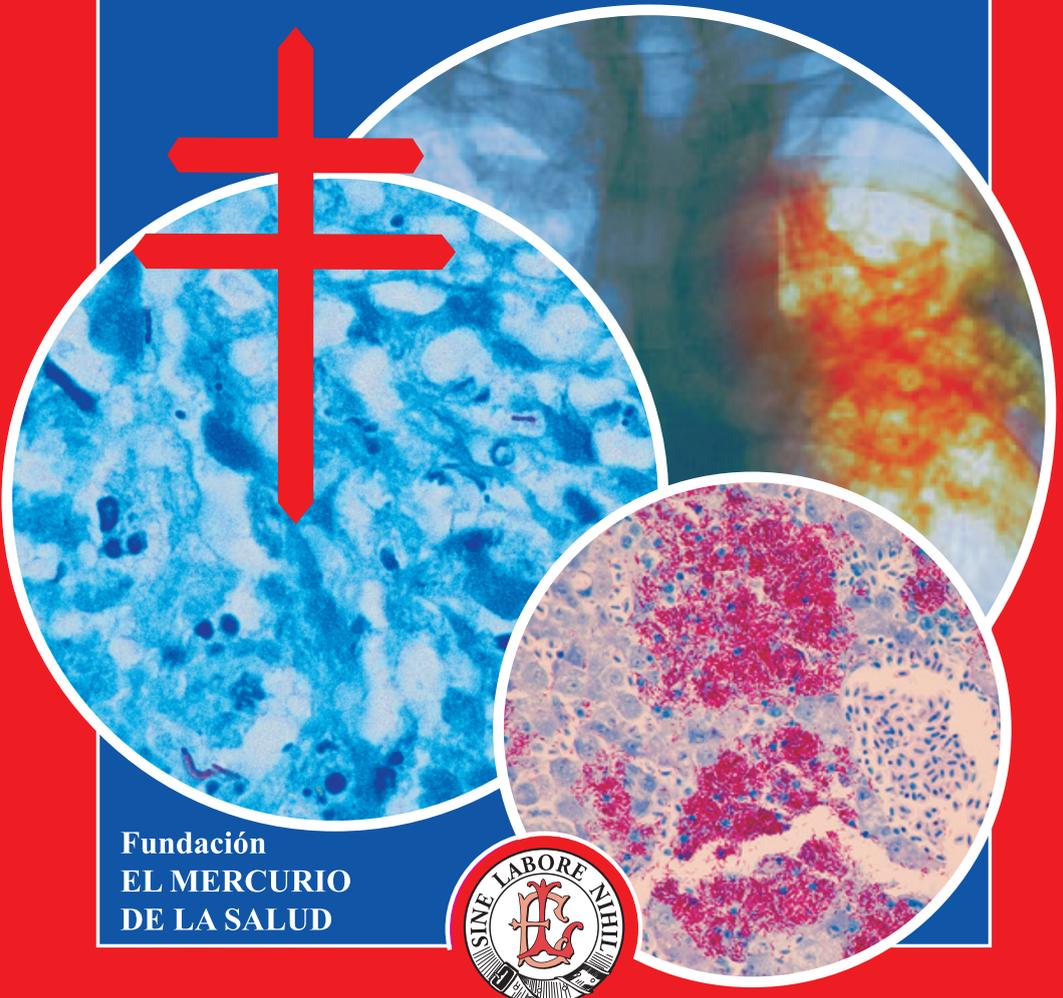


ANTONIO ENRIQUE SANCINETO
Y COLABORADORES

TUBERCULOSIS

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



Fundación
EL MERCURIO
DE LA SALUD

LAJOUANE®

TUBERCULOSIS

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



Este libro es el fruto del trabajo y el estudio de un conjunto de médicos y microbiólogos reunidos en la red para la atención de la tuberculosis del Gobierno de la ciudad de Buenos Aires -a la que coordino con satisfacción- junto a muy calificados expertos convocados por su cercanía con el mismo hecho. La dulzura del fruto no debe ignorar lo sacrificado y oculto de la raíz la que hundida en la tierra elabora pacientemente el sustento que constituye el elegante tallo, la amigable fronda y el aroma de la flor, presagadora del fruto y de la simiente que reiniciará un nuevo ciclo vital.

Deseo que su contenido sirva para que todos los médicos piensen en tuberculosis como causa posible de enfermedad y la consideren en sus diagnósticos diferenciales. Para que la traten con calidad. Hoy se la ubica entre las enfermedades re emergentes, es decir entre las que pudiendo ser erradicadas siguen golpeando a los sectores más carenciados ante la indiferencia de la comunidad y la ineptitud de sus gobiernos.

Creemos que se debe saber más en el diagnóstico y el tratamiento y por ello ofrecemos el producto de nuestra dedicación cotidiana al tema que sintetiza lectura, práctica y compromiso. Sin estos tres ingredientes, el ejercicio de la medicina es una pesada rutina para el que lo ejerce y un peligro para el que lo recibe.

Por todo esto, quiero recordar con respeto y agradecimiento, a quienes me inspiraron en esta actividad con estas características, algunos ya ausentes: Abel Cetrángolo, Rubén Sampietro, Pedro Rubinstein, Vicente Alberti, Jorge Pilheu, Oscar Croxato, Jorge Loro Marchese, Luis Julio González Montaner y mi entrañable amigo Lorenzo Del Gesso.



Fundación
EL MERCURIO
DE LA SALUD
mercuriodelasalud.com.ar

LAJOUANE®

ANTONIO ENRIQUE SANCINETO
Y COLABORADORES

TUBERCULOSIS

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

**Fundación
EL MERCURIO
DE LA SALUD**



LAJOUANE®

1ª edición: octubre de 2009

Tuberculosis: diagnóstico y tratamiento / Antonio Enrique Sancineto ...
[et al.]; coordinado por
Antonio Enrique Sancineto - 1a. ed. - Buenos Aires: Lajouane, 2009. 320 p.;
24x16 cm. - (Medicina)

ISBN 978-987-1286-49-2

1. Tuberculosis. I. Sancineto, Antonio Enrique II. Sancineto, Antonio Enrique,
coord.
CDD 616.995

Fecha de catalogación: 14/10/2009

© LAJOUANE®

© Gráfica Sur Editora S.R.L.

México 1448 (C1097ABD) Ciudad de Buenos Aires

Tel. fax: (54-11) 4373-8793/8968

www.lajouane.com

E-mail: info@lajouane.com

Hecho el depósito que marca la ley 11.723

Libro de edición argentina

ÍNDICE DE AUTORES

- ALBERTI, Federico, 113
AMBROGGI, Marta, 34
AMBROSINO, Norma, 128, 251
BALLESTER, Daniela, 38
BARRERA, Lucía, 46
BILLONE, María, 255
BOCCIA, Carlos, 137
BRIAN, María Cristina, 182, 191, 273, 305
BRITZ, Amada, 177
CAMPO, Lucrecia, 133
CASUSO, Ana Lía, 239
CERQUEIRO, María Cristina, 169, 305
CORTI, Marcelo, 217, 286
CUFRÉ, Mónica, 313
DE SALVO, María Cristina, 137
DI LONARDO, Marta, 15, 20
DORO, Ana, 182
FALCONE, Rubén, 61
FELDMAN, Ana, 128, 251
FEOLA, Miguel, 239
FRIDMAN, Ernesto Abel, 182, 191
FRAGA, Marcela, 313
FULGENZI, Augusto, 110, 148, 149, 152
FRÍAS, Ana, 110, 148, 149, 152
GARCÍA, Ana, 152
GARCÍA, Liliana, 249
GATTI, Hugo, 271
GERMANI, Luis, 257
GIORCELLI, Laura, 260
GIUFFRÉ, Ana, 157
GONZÁLEZ, Claudio, 87
GONZÁLEZ, Roberto, 110
GUTIÉRREZ, Marisa, 24, 30
HATSERIAN, Miguel, 120
HERNÁNDEZ, Teresa, 61
HIRSCH, Roberto, 201
HOFFMAN, Marta, 30
IGLESIAS, Miguel, 128, 251
KANTOR, Isabel, 55
LADO, María Isabel, 319
LIMONGI, Leticia, 244
LITEWKA, Diego, 260
LENGE, Lorena, 249
LORETO, Estela G., 164
MAGISTOCCHI, Carlos, 149
MAIDANA, Guillermo, 255
METTA, Humberto, 217, 286
MIRETTI, Daniel, 257
MONTOTO, Mariana, 24
NENESIÁN, Ricardo, 263
NOVOA, V. B., 182
ORBÁN, Rosa, 260
PALMERO, Domingo, 279
PATALLO, Claudia, 38
PAWLUK, Víctor, 275
PAZ, Enrique, 257
PEDERNERA, Analía, 81
PELAYA, Elba M., 208, 293
PISERA, Zulma, 164
POGGI, Susana, 34
POLIAK, Jorge, 293
PONTINO, Mónica, 70
POROPAT, Alejandra, 143
PUTRUELE, Ana, 244
RALLI, Héctor, 201

ÍNDICE DE AUTORES

- RASITT, María Luisa, 305
RODRÍGUEZ, Mónica, 38
SÁENZ, César B., 95
SALOMONE, César, 266
SANCINETO, Antonio Enrique, 13,
273
SILVA, Mónica, 177
- SQUASSI, Isabel, 169
TANCO, Susana M., 313
TURGANTI, Ángel, 255
VEGA, Patricia, 182
WAINSTEIN, Celia, 217, 273, 286
ZABALA, Liliana, 148, 157

PRÓLOGO

La tuberculosis (TB), como enfermedad, acompaña al hombre desde hace varios miles de años. Desde las épocas del Imperio Egipcio, en algunas de cuyas momias se comprueban actualmente cicatrices de lesiones óseas curadas con las mismas características histológicas que se observan hoy con el empleo de las drogas antituberculosas, y a pesar de los avances científicos indiscutidos acumulados durante siglos no se comprueban muchos elementos que permitan avizorar a cierto tiempo la desaparición de la enfermedad.

En efecto, según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que en el año 2007 hubo 9.000.000 de casos nuevos en el mundo (139 x 100.000 habitantes); los países con mayor incidencia fueron India, China, Nigeria y Sud-Africa, y 4.100.000 se presentaron con baciloscopía del esputo positiva para el germen causante. De ese número total, 1.370.000 tuvieron asociación con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La mortalidad por TB fue en el año 2007 de 1.300.000 casos a nivel mundial, y de ellos, 456.000 casos tenían además asociado al SIDA. En Argentina, en el año 2007, hubo 10.683 casos nuevos de TB, una cifra que va disminuyendo lentamente a lo largo de los años y de los cuales el 84% fueron lesiones pulmonares; la baciloscopía del esputo fue positiva en el 60% de los casos. La mortalidad anual fue algo superior a los 800 casos en todo el país. En el año 2006 murieron en el país 1.400 casos por SIDA.

La TB debe figurar entre las enfermedades más importantes para reducir y suprimir a corto plazo, como insiste la Organización Mundial de la Salud (OMS) en forma permanente. Existen ya muchos países en el mundo que están aplicando la táctica del tratamiento supervisado (DOTS, de las siglas en inglés, de Tratamiento Directamente Observado, de Corta Duración) y en todo ellos, los resultados son favorables. En América Latina, Perú es un ejemplo en ese sentido. Este libro, dirigido por el Dr. Antonio Sancineto, puede ayudar mucho para esta política sanitaria. Se han agrupado en él especialistas de reconocida trayectoria en los diferentes capítulos del mismo que han actualizado los diferentes temas vinculados con la TB. La bibliografía es amplia y está

PRÓLOGO

actualizada. El médico joven posee así un arma fácil de manejar y ponerse rápidamente al día con el tema. El médico con más experiencia clínica también se actualizará con la TB y sus co-morbilidades de las últimas décadas, como son entre otros procesos, su asociación con el SIDA, tan importantes en Argentina desde hace ya tres décadas. La lectura de este libro puede ser de gran ayuda para reducir la incidencia anual de la TB en Argentina y llevarla a cifras que no signifiquen un peso importante en la morbi-mortalidad como sucede en la actualidad.

Se podría poner en consideración que tal vez falten en nuestro país normas de las autoridades sanitarias nacionales para aplicar al manejo de la TB, como el tratamiento supervisado en todo el país y reducir así la incidencia anual de los casos y el contagio a los contactos.

Pero esperemos que esta tendencia cambie pronto pues será de gran ayuda para que mejore el estado de salud de nuestra población toda.

PROFESOR CONSULTO JORGE A. PILHEU
Buenos Aires, octubre de 2009

ÍNDICE

PRÓLOGO.....	7
--------------	---

CAPÍTULO I

DEFINICIÓN - TRANSMISIÓN

I. Tuberculosis. Definición, transmisión, enfermedad, por Antonio Sancineto	13
---	----

CAPÍTULO II

MICROBIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS

I. Mycobacterium Tuberculosis, por Martha Di Lonardo	15
II. Micobacterias no tuberculosas, por Martha Di Lonardo.....	20
III. Baciloscopía, por Mariana Montoto y Marisa Gutiérrez.....	24
IV. Cultivo en Medios Sólidos, por Marta Hoffman y Marisa Gutiérrez	30
V. Método Radiométrico, por Marta Ambroggi y Susana Poggi.	34
VI. Microbiología de la Tuberculosis. Método Fluorométrico, por Daniela Ballester, Claudia Patallo y Mónica Rodríguez	38
VII. Nuevas Herramientas del Laboratorio para el Diagnóstico y Control de la Tuberculosis, por Lucía Barrera	46

CAPÍTULO III

EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS

I. Datos epidemiológicos mundiales, por Isabel Kantor	55
II. Notificación Nacional de Casos de Tuberculosis, por Rubén Falcone* y Teresa Hernández.....	61
III. Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en la ciudad de Buenos Aires, por Mónica Pontino	70

CAPÍTULO IV
ANATOMÍA PATOLÓGICA

- I. Anatomía patológica, por Analía Pedernera..... 81

CAPÍTULO V
PRUEBAS TUBERCULÍNICAS

- I. La prueba tuberculínica, por Claudio González 87

CAPÍTULO VI
LOCALIZACIONES DE LA TUBERCULOSIS

- I. Localización pulmonar, por César Sáenz 96
- II. Pericarditis tuberculosa, por Augusto Fulgenzi, Roberto González y Ana Frías 110
- III. Meningitis tuberculosa, por Federico Alberti 113
- IV. Tuberculosis osteoarticular, por Miguel Hatserian..... 120
- V. Tuberculosis laríngea, por Miguel Iglesias, Norma Ambrosino y Ana Feldman 128
- VI. Tuberculosis ganglionar, por Lucrecia Campo 133
- VII. Tuberculosis genitourinaria, por Carlos Boccia y María Cristina Di Salvo 137
- VIII. Tuberculosis cutánea, por Adriana Poropat 143
- IX. Peripleuritis tuberculosa, por Augusto Fulgenzi, Ana Frías y Liliana Zabala..... 148
- X. Peritonitis tuberculosa, por Augusto Fulgenzi, Ana Frías y Carlos Magistocchi 149
- XI. Tuberculosis pleural, por Ana Frías, Ana García y Augusto Fulgenzi..... 152

CAPÍTULO VII
TUBERCULOSIS PEDIÁTRICA

- I. Manifestaciones clínicas y radiológicas de la tuberculosis en los niños. Formas de presentación, por Ana Giuffré y Liliana Zabala..... 157
- II. Confirmación bacteriológica en niños, por Estela Loreto y Zulma Pisera..... 164

III. Tratamiento en tuberculosis infantil, por María Cristina Cerqueiro y Isabel Squassi	169
IV. Tuberculosis en la Adolescencia, por Amanda Britez y Mónica Silva.....	177
V. Tuberculosis perinatal congénita y neonatal, por María Cristina Brian, Ana María Doro, Ernesto Abel Fridman, V. B. Novoa y Patricia Vega	182
VI. Tuberculosis y embarazo, por María Cristina Brian y Ernesto Fridman.....	191
VII. Tuberculosis en el paciente pediátrico HIV/SIDA, por Roberto Hirsch y Héctor Ralli	201
VIII. Control de foco en pediatría, por Elba Pelaya.....	208

CAPÍTULO VIII

COMORBILIDAD MÁS FRECUENTE

I. Tuberculosis e infección por HIV, por Celia Wainstein, Humberto Metta y Marcelo Corti.....	217
---	-----

CAPÍTULO IX

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

I. Bases para el tratamiento de la tuberculosis, por Miguel Feola y Ana Lía Casuso	239
II. Rifampicina, por Ana Putruele y Leticia Limongi.....	244
III. Isoniacida, por Liliana García y Lorena Lenge	249
IV. Etambutol, por Miguel Iglesias, Ana Feldman y Norma Ambrosino.....	251
V. Pirazinamida, por Rossana Billone, Ángel Turganti y Guillermo Maidana.....	255
VI. Estreptomina, por Luis Germani, Enrique Paz y Daniel Miretti	257
VII. Fluoroquinolonas, por Rosa Orbán, Diego Litewka y Laura Giorcelli.....	260
VIII. Etionamida - Protionamida, por Ricardo Nenezian.....	263
IX. Cicloserina - Terizidona, por César Salomone	266
X. Ácido Paraaminosalicílico, por Hugo Gatti.....	271
XI. Kanamicina, por Antonio Sancineto, María Cristina Brian y Celia Wainstein	273
XII. Otras drogas antituberculosas, por Víctor Pauluk	275

XIII. Tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente, por Domingo Palmero	279
XIV. Tratamiento antituberculoso en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, por Marcelo Corti, Celia Wainstein y Humberto Metta	286

CAPÍTULO X

ESTUDIO DE CONTACTOS

I. Estudio de contactos, por Elba Pelaya y Jorge Poliak	293
---	-----

CAPÍTULO XI

QUIMIOPROFILAXIS

I. Quimioprofilaxis, por María Cristina Brian, María Cristina Cerqueiro y María Luisa Rasitt	305
--	-----

CAPÍTULO XII

VACUNACIÓN

I. Vacuna BCG, por Mónica Cufre, Marcela Fraga y Susana Tanco	313
---	-----

CAPÍTULO XIII

BIOSEGURIDAD

I. Medidas de Bioseguridad, por María Isabel Lado	319
---	-----

ÍNDICE DE AUTORES	327
-------------------------	-----

CAPÍTULO I

DEFINICIÓN - TRANSMISIÓN

I. TUBERCULOSIS. DEFINICIÓN, TRANSMISIÓN, ENFERMEDAD,

por ANTONIO SANCINETO*

1. Definición

Es una enfermedad infecciosa cuyo agente etiológico predominante es el *Mycobacterium tuberculosis variedad hominis* (ver capítulo sobre el bacilo de Koch).

Acompaña al hombre desde hace miles de años, es mayoritariamente urbana y de localización pulmonar, motivo por el cual el hacinamiento es el factor de riesgo más importante en su transmisión, y la disminución de la inmunidad individual el factor de riesgo principal en su progresión a enfermedad.

2. Transmisión

Dada la prevalente localización pulmonar, el sano se contagia del enfermo a través de su vía aérea. Al respirar, hablar o toser, el bacilífero elimina inóculos que pueden permanecer en el aire durante horas. Estos inóculos de menos de tres micrones de diámetro son fácilmente transportados en el flujo aéreo corriente hasta los alvéolos donde son captados por los macrófagos alveolares, que los fagocitan y destruyen. Sin embargo, algunos pasan esa barrera e ingresan en la circulación y son procesados y bloqueados en los ganglios linfáticos, ocasionando activación de

* Coordinador de la Red para la Atención de la Tuberculosis del Gobierno de la ciudad de Buenos Aires.

mecanismos de inmunidad celular que se traducen en el llamado viraje tuberculínico (positivización de la intradermorreacción de Mantoux). El hombre está *infectado*. En los dos primeros años posteriores a la infección el riesgo de pasar de infección a enfermedad es alto, disminuyendo en el tiempo, pero si la inmunidad del individuo desciende mucho, la enfermedad aparece.

Se considera que el riesgo de infección aumenta con la exposición a un alto número de inóculos y durante largos períodos, situación que se da en los hogares con hacinamiento y mala ventilación.

Por convención, se dice que el riesgo es alto cuando el contacto con el bacilífero es de seis o más horas diarias durante un lapso de tres meses o más. Para contactos diarios de menor extensión se habla de mediano riesgo y de bajo riesgo ante contactos ocasionales.

La aparición de la enfermedad es probable en los infectados que disminuyan su inmunidad. La causa más frecuente de esta situación clínica es la desnutrición que acompaña a la pobreza. La diabetes mellitus, el VIH-SIDA y los tratamientos prolongados con drogas inmunosupresoras son las más frecuentes entre las comorbilidades asociadas con la tuberculosis.

Para una población dada, se convencionó que la aparición de 50 casos anuales de bacilíferos marca un riesgo del 1% de transmisión de la enfermedad y que mediante el cálculo de proporciones ese 1% se incrementa o disminuye. Este criterio se aplica también según la cantidad de ingresos con tuberculosis bacilífera de un establecimiento de atención médica y aún de sectores del mismo, motivo por el cual es útil su consideración a la hora de definir el control de contactos y las medidas de bioseguridad que se tratarán en los capítulos correspondientes.

CAPÍTULO II

MICROBIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS

I. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

por MARTHA DI LONARDO*

1. *Introducción*

El 24 de marzo de 1882 R. Koch expone en la Sociedad de Fisiología de Berlín¹, el resultado de sus investigaciones de 8 meses de intenso trabajo: el descubrimiento del agente causal de la tuberculosis (TB), luego denominado Bacilo de Koch. Utilizando el azul de metileno comprueba la presencia de una formación bacteriana en los tejidos obtenidos de lesiones TB de pacientes fallecidos por la enfermedad, y describe la morfología del bacilo y su distribución en los tejidos, luego aísla el germen cultivándolo en suero sanguíneo solidificado, para obtener cultivos puros. El tercer paso es inocular esos bacilos en animales de experimentación (cobayos, conejos, ratones) demostrando nuevamente la presencia de los bacilos en los tejidos del animal, por cultivo en medio sólido. Estos procedimientos prueban de modo indiscutible que el bacilo hallado por Koch es el agente causal de la TB, se conocen como los “postulados de Koch”.

Ya en 1865, el 5 de diciembre, J. A. Villemin había presentado en la Academia de Medicina de París la comunicación sobre “Causa y Naturaleza de la Tuberculosis”, demostrando la transmisibilidad de la enfermedad a los animales, sosteniendo entonces que la TB es una enfermedad virulenta, inoculable, efecto de un agente causal que se encuentra en los tejidos lesionados.

* Médica Bacterióloga. Ex Jefe Laboratorio de bacteriología de la tuberculosis, Hospital Muñiz.

Nadie había puesto en evidencia el agente causal del azote más mortífero, llamado “peste blanca” hasta que R. Koch, con una modestia admirable, expuso la historia de su descubrimiento. Además, ya antes había descubierto el significado de las esporas en el ántrax en 1877 y también, en 1883 identificó al bacilo del cólera asiático en cadáveres y en el agua de cisternas, cercanas a viviendas de enfermos.

Koch anuncia el hallazgo de un remedio para la TB: la tuberculina, hecho no confirmado en los ensayos terapéuticos, aunque su importancia posterior radica en reconocer las personas infectadas por el bacilo de la TB.

También Koch en 1891 hizo una observación sobre los cobayos tuberculosos, sometidos a una segunda inoculación de bacilos vivos o muertos, que no reaccionaban como los cobayos no infectados o sanos. Esta manera distinta de reaccionar es lo que se conoce como “fenómeno de Koch”, punto de partida de investigaciones en el campo de la inmunidad en TB. Aportó además contribuciones a la técnica bacteriológica (microscopía de inmersión, métodos de tinción, microfotografía). Así mismo, estudiando los métodos de esterilización, comprobó que el vapor de agua (autoclave) es más eficaz que el calor seco. Por su labor destacada recibió el premio Nobel en 1905. Fallece el 27 de marzo de 1910 en Baden-Baden.

2. Características de las micobacterias²

Están ubicadas taxonómicamente en la familia *Mycobacteriaceae*, género *Mycobacterium*. Son bacilos de 2 a 5 micrones de largo por 0.1 a 0.3 micrones de ancho, de extremos redondeados, al estado fresco inmóviles, no esporulados, no capsulados, no flagelados, no producen toxinas, aerobios, de virulencia variable, pueden persistir en estado latente por largos períodos, en el interior de las células, de crecimiento activo. El *M. tuberculosis* es un parásito estricto, por lo cual la transmisión es de persona a persona. Muy sensible al calor, destruido en el autoclave en 30 min a 120°C y por calor seco a 175°C en 30 min. A más de 4°C no se afecta su viabilidad durante varios días, a -35°C y hasta -76°C no hay disminución de su viabilidad durante varios meses. En la oscuridad puede sobrevivir varios meses; resistente a la desecación. Liofilizarlo es el mejor procedimiento para su conservación. Pierde rápidamente su vitalidad por acción de la luz solar y por los rayos ultravioletas.

Tinción. Coloreado con fucsina caliente retiene el colorante y es capaz de resistir la decoloración con alcohol ácido, propiedad fundamental de las micobacterias: la ácido-alcohol resistencia, descubierta por Ehrlich en 1882, es puesta en evidencia por la coloración de Ziehl

(1882) - Neelsen (1883). Esta coloración es específica del género *Mycobacterium*, y depende de la integridad de la estructura celular; la mayoría cultiva *in vitro* 15 a 30 días en medios sólidos a 37°C. Una excepción es el *M. leprae*³. Tiene la pared celular más compleja, una verdadera coraza lipídica, de ella depende –entre otras propiedades– la ácido-alcohol resistencia⁴.

Las micobacterias son procariotas, el núcleo celular consiste en filamentos de ADN. La pared es una estructura covalente, compuesta por dos polímeros unidos entre sí: un micolato de arabinogalactano y un peptidoglicano. Sobre esta estructura se articulan proteínas y lipoproteínas complejas: entre el 20 y el 40% del peso seco de las micobacterias está constituido por lípidos provenientes de su pared. Poseen un sistema enzimático específico para la síntesis y degradación de estos compuestos. Entre ellos, los ácidos micólicos (ácidos grasos ramificados, hidroxilados, muy importantes taxonómicamente, ya que sólo han sido aislados de las micobacterias y de cepas de los géneros *Nocardia* y *Corynebacterium*).

El factor “cuerda” (6-6'-dimicolato de trehalosa), responsable de la distribución en forma de cordones, que adquiere el *M. tuberculosis* en medio líquido, se relaciona con la virulencia de la cepa, aunque no de modo absoluto. Los glúcidos, en forma de polisacáridos, juegan un rol muy importante en la formación de anticuerpos.

El bacilo tiene numerosos componentes antigénicos, capaces de despertar gran variedad de respuestas inmunológicas en el huésped. El grupo de las micobacterias comprende organismos patógenos (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. leprae*) y las micobacterias antes denominadas anónimas, atípicas o no clasificadas, a las que actualmente se las conoce como “no tuberculosas” o ambientales.

Genoma del M. tuberculosis H37Rv. La secuencia completa⁵, publicada por S. Cole, del Instituto Pasteur de Paris, y un grupo de más de 40 colaboradores, en 1998, describe que este genoma contiene 4.411.529 pares de bases y 3424 proteínas. Este descubrimiento contribuyó enormemente al conocimiento de la patogénesis bacteriana e impulsó el desarrollo de métodos diagnósticos. Algunos de los productos tempranos de la investigación del genoma y su aplicación clínica es la demostración del mecanismo de la resistencia a las drogas, con las bases moleculares de la droga-resistencia del *M. tuberculosis*.

En esencia todo lo que se necesita conocer acerca del bacilo está escrito en su genoma. Ofrece una gran promesa para la concepción racional de nuevas drogas anti-tuberculosas. Abre también el camino para nuevas estrategias en el desarrollo de vacunas que puedan lograr la protección total contra la enfermedad tuberculosa.

Mycobacterium bovis. En 1901⁶ R. Koch, en el Congreso Británico de Tuberculosis, decía: "El hombre es inmune a la infección por el bacilo bovino, o es tan poco susceptible, que no es necesario tomar medidas especiales para contrarrestar el riesgo de infección". Ya había sido descubierto el *M. bovis* por Theobald Smith en 1896. En 1901⁷, la Comisión creada para estudiar el posible poder patógeno del *M. bovis* para el hombre, lo confirmó. En la Argentina ya en 1904⁸ Lignieres describió los primeros casos de TB bovina en humanos, aislandolo de lesiones intestinales de niños muertos por TB, con el antecedente de la ingesta de leche cruda proveniente de ganado enfermo de TB. Otros casos similares fueron descritos por Elizalde en 1912, y Raimondi en 1940. Izzo y col.⁹ describieron en 1940 un caso de primoinfección tuberculosa pulmonar del adulto, causada por el bacilo bovino. Posteriormente Arena y Cetrángolo¹⁰, observaron en 85 cepas aisladas de trabajadores rurales y tamberos, que 7 eran *M. bovis* obtenidas de secreciones pulmonares, y en 86 casos de tuberculosis extrapulmonar 5 eran *M. bovis*. Cuatro de estos casos presentaban TB ósea y uno de piel. Cetrángolo y col.¹¹, sobre 1800 cepas aisladas de humanos durante 3 años, hallaron que 27 eran *M. bovis* (1.5%). En 17 casos se pudo confirmar contacto reciente o alejado con animales por tareas rurales o en frigoríficos. En otros 10 no se halló ese antecedente. Otro estudio más reciente, realizado por Barrera y Kantor¹², determinó frecuencias variables para distintas provincias del país, con predominancia en áreas ganaderas y rurales.

Lo positivo a destacar en esta enfermedad en niños es su disminución, por la pasteurización de la leche y sus derivados. Sigue existiendo un grupo de riesgo, trabajadores de mataderos y frigoríficos, en los que se puede producir la transmisión por vía aerógena, por el ganado que ingresa a los establecimientos, o durante el tratamiento e inspección *post-mortem*.

El BCG, bacilo bovino atenuado, posee cierta virulencia residual, que puede ser causa de adenopatías y abscesos, observados después de la vacunación.

La vacuna BCG, fue preparada por Calmette y Guerin, incorporando al medio de cultivo la bilis bovina con glicerina al 5%. El cultivo utilizado en los experimentos procedía de una cepa aislada por Nocard de la leche de una vaca con mastitis tuberculosa. Este cultivo, aun conservando las propiedades antigénicas correspondientes al bacilo bovino, llegó a la atenuación ideal de la virulencia, para poder ser empleado como vacuna. Calmette y Guerin habían comprobado la virulencia original, antes de la incorporación de bilis de bovino, mediante la inoculación endovenosa de 3 mg, que producía la muerte de un ternero de 6 meses, en 4 a 6 semanas, por TB generalizada. Este estudio corresponde al

“nuevo medio nutritivo, aspectos del cultivo, virulencia e identificación de cepas”, presentado por los autores en la Academia de Ciencias de París, en 1909. La cepa de Nocard, después de 30 pasajes en papa biliada glicerizada, realizados con 15 días de intervalo, ya había perdido la virulencia para el ternero, y en 1912 no era patógena para el coayo, pero sí para equinos y conejos. En 1919 los cultivos del bacilo de Calmette y Guerin no producían TB progresiva en ninguna de las especies en las que se experimentaba, incluso en primates no humanos. En 1921, cuando se utilizó por primera vez la vacuna BCG en niños, contaba con 230 pasajes en papa biliada, durante 13 años.

En 1925¹³, el Dr. Andrés R. Arena introdujo la cepa BCG en nuestro país, siguiendo la recomendación de los Dres. Calmette y Guerin, sus maestros en el Instituto Pasteur, de que fuera usada para obtener vacuna BCG gratuita, o con fines experimentales. Comenzó a elaborar la vacuna en La Plata, y luego en el Instituto Malbrán de Buenos Aires. Este hombre que sentó las bases de la escuela de bacteriología de la TB, fue cesanteado, declarado prescindible, por las autoridades de turno. Había sido contratado por la Universidad de Córdoba por el Prof. Gumersindo Sayago. Durante esos años creó dos laboratorios de bacteriología de la TB, el de Córdoba y el de la Cátedra de Tisiología de la Universidad de Buenos Aires, de la que era titular el Prof. Raul F. Vaccarezza. Luego pasó a Chile como consultor de la OMS, y organizó el Laboratorio de BCG del Instituto Bacteriológico de Santiago. Lo mismo hizo en Lima, Guayaquil y México (Fuente: Conferencia de Dra. Gladis Amadio, en el homenaje a Calmette y Guerin, Sociedad de Tisiología y Neumonología, Córdoba, 29 de octubre de 1971).

BIBLIOGRAFÍA

1. VACCAREZZA, R. F., en Roberto Koch, *La etiología de la tuberculosis y otros trabajos. Introducción y Notas*, Col. Los Fundamentales, EUDEBA, Buenos Aires, 1965.
2. CANETTI, G., GROSSET, J., *Téchniques et indications des examens bactériologiques en tuberculose*, Ed. de la Tourelle, París, 1969.
3. KANTOR, I. N., *Bacteriología de la Tuberculosis*, CEPANZO, OPS/OMS, Buenos Aires, 1979.
4. FARGA, V., *Tuberculosis*, 2ª ed. 1992, ps. 17-18.
5. COLE, S. T., BROSCHE, R., PARKHILL, J., et al., *Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence*, *Nature* 1998; 393(6685):537-44.
6. KANTOR, I. N., *La tuberculosis bovina en el hombre*, *Rev Arg de Tuberc. Enf. Pulm. y Sal. Publ.* 1982, XIII (3): 11-16.
7. FRANCIS, J., *The work of the British Commission on Tuberculosis, 1901-1911*, *Tubercle* 1959;40(2):124-32.
8. LIGNIERES, J., *La tuberculosis humana y la de los animales domésticos son debidas a una misma especie microbiana*, Segundo Congreso Médico Latino Americano, Buenos Aires, 1904, Vol. 8, p. 104.

9. IZZO, R. - BONFIGLIOLI, H. - LAPLACE, J. M., *Primoinfección tuberculosa pulmonar del adulto causada por M. tuberculosis, var. bovis*, *Rev. Méd. C. afines* 1940; 4: 189.
10. ARENA, A. R. - CETRÁNGOLO, A., *La tuberculosis humana de origen bovino en la Argentina*, *Anales Cát Patol Clin Tuberc*, 1946; VIII (1): 36-41.
11. CETRÁNGOLO, A., MARCHESISNI, L., ISOLA, N., KANTOR, I. N., DI LONARDO, M., *El Mycobacterium bovis como causa de tuberculosis humana*, *Actas del 13 Congreso Argentino de Tisiología y Neumonología*, 1971, tomo II, ps. 845- 846.
12. BARRERA, L., KANTOR, I. N., *Non tuberculous mycobacteria and Mycobacterium bovis as a cause of human disease in Argentina*, *Trop and Geogr Med* 1987; 39:222-6.
13. ARENA, A. R., *Conferencia pronunciada en la Academia de Agronomía y Veterinaria en homenaje a los creadores de la vacuna antituberculosa BCG*, *Dres. Calmette y Guerin*, Sesión del 21 de octubre de 1959, *Anales de la Academia*, Buenos Aires, ps. 7-21.

II. MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

por MARTHA DI LONARDO

Estas micobacterias antes denominadas atípicas, anónimas o no clasificadas, actualmente se las denomina, no tuberculosas (MNT), micobacterias ambientales o micobacterias oportunistas. Han adquirido importancia a partir de los trabajos de Buhler y Pollak¹ quienes en 1953, describieron casos de enfermedad pulmonar clínica y radiológicamente semejantes a la tuberculosis. La simple baciloscopía no permite diferenciar *M. tuberculosis*, *M. bovis* o *M. leprae* por ser todas ácido alcohol resistentes, por ello hay que recurrir a pruebas enzimáticas- bioquímicas² o en la actualidad a pruebas más rápidas que permitan identificar a partir de un cultivo segmentos específicos de micobacterias, mediante la hibridación con sondas (Gen Probe), se necesita equipamiento y compra de reactivos importados, a veces sin continuidad en la provisión.

No se ha podido demostrar el contagio interhumano y es al microbiólogo a quien le corresponde la distinción entre tuberculosis y "micobacteriosis" término propuesto por Penso, para designar a la enfermedad producida por estas MNT. Se sabe que estas micobacterias están ampliamente difundidas en la naturaleza: suelo, polvo, órganos de animales, en los peces, agua, etc.

Los progresos de los últimos años permiten ubicar taxonómicamente estas especies micobacterianas que enferman al hombre y que pueden tener localización broncopulmonar, ganglionar, dérmica, etc. ...

En 1959 RUNYON³ propuso distinguir cuatro grupos de MNT, según su velocidad de desarrollo y su capacidad de pigmentarse espontáneamente o por acción de la luz.

Grupo I: fotocromógenos: el más representativo *M. kansasii*, produce lesiones pulmonares y *M. marinum*⁴, parásito de los peces, puede producir lesiones cutáneas en trabajadores de acuarios, nadadores.

Grupo II: escotocromógenos, micobacterias pigmentadas, producen lesiones ganglionares en niños.

Grupo III: no cromógeno, complejo MAC: *M. avium intracellulare*, produce afecciones pulmonares en el hombre.

Grupo IV: no pigmentadas, de crecimiento rápido, desarrolla en 3 a 4 días, puede producir patología pulmonar. *M. fortuitum* y *M. chelonae*: abscesos.

Estas MNT son resistentes a la mayoría de las drogas antituberculosas, algunas sensibles a Rifampicina y Etambutol, todas resistentes al ácido para-amino-salicílico (PAS).

En 1974 RUNYON⁵ publicó un trabajo sobre las 10 especies o complejo especies más comunes en patología humana: 1) *M. leprae*, 2) *M. ulcerans*, 3) Complejo *M. tuberculosis*, 4) *M. kansasii*, 5) *M. marinum*, 6) *M. simiae*, 7) *M. szulgai*, 8) Complejo *M. avium - M. scrofulaceum*, 9) *M. xenopi*, 10) Complejo *M. fortuitum*.

A esta lista de MNT patógena habría que agregar *M. malmoense* (1977) y *M. haemophilum* (1978)

En 1979 Wolinsky⁶ reúne estos patógenos humanos: grupo I, complejo *M. tuberculosis*; grupo II, *M. leprae*; grupo III, patógenos potenciales de crecimiento lento: 1) *M. avium* Complejo o MAC (*M. avium intracellulare*), 2) *M. scrofulaceum* (1 y 2 denominados MAI), 3) *M. kansasii*, 4) *M. ulcerans*, 5) *M. marinum*, 6) *M. xenopi*, 7) *M. szulgai*, 8) *M. simiae*; y grupo IV, patógenos potenciales de crecimiento rápido: 1) *M. fortuitum* y 2) *M. chelonae*.

Todas estas MNT producen enfermedades pulmonares crónicas semejando tuberculosis, *M. avium* y *M. kansasii* representan los patógenos más comunes en esa localización, la verdadera causa de la enfermedad es descubierta por el microbiólogo. No hay historia familiar de fuente de tuberculosis y las condiciones predisponentes más comunes son: neumoconosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inmunosupresoras, especialmente el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (HIV+).

El diagnóstico de micobacteriosis se basa en los siguientes criterios:

- 1) Obtención de 2 ó más cultivos positivos del mismo germen.
- 2) Un solo cultivo positivo es diagnóstico si es obtenido de muestras de tejidos, biopsias o materiales de exéresis.
- 3) Desarrollo de más de 7 a 15 colonias.
- 4) Enfermedad comprobada.
- 5) Elevada resistencia a las drogas antituberculosas en pacientes no tratados con anterioridad, especialmente al PAS, coincidente con mala respuesta al tratamiento antituberculoso.
- 6) Antecedentes de silicosis, enfermedades inmunosupresoras, HIV+.

7) Muy raramente se presenta asociación con *M. tuberculosis* y una M.NT en ese caso se considerará al primero como responsable de la enfermedad.

8) No está demostrado el contagio interhumano, tiene su origen en el medio ambiente.

Los estudios alérgicos e inmunológicos muestran que en ciertos países existe una elevada proporción de individuos infectados por estas MNT.

El aumento de la incidencia de micobacteriosis en algunos países del mundo coincidía con la disminución de la tuberculosis, pero desde la aparición del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (HIV+) se observa un incremento de las cifras de tuberculosis, y en estos pacientes aumento de las micobacteriosis, con formas diseminadas de la enfermedad, de acuerdo al grado de inmunodeficiencia y sobre todo en aquellos que no reciben tratamiento antiretroviral.

La incidencia de micobacteriosis en la Argentina oscila alrededor del 0,5 al 1% del total de enfermedades causadas por MNT, en los pacientes HIV+, ascienden al 10 - 15%.

Los primeros trabajos sobre pacientes asistidos en la Cátedra de Tisioneumonología fueron de Cetrángolo y Reggiardo⁷⁻⁸, aislaron una cepa de rápido desarrollo grupo IV y otra de desarrollo lento no cromógena tipo Battey y 8 cepas saprofitas cromógenas y el resto *M. tuberculosis*.

Los mismos autores preparan tuberculinas a partir de cepas pertenecientes a los 4 grupos de Runyon de MNT, y describen la standardización de las técnicas y las reacciones obtenidas en el cobayo.

Cetrángolo y col.⁹ estudiaron en 213 pacientes con tuberculosis, la reactividad tuberculínica utilizando tuberculina standard y la de tipo Battey en dos diluciones 1/10.000 y 1/1000 siendo la positividad de 36,1 y 60,9% con la standard, con la tipo Battey 3,7 y 7,5% respectivamente. En otro ensayo demostraron las reacciones cruzadas entre las distintas tuberculinas, siendo siempre la standard la de mayor positividad, 76,7%, el grupo I 30,3%, el grupo II 3,4% y el grupo IV 1,4%. Los autores consideran que "la sensibilidad frente a las distintas tuberculinas y sus relaciones con la standard son bastante complejas y en forma limitada podemos aceptar que esas reacciones son debidas a infecciones provocadas por dichas *Mycobacterias* no clasificadas". En 1969 Cetrángolo y Kantor¹⁰ demuestran que la prevalencia de casos de micobacteriosis, en comparación con la de tuberculosis es del 0,20%.

En 1983¹¹ un estudio sobre 4894 pacientes estudiados en el laboratorio Cetrángolo de la Cátedra de Tisioneumonología y del hospital Muñiz, el 99,02% fue *M. tuberculosis*, 0,61% *M. bovis* y 0,37% MNT (la mayoría complejo MAC y *M. kansasii*, un solo caso de *M. marinum*).

En 1987, Barrera y Kantor (12) analizan los casos de tuberculosis y micobacteriosis en la Argentina, casos de tuberculosis 99,17%, tuberculosis de origen bovino 0,47% y MNT 0,35%.

Di Lonardo y col. (13) publican los casos de tuberculosis y micobacteriosis en pacientes HIV+, entre 1985 y 1991 estudian 1259 pacientes con tuberculosis/HIV+ se detectaron 92,9% M. tuberculosis, 0,8% M. bovis, 6,2% MNT, siendo MAC 5,8% y M. kansasii 0,4% con formas diseminadas de tuberculosis y micobacteriosis, pues aún no se había iniciado el tratamiento antiretroviral.

Recientemente Gutiérrez y col. (14) analizan casos de micobacteriosis en pacientes HIV negativos en el período 2003 - 2004, asistidos en el Hospital E. Tornú. En 4152 pacientes se observaron 713 aislamientos, siendo M. tuberculosis (94,9%) y 36 (5,1%) micobacterias ambientales. Se analizan 10 casos de enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales en pacientes HIV-, la mayoría correspondieron a MAC (80%), 1 M. kansasii y 1 M. szulgai.

Se mantiene el concepto de acuerdo a las investigaciones realizadas por los distintos autores que las micobacteriosis no representan un problema de salud pública en individuos inmunocompetentes, pero sí desde el punto de vista individual por los antecedentes de enfermedades broncopulmonares previas, silicosis y la resistencia de las MNT a las drogas antituberculosas. En los pacientes HIV+ revisten mayor gravedad si no reciben tratamiento antiretroviral por las formas diseminadas de las micobacteriosis sobretudo por complejo MAC.

BIBLIOGRAFÍA

1. BUHLER, V. B. = POLLAK, *Human infection with atypical acid - fast organisms. Report of two cases with pathologic findings*, Am. J. Clin. Pathol, 1953, 23: 363.
2. KANTOR, I. N. de, *Tuberculosis. Notas técnicas 26/27/28/29*, OPS/ OMS Martínez 1986.
3. RUNYON, E. H., *Anonymous mycobacteria in pulmonary disease*, Med. Clin. Nort. Am. 1959, 43:273.
4. DI LONARDO, M. - FULLADOSA DE CANAL, G. - ISOLA N. C. - AMBROGGI, M. - POGGI, S. - RYBKO, A., *Consideraciones bacteriológicas de micobacteriosis cutánea producida por M. marinum. Respiración*, 1986,1-(3) 106-109.
5. RUNYON, E. H., *Ten mycobacterial pathogens Tubercle*, 1974, 55: 235.
6. WOLINSKY, E., *Non tuberculous mycobacteria and associated diseases*, Am. Rev. of Resp; Dis: 1979, 119:107-159.
7. CETRÁNGOLO, A. - REGGIARDO, Z., *Investigación de micobacterias "no clasificadas"*, Medicina 1963, N°6, 23: 297-300.
8. REGGIARDO, Z. - CETRÁNGOLO, A., *Preparación de tuberculinas de micobacterias no clasificadas. Estudio de las reacciones de hipersensibilidad en el cobayo*. Medicina, 1963. N° 6 23: 301-305.
9. CETRÁNGOLO, A. - MELLOGNO, M. A. - RAMOS DE DUBRA, D. M., *Sensibilidad de pacientes tuberculosos frente a la tuberculina de Koch y de micobacterias no clasificadas*, Am. Cat. Pat y Clín. Tuberc. 1963, 22: 67-80.

10. CETRÁNGOLO, A. - KANTOR, I. N. de, *Aislamiento de micobacterias atípicas*, Medicina (Buenos Aires) 1969, 29: 186-189.
11. DI LONARDO, M. - ISOLA, N. C. - AMBROGGI, M. - FULLADOSA, G. - KANTOR I. N. de, *Enfermedad producida por micobacterias no tuberculosas en Buenos Aires, Argentina*, Bol. Ofic. Sanit. Panam. 1983, 295: 134-141.
12. BARRERA, L., KANTOR, I. N. de, *Nontuberculous mycobacteria and Mycobacterium bovis as a cause of human disease in Argentina*, Trop. Geog. Med. 1987, 39: 222-227.
13. DI LONARDO, M. - ISOLA, N. C. - AMBROGGI, M. - RYBKO, A. - POGGI, S., *Mycobacteria in HIV infected patients in Buenos Aires*, Tubercle Lung. Dis. 1995, 76: 185 -189.
14. GUTIÉRREZ, M. E. - VILLAR, H. E. - MONTOTO, M. - VICENTE, A. - LONGO, L. - HOFFMAN, M., *Micobacteriosis pulmonar en pacientes HIV negativos en la ciudad de Buenos Aires, Años 2003-2004*, Medicina (Buenos Aires) 2006; 66: 139-146.

III. BACILOSCOPIA

por **MARIANA MONTOTO*** y **MARISA GUTIÉRREZ****

1. Introducción

La baciloscopía es una técnica fundamental en la investigación bacteriológica de la Tuberculosis (TB), tanto para el diagnóstico, como para el control del tratamiento.

Se basa en la capacidad de las micobacterias de incorporar ciertos colorantes y retenerlos frente a la acción de ácidos y alcohol: propiedad conocida como ácido-alcohol-resistencia. Para que la baciloscopía sea positiva es preciso que la muestra tenga como mínimo, entre 5000 y 10.000 bacilos por mililitro, siendo ésta la cantidad de bacilos que se encuentra en los pacientes con TB pulmonar, con enfermedad avanzada y con lesiones cavitadas, en quienes existe una buena correlación entre el extendido positivo y el cultivo positivo.

2. Ventajas y aplicaciones

- Método rápido de alta precisión diagnóstica, por lo que debe evitarse toda demora al examinar microscópicamente la muestra e informar el resultado.
- Diagnostica cerca del 80% de los casos de TB pulmonar que tienen confirmación bacteriológica.
- Identifica el caso altamente infeccioso, lo que permite desencadenar acciones epidemiológicas.

* Bacterióloga Hospital Tornú.

** Médica bacterióloga Hospital Tornú.

- Permite instaurar el tratamiento adecuado para iniciar la cura y lograr que el paciente permanezca infeccioso el menor tiempo posible.
- Permite aislar al paciente, si excepcionalmente requiere internación, hasta que la baciloscopia se negativice.
- Exige control de convivientes y contactos.
- Controla evolución del paciente en tratamiento.

Por lo tanto, la baciloscopia es la técnica de elección para el diagnóstico rápido y el control del tratamiento de la TB pulmonar en el adulto. Es simple, económica y eficiente para detectar los casos infecciosos. Es una herramienta fundamental que no debe faltar en ningún laboratorio.

3. Fundamento

La pared celular de las micobacterias, debido a su alto contenido en lípidos, particularmente ácidos micólicos, tiene la singular capacidad de ligarse al colorante (fucsina fenicada o auramina) y retenerlo aún frente la acción de decolorantes como la mezcla de ácido y alcohol.

Esta propiedad que se conoce como ácido-alcohol-resistencia, no es específica del bacilo de la tuberculosis, sino que la tienen todos los bacilos del género *Mycobacterium*, aún las micobacterias ambientales y otros pocos microorganismos.

De todas formas, en los países con alta prevalencia de TB, una baciloscopia positiva en una muestra respiratoria, tiene un alto valor predictivo para el diagnóstico.

Existen dos tipos de coloraciones para detectar la presencia de BAAR:

- A) Coloración de Ziehl-Neelsen (ZN): coloración con una mezcla de fucsina y fenol.
- B) Coloración de Truant, Auramina O-Rodamina B: coloración con fluorocromos.

La coloración de ZN es la técnica recomendada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), porque asegura resultados reproducibles con un entrenamiento sencillo y es más económica.

La coloración con fluorocromos es aconsejable cuando el número de muestras diarias es superior a 50, siempre y cuando se cuente con un microscopio de fluorescencia en buen estado y personal muy entrenado para realizar la observación microscópica.

A) *Coloración de Ziehl-Neelsen*

Los bacilos ácido-alcohol-resistentes tienen entre 1 y 10 μm de largo. Se observan como bastoncitos delgados, ligeramente curvos, rojo fucsia, destacándose claramente contra el fondo azul. En muestras de esputo pueden encontrarse aislados, apareados o agrupados.

Como se dijo anteriormente la propiedad de ácido-alcohol-resistencia se debe a la cápsula gruesa, cérica, que rodea a las micobacterias. Para que la fucsina penetre a través de esta capa cérica, la cápsula debe ser "ablandada". Esto se logra por medio del calor.

El colorante que penetra a través de la cápsula ablandada por el calor se une a la pared celular, luego, cuando las células bacterianas se enfrían, las ceras se endurecen nuevamente y protegen al colorante unido de la acción decolorante del alcohol-ácido.

Lectura de los extendidos

- Se realiza con microscopio óptico utilizando objetivo de inmersión 100x.
- Los extendidos deben observarse un mínimo de 10 a 15 minutos para descartarlos como negativos.
- Se debe informar una situación aproximada del número de BAAR detectados siguiendo la escala adoptada internacionalmente para informar los resultados (ver tabla I).

B) *Coloración de Auramina-Rodamina*

Los bacilos ácido-alcohol-resistentes se ven como bastoncitos amarillo brillante, contra un fondo oscuro, lo que permite que el extendido pueda ser observado a bajo aumento sin perder sensibilidad.

En contraste con la coloración de ZN, los frotis teñidos con Auramina, pueden observarse con objetivos de menor aumento 40x o 25x, lo que aumenta el campo de visión y reduce el tiempo de observación.

Los extendidos pueden ser recoloreados por ZN para confirmar un positivo, así como también para descartar la presencia de fluorescencia inespecífica que pudieran generar resultados falsos positivos. La situación inversa no es aceptable.

Lectura de los extendidos

- Se realiza con microscopio de fluorescencia utilizando objetivo de 25x.
- Los extendidos deben observarse no menos de 3 minutos cada uno.
- Se debe informar una estimación aproximada del número de BAAR detectados y en este caso se pueden seguir las recomendaciones de la American Lung Association (ver tabla II).

Resultado del examen microscópico	Informe
No se observan BAAR en 100 campos observados	No se obs. BAAR
Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos	Nro. exacto de bacilos en 100 campos
Se observan entre 10 a 99 BAAR en 100 campos	Positivo (+)
Se observan de 1 a 10 BAAR por campo en 50 campos observados	Positivo (++)
Se observan más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados	Positivo (+++)

Tabla I: *Informe de resultados coloración*

Resultado del examen microscópico	Informe del CDC
No se observan BAAR en 300 campos observados	No se obs. BAAR
Se observan de 1 a 2 BAAR en 300 campos	Nro. exacto de bacilos en 100 campos
Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos	Positivo (+)
Se observan de 1 a 9 BAAR en 10 campos	Positivo (++)
Se observan entre 10 a 90 BAAR por campo	Positivo (+++)
Se observan más de 90 BAAR por campo	Positivo (++++)

Tabla II: *Informe de resultados coloración de auramina-rodamina*

4. Consideraciones generales

a) Preparación del extendido

- Preparar el extendido seleccionando la partícula más densa o purulenta de la muestra de esputo
- Verificar que el extendido tenga un grosor homogéneo y adecuado ya que:

- si es demasiado fino, es posible producir un resultado falso negativo.
- si es muy grueso, el material puede desprenderse durante la coloración o puede resultar difícil la visualización de bacilos debajo de la gruesa capa de mucus.

b) Lectura de las láminas

- Es importante seguir una pauta uniforme de observación, de izquierda a derecha del extendido al menos en 100 campos microscópicos útiles.
- Dado que la disposición de los bacilos no es homogénea, si se observan de 1 a 4 BAAR en 100 campos, se debe:
 - Extender la observación a 200 campos.
 - Si el resultado no se modifica, hacer un nuevo extendido.
 - Si el resultado se repite, informar como negativo y pedir nueva muestra.
 - Los laboratorios (Centros de Referencia) que tienen garantía de calidad de las baciloscopías, pueden, en estos casos, informar el número de bacilos observados, ya que la posibilidad de error está reducida a su mínima expresión.

5. Especificidad de la baciloscopía

Tanto la coloración de ZN como la coloración con fluorocromos presentan una elevada especificidad, aproximadamente del 96 al 99%.

Por ello, en países con alta y mediana prevalencia, más del 99% de las baciloscopías positivas son por TB.

Es por ello, que operativamente y en condiciones de un programa de control se puede aceptar como diagnóstico de certeza a una baciloscopía positiva.

6. Sensibilidad de la baciloscopía

La gran limitación de la coloración de ZN es su relativa baja sensibilidad la cual está influenciada por tres factores:

- 1) Con lo avanzado de la enfermedad:
 - Sensibilidad 80-90% cuando el paciente presenta un patrón cavitado en la RX de tórax.
 - Sensibilidad 50-80% si tiene infiltrados.
 - Sensibilidad < 50% cuando presenta formas nodulares o masas.

- 2) Con la calidad de la muestra y de la coloración.
- 3) El tiempo que dedica el operador en observar un frotis (no debe ser menor a 15 minutos para descartarlo como negativo).

En cuanto a la coloración de Auramina-Rodamina presenta una mayor sensibilidad, fundamentalmente debido a:

- 1) Los extendidos son observados a 25 ó 40 aumentos, lo que permite leer una superficie del extendido significativamente mayor por unidad de tiempo, en comparación con la coloración de ZN, por lo tanto aumenta el campo de visión y se disminuye el tiempo de observación a 2-3 minutos por extendido.
- 2) Presenta principal aplicación en muestras paucibacilares y pediátricas.
- 3) Los frotis pueden ser recoloreados por ZN para confirmar un resultado positivo.

7. Desventajas de la coloración de Auramina-Rodamina

- Mayor costo del equipo y su mantenimiento
- Posibilidad de presencia de partículas naturalmente fluorescentes en algún material biológico.
- Necesidad de contar con personal altamente entrenado.
- Observar los extendidos el día en que son coloreados, ya que la fluorescencia va disminuyendo a medida que pasa el tiempo.

8. Control de calidad

Es responsabilidad de cada laboratorio que realiza baciloscopías establecer en la rutina de trabajo un sistema de controles de puntos críticos, que comprenda la evaluación de materiales, equipos y reactivos.

9. Control de colorantes y microscopios

- Seleccionar muestras positivas y negativas, tratarlas con fenol al 5%. Preparar extendidos para que puedan ser utilizados como control.
- Controlar la calidad de cada nuevo lote de colorantes, tiñendo una lámina negativo y otra positiva. Llevar registro de los resultados.
- Si se realizan más de 10 baciloscopías por día, se repite el control una vez por semana.
- Si se realizan menos de 10 baciloscopías por día, incluir los extendidos negativos y positivos como control diariamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS, *Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis*, Parte I: Baciloscopia, Argentina, 2008.
2. CDC, Department of health and human services, *Use of fluorochrome staining for detecting acid-fast mycobacteria*, Atlanta, december 2000.
3. LATINI, O., *Microscopía. Guía técnica de la Red de Laboratorios de Tuberculosis de Argentina*, Argentina, 2000.

IV. CULTIVO EN MEDIOS SÓLIDOS

por MARTA HOFFMAN* y MARISA GUTIÉRREZ

1. Generalidades*a) Cultivo*

El cultivo es el método más sensible y específico de los que se conocen en la actualidad, utilizado para detectar la presencia de micobacterias en una muestra clínica.

Permite diagnosticar los casos de tuberculosis broncopulmonar en los que el número de bacilos eliminados en las secreciones no es lo suficientemente alto como para ser detectado por el examen microscópico. En las formas extrapulmonares constituye prácticamente el único método de confirmación bacteriológica.

Permite, a partir de la cepa aislada, hacer pruebas de identificación, realizar pruebas de sensibilidad y estudios de biología molecular en los casos que fuera necesario.

Mediante el cultivo es posible incrementar la confirmación del diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis en aproximadamente 15-20% del total de casos y en 20-30% de los casos de tuberculosis pulmonar.

b) ¿Cuándo debemos solicitar el cultivo?

- Muestras con baciloscopías reiteradamente negativas, con clínica, radiología o epidemiología compatibles con tuberculosis.
- Todas las muestras extrapulmonares.
- Todas las muestras de pacientes inmunocomprometidos, especialmente VIH+, también diabéticos, oncológicos en tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, o pacientes inmunosuprimidos por corticoides.
- Pacientes pediátricos.

* Médica Jefe Bacteriología, Hospital Tornú.

- Pacientes con tratamientos previos para tuberculosis, abandonos o recaídas.
- Pacientes que al finalizar el segundo mes de tratamiento, con buen cumplimiento del mismo, sigan con baciloscopia positiva y sin disminución de la población bacilar.
- Pacientes en los que se sospeche exposición a infección por bacilos resistentes a los tuberculostáticos (convivientes de pacientes con MR, trabajadores de la salud, o de prisiones donde se hubieran registrados casos).

Es conveniente que todo paciente tenga un cultivo inicial, otro a los dos meses y uno al finalizar el tratamiento.

Después del alta control bacteriológico cada seis meses en el primer año.

c) ¿Qué muestras se pueden cultivar?

- Espustos: seriados de tres en mañanas consecutivas. El decúbito favorece la calidad de la expectoración.
- Lavados bronquiales, bronquioalveolares, minibronquioalveolares u otros materiales obtenidos del árbol respiratorio.
- Lavados gástricos: seriado de tres, practicado en ayunas y remitido rápidamente al laboratorio. Se deben enviar neutralizados con carbonato de sodio al 4%.
- Orinas, seriado de tres muestras matinales preferentemente, en envases estériles, con las mismas precauciones de los urocultivos para gérmenes comunes (higiene previa de genitales). También es conveniente que haya tres horas de retención previas a la toma de muestra.
- Líquidos tomados por punción con todas las reglas de asepsia: pleural, LCR, pericárdico, sinovial, ascítico, médula ósea, pus, y sangre. En caso de ser exudados se deberán agregar unas gotas de heparina estéril para evitar que el material coagule. Para las muestras de sangre y/o médula ósea se deben solicitar al laboratorio los tubos apropiados para la lisis, centrifugación o las botellas adecuadas en caso de disponer de algunos de los sistemas automatizados (sólo indicada su realización en pacientes inmunosuprimidos).
- Biopsias de tejidos: pleural, ganglionar, genital, óseo, etc. Se deben remitir en tubos estériles descartables, con tapa a rosca, y con unas gotas de solución fisiológica, o agua destilada estéril para evitar la desecación.

d) *Cultivo en medio sólido*

Cuando sólo es posible utilizar medios sólidos a base de huevos, conviene sembrar en Löwenstein Jensen y Stonebrink u Ogawa simultáneamente. Las sales con las que se prepara el medio de Löwenstein Jensen, sumados a la albúmina contenida en los huevos y al glicerol y a la acción inhibitoria del verde de malaquita, lo convierten en un excelente medio para el cultivo y desarrollo de las micobacterias, especialmente del *Mycobacterium tuberculosis*.

El tiempo de demora en obtener un cultivo positivo depende de varios factores, a saber: del método empleado en la decontaminación, el pH final del inóculo, y de la calidad del medio del cultivo.

También es importante la cantidad de bacilos presentes en la baciloscopia: por ejemplo, en muestras con tres cruces al examen directo, el tiempo de detección se acorta, observándose colonias dentro de las 3 primeras semanas de incubación; en las muestras con pocos bacilos o con directo negativo la demora puede llegar hasta hasta 6 a 8 semanas.

La incubación se debe realizar a 37° en tubos que además de ofrecer bioseguridad, eviten la desecación de los medios.

Las muestras que provienen del aparato respiratorio, vías urinarias, aparato digestivo, piel, abscesos, y punciones que contienen flora habitual acompañante deben ser decontaminadas previamente.

Es preferible no decontaminar muestras de tejidos o líquidos normalmente estériles, para evitar el efecto agresivo del procedimiento.

Por tal motivo es necesario asegurar la esterilidad durante los procedimientos de toma de muestra y el uso de material descartable estéril en el envío de las mismas.

El método más difundido en el mundo, especialmente en los países en desarrollo, donde la tuberculosis es prevalente, es el método de PETROFF.

e) *¿En qué consiste el método?*

Se enfrentan partes iguales de la muestra con hidróxido de sodio al 4% en tubos de centrifuga estériles, preferentemente de plástico descartables, se agita con Vortex, se deja actuar 5 minutos, luego se centrifuga 15 minutos a 3000 g a 25-35°C.

Dejar reposar 5 minutos, controlar que el tiempo de contacto con el hidróxido no sobrepase los 30 minutos (en total).

Descartar el sobrenadante, agregar 15 ml de buffer fosfato pH 6,8.

Agitar con vortex, centrifugar 15 minutos a 3000 g y a la misma temperatura. Dejar reposar 5 minutos descartar el sobrenadante, resuspender el sedimento en el buffer, y luego distribuir entre 0.1 a 0.5 ml en cada tubo.

Las muestras son incubadas a 37°C durante 8 semanas, con observaciones diarias en las primeras 48 hs, y luego observaciones semanales.

Si al cabo de 8 semanas no se observa desarrollo en los tubos, se informa como cultivo negativo.

Los tubos contaminados deben registrarse, no debiendo pasar del 4 a 5% del total de las muestras sembradas.

Los cultivos positivos se informan en cruces:

- Entre 1 a 9 colonias se informa el número exacto.
- Entre 20 a 100 colonias: una cruz.
- Más de 100 colonias: dos cruces y tres cruces cuando son incontables por lo confluyente.

Existe otro método para los laboratorios que no cuenten con una centrifuga apropiada, es el Método de Texidor y col.

Se utiliza también el hidróxido de sodio al 4% como decontaminante, pero luego se añade una solución precipitante (para concentrar la muestra) y se siembra el fondo del tubo en Löwenstein Jensen y Stonebrink acidificado.

Una vez obtenido el desarrollo visible de las colonias, se procederá a registrar las características de las colonias (lisas, rugosas, etc), el tiempo de crecimiento y si tuvieran o no pigmentación, ya que, con estos sencillos parámetros de observación se puede hacer una aproximación en lo que a identificación de especies de micobacterias se refiere. Con unas pocas pruebas bioquímicas se puede realizar el primer paso para confirmar o descartar que un aislamiento corresponda al compejo *Mycobacterium tuberculosis*: Niacina - Reducción de nitratos - Catalasa a temperatura ambiente y a 68°C: si como resultado se obtiene un test de Niacina positivo, reducción de Nitratos a Nitritos y actividad de Catalasa a temperatura ambiente y negativa a 68 °C, estamos frente a un aislamiento perteneciente a *Mycobacterium tuberculosis*; la ventaja de estos tests, es que el resultado lo obtenemos en el día. Existen otras pruebas para llegar a la identificación final de especie, pero son más complejas y puede llevar hasta tres semanas la obtención de un resultado definitivo.

Es fundamental la confirmación en cuanto a que especie se aisló de un material clínico, ya que, epidemiológicamente hablando, la importancia del correcto diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis es crucial por las implicancias y el impacto social que tiene. Este no es el caso de las micobacterias ambientales, ya que, si bien pueden provocar enfermedad al hombre (y muchas veces grave), al no producirse el contagio de persona a persona, la trascendencia epidemiológica es totalmente distinta.

Finalmente, utilizando el mismo medio de cultivo de Löwenstein Jensen, y mediante el agregado de tuberculostáticos, se pueden realizar los tests de sensibilidad en los casos en los que hubiera indicación de hacerlo (pacientes retratados, con recaídas o con mala evolución, inmunodeficientes, personal de salud, materiales extrapulmonares).

El Löwenstein Jensen, es un medio que permite, la obtención de aislamientos de micobacterias provenientes de materiales clínicos, así como la realización de test de sensibilidad a las drogas y pruebas de identificación a un costo bajo (comparado con los cultivos en sistemas automatizados) siendo su principal desventaja, el tiempo que tardan las colonias en hacerse visibles.

Sigue siendo el medio indicado para la realización de todas las pruebas mencionadas en los países en vías de desarrollo, por su gran especificidad y su bajo costo.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Manual de normas y procedimientos técnicos para la Bacteriología de la Tuberculosis*, Nota técnica n 27 II: El cultivo del *Mycobacterium tuberculosis*, Centro Panamericano de Zoonosis, OPS, 1988.
2. *Manual para el diagnóstico bacteriológico de Tuberculosis*. Normas y guía técnica, Parte II: Cultivo, Ministerio de Salud de la República Argentina. 2009.
3. *Diagnóstico Microbiológico*, 5ª edición, Elmer Koneman et al., Capítulo 17: Micobacterias, Editorial Panamericana.
4. *Manual de Procedimientos para el estudio de Tuberculosis y otras micobacteriosis*, Instituto Nacional de Microbiología Dr. Carlos Malbrán, Laboratorio de Micobacterias, 1993.

V. MÉTODO RADIOMÉTRICO

por MARTA AMBROGGI* y SUSANA POGGI**

1. Introducción

El Bactec 460 utiliza el medio de Middlebrook 7H9 enriquecido que contiene ácido palmítico marcado con C_{14} . El metabolismo de la micobacteria es detectado por la liberación de $C_{14}O_2$ el cual, leído por un contador en una escala que va del 0 al 999 y registrado en un papel termosenible, muestra el índice de crecimiento. Es un método semiautomático, que no incuba, sólo tiene un lector y se requiere cargar los viales cada vez que debe realizarse la lectura¹. Actualmente se tiende a reemplazar este sistema por otros más modernos que no emplean compuestos radiactivos para evitar riesgo laboral y contaminación ambiental.

* Jefe Laboratorio Bacteriología de la tuberculosis Hospital Muñiz.

** Médica bacterióloga, Hospital Muñiz.

2. Diagnóstico

Todos los tipos de muestras clínicas pueden procesarse para el aislamiento primario en Bactec de manera similar a los procedimientos convencionales de aislamiento. Las muestras contaminadas deben ser descontaminadas, las que se recojan asépticamente pueden sembrarse directamente. En todos estos casos se sembrará en un vial de 12B, previamente gaseado con el agregado de una mezcla antimicrobiana de PANTA (polimixina B, anfotericina B, ácido nalidíxico, trimetoprima y azlocilina) El medio 13 A permite recuperar micobacterias en hemocultivo y médula ósea. En la actualidad está discontinuado en nuestro país².

Una vez sembrados los viales deben incubarse a 37°. La lectura se programa, se lee dos veces las 3 primeras semanas de sembrado y una vez, las 3 siguientes semanas. Finalizadas éstas negativas, se da por terminada la lectura a los 42 días de incubación. Cuando el índice de crecimiento aumenta por encima de 100 se considera el frasco positivo y se debe corroborar con una baciloscopia. La observación de la morfología de las bacterias en el frotis nos puede ayudar a diferenciar el *M. tuberculosis* de los bacilos MOTT. El *M. tuberculosis* forma aglutinaciones y cordones serpentinos (factor cuerda), mientras que las otras micobacterias aparecen en pequeñas aglutinaciones sueltas o en formas de células individuales (no factor cuerda).

En nuestra experiencia el tiempo medio en dar positivos los cultivos es de 11 días, con un rango de 3-20 días, dependiendo de la riqueza bacilar de la muestra, disminuyendo a la mitad el tiempo de diagnóstico, si se lo compara con el método tradicional^{3 4}.

El Bactec se ha desarrollado para lograr una diferenciación rápida y segura de las micobacterias tuberculosas con las micobacterias atípicas. Utiliza para ello la prueba del NAP, un compuesto intermedio en la síntesis del cloranfenicol, que inhibe a las micobacterias que pertenecen al complejo tuberculosis mientras que las otras micobacterias muestran escasa o ninguna inhibición. Es un método rápido que en 3 ó 4 días realiza la diferenciación⁵.

El test de sensibilidad a las drogas se realiza comparando el índice de crecimiento de un frasco control y los frascos de 12B que contienen las drogas ensayadas. La proporción crítica para resistencia se considera en 1% para todos los medicamentos contra la tuberculosis⁴.

Se dispone de drogas liofilizadas que deben reconstituirse y son utilizadas en las siguientes concentraciones:

Estreptomycin	2,0 ug/ml de medio
Isoniacida	0,1 ug/ml de medio
Rifampicina	2,0 ug/ml de medio
Etambutol	2,5 ug/ml de medio

También puede testearse la Pirazinamida, pero al ser una droga que actúa a PH ácido, necesita un medio especial acidificado.

En 1996 se llevó a cabo en nuestro laboratorio la puesta a punto del sistema Bactec 460 para el aislamiento de *M. tuberculosis*, su identificación y la realización de pruebas de sensibilidad a las drogas de primera línea. Con este propósito se realizaron 313 pruebas de sensibilidad en paralelo con el método de las proporciones. Durante el estudio fue necesario modificar las concentraciones de las drogas estreptomycin y etambutol propuestas por los fabricantes del sistema BACTEC 460. Una vez realizados estos ajustes y aceptados por el productor del equipo, la concordancia con el método tradicional fue del 90%.

Su utilización permitió acortar notablemente el tiempo para el estudio de la sensibilidad a drogas antituberculosas de primera línea, tal como se muestra en la Tabla I⁶.

Los métodos semiautomatizados y automatizados, debido al costo, no son accesibles a todos los laboratorios y es necesario establecer prioridad⁷. En nuestro laboratorio se los aplica en muestras de pacientes que cumplen las siguientes condiciones: a) infección HIV u otra causa de inmunosupresión; b) abandono de tratamiento o retratamiento; c) contacto con tuberculosos resistentes a las drogas; d) diabetes; e) personal de salud.

Indudablemente, este método ha aportado velocidad al aislamiento, a la identificación y al resultado del antibiograma, sin embargo, cabe destacar que presenta también algunas desventajas tales como la utilización del C₁₄, es un método invasivo, con mayor costo y complejidad en aparatos de bioseguridad, mayor riesgo y trabajo para el personal ya que no se abandonaron los medios sólidos, éstos se hacen en paralelo y cuando este método arroja resultados ambiguos o dificultad en el diagnóstico y/o de la sensibilidad a alguna droga siempre se recurre al método tradicional que aún hoy continúa siendo el "gold standard"⁸.

Método Tradicional	Método Bactec 460
Prueba directa 30-40 días	Prueba directa 14-19 días
Prueba indirecta Tiempo de cultivo más 30-40 días	Prueba indirecta Tiempo de cultivo más 5 -11 días

Tabla I. *Comparación de tiempo en las pruebas de sensibilidad a drogas en 313 muestras clínicas. Lab. Cetrángolo.*



Figura 1. *Bactec 460. Lab. Cetrángolo*

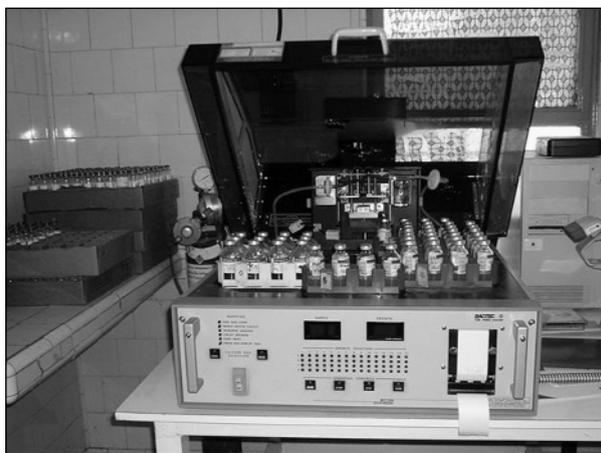


Figura 2. *Bactec 460 con viales 12B y 13^a. Lab. Cetrángolo*

BIBLIOGRAFÍA

1. ROBERT, G. D y colab., *Evaluation of Bactec radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis from acid-fast smear-positive specimens*, J Clin Microbiol 1983; 18: 689-96.
2. ISOLA, N. - AMBROGGI, M. - MARTÍNEZ BURKETT, M., et al., *Hemocultivos para aislamientos de micobacterias en pacientes HIV+/SIDA*, XXV Congreso Argentino de Tisiología y Neumonología, 22-25 de octubre de 1995, Buenos Aires, Argentina.

3. HARRIS, G. - RAYNER, A. - BLAIR, J. - WATT, B., *Comparison of three isolation systems for the culture of mycobacteria from respiratory and non-respiratory samples*, J Clin Pathol 2000; 53: 615-8.
4. SIDDIQI, S. H. - LIBONATI, J. P. - MIDDLEBROOK, G., *Evaluation of a rapid radiometric method for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis*, J Clin Microbiol 1981; 13: 908-12.
5. LASZLO, A. - SIDDIQI, S., *Evaluation of a rapid radiometric differentiation test for the M. tuberculosis complex by selective inhibition with NAP*, J.Clin. Microbiol. 1984. 19:694-695.
6. ISOLA, N. - AMBROGGI, M. - RYBKO, A. - POGGI, S. - DI LONARDO, M., *Método radiométrico (BACTEC 460)*, XV Jornadas del Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz", Mayo 1997.
7. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS, *Normas técnicas*, Año 2002, Santa Fe, Imprenta Lux S.A.
8. SIDDIQI, S., *Sistema TB de Bactec. Manual de productos y procedimientos*, 1989, Madrid, Becton Dickinson.

VI. MICROBIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS. MÉTODO FLUOROMÉTRICO

por DANIELA BALLESTER*, CLAUDIA PATALLO**
y MÓNICA RODRÍGUEZ**

1. Introducción

En la actualidad los procedimientos convencionales de microscopía y cultivo son herramientas diagnósticas irremplazables en las infecciones micobacterianas. La combinación de medios líquidos y sólidos es actualmente el "gold standard" para el aislamiento primario de micobacterias. La implementación del sistema radiométrico BACTEC 460 (Becton Dickinson, Sparks, Md.) en las últimas dos décadas ha sido el principal adelanto junto a DNA probe (AccuProbe; GenProbe, San Diego, Calif.), lo cual ha reducido drásticamente el tiempo del diagnóstico de las infecciones micobacterianas. Sin embargo BACTEC 460 TB, tiene un número bien conocido de desventajas: requiere el uso de material radiactivo ([¹⁴C] ácido palmítico), el requisito de agujas y jeringas en la transferencia del inóculo, una intensa labor de mantenimiento del instrumento y manipulación de los viales y un riesgo potencial de contaminación cruzada de los cultivos. A fin de resolver estos problemas han aparecido recientemente varios métodos de monitoreo continuo del crecimiento tales como el usado en el sistema MGIT 960 Mycobacteria

* Jefe Bacteriología Hospital Piñero.

** Microbióloga Hospital Piñero.

*** Microbióloga Hospital Piñero.

Growth Indicator Tube (MGIT; Becton Dickinson). Éste es un sistema totalmente automatizado que permite evaluar simultáneamente 960 tubos a través de la medición de la fluorescencia de cada uno de ellos, mediante un fotodetector^{1, 2}.

2. *Uso*

El tubo MGIT indicador de crecimiento micobacteriano, está destinado para la detección y recuperación de micobacterias, así como la realización de pruebas de sensibilidad a drogas antituberculosas en dichos aislamientos.

Los tipos de muestras aceptables son muestras clínicas digeridas y decontaminadas (excepto orina) y fluidos corporales estériles (excepto sangre). La muestra procesada se inocula en el tubo y se coloca en el sistema BACTEC MGIT 960 para el control continuo hasta obtener una lectura positiva o hasta el final del procedimiento de análisis.

3. *Fundamento*

Dicho tubo contiene 7 ml de base de Caldo Middlebrook 7H9 modificado. El medio de cultivo se completa al adicionar caldo de enriquecimiento OADC y mezcla antibiótica PANTA.

El suplemento de crecimiento (OADC) se añade para proporcionar sustancias esenciales para el crecimiento rápido de micobacterias.

- El ácido oleico es usado por bacterias tuberculosas y desempeña un papel importante en el metabolismo micobacteriano.
- La albúmina actúa como agente protector al ligar ácidos grasos libres, los cuales pueden ser tóxicos para las especies *Mycobacterium* y, por lo tanto, ayuda en su recuperación.
- La dextrosa es una fuente de energía.
- La catalasa destruye las peroxidasas tóxicas que pueden estar presentes en el medio.

La contaminación se reduce al suplementar el caldo de base con la mezcla antibiótica PANTA, que contiene una mezcla liofilizada de los siguientes agentes antimicrobianos: Polimixina B(6.000 unidades), Trimetoprima (600 µg), Anfotericina B (600 µg), Azlocilina (600 µg) y Acido nalidixico (2.400 µg), antes de la inoculación con una muestra clínica.

Un compuesto fluorescente está incluido en silicona en la parte inferior de los tubos el cual es sensible a la presencia de oxígeno disuelto en el caldo. Inicialmente, la gran cantidad de oxígeno disuelto apaga las emisiones procedentes del compuesto y se puede detectar muy

poca fluorescencia. El desarrollo de microorganismos que respiran activamente consumen el oxígeno y permiten que se detecte la fluorescencia. (Figura 1)³.

Los tubos que se introducen en el sistema BACTEC MGIT 960 son incubados continuamente a 37° C y éste los controla cada 60 minutos para detectar un aumento en la fluorescencia. El análisis de la fluorescencia se utiliza para determinar si el instrumento detecta el tubo como positivo, es decir, que la muestra analizada contiene organismos viables. Cada tubo que el instrumento detecta como positivo contiene aproximadamente 10 a 10⁶ unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml). Los frascos de cultivo que permanecen negativos durante un mínimo de 42 días (hasta 56 días) y que no muestran indicios de ser positivos se retiran del instrumento como negativos y se descontaminan antes de ser desechados.

En caso de no contar con el instrumento automatizado, es posible realizar de un modo simple y económico, la lectura manual de los tubos utilizando solo una lámpara U.V.

4. Interpretación de resultados

Cuando el instrumento detecta un tubo como positivo debe ser confirmado mediante un frotis al que se le debe realizar una coloración de Ziehl-Neelsen. El resultado positivo de ácido-alcohol resistencia indica la posible presencia de micobacterias.

- *Si la tinción es positiva*, informar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en la muestra con identificación y sensibilidad pendiente.
- *Si están presentes otros microorganismos además de bacilos ácido-alcohol resistentes*, se debe informar su presencia, aclarando que el cultivo está además contaminado, procediendo luego a su descontaminación.
- *Si no están presentes microorganismos*, se debe colocar el tubo nuevamente en el instrumento dentro de las 5 horas de la extracción del mismo y permitir que el tubo complete el procedimiento de análisis. No hay en este caso resultado comunicable.

5. Limitaciones del método

La recuperación de micobacterias depende del número de organismos presentes en la muestra, los métodos de recolección de la misma, factores del paciente, tales como la presencia de síntomas y

el tratamiento previo y los métodos de procesamiento. Se recomienda la decontaminación utilizando el método de N-acetil-L-cisteína de hidróxido de sodio (NALC-NaOH).

La morfología y pigmentación de las colonias sólo pueden determinarse en medios sólidos. Por este motivo se recomienda hacer subcultivos a partir de un tubo que tiene el frotis positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes en medios micobacterianos selectivos y no selectivos con el fin de obtener aislados para hacer la *identificación*, ya que este sistema no permite la realización de la misma.

Los tubos que el instrumento detecta como positivos pueden contener *especies no micobacterianas*, las cuales pueden crecer más que las micobacterias presentes. Estos tubos MGIT deben ser decontaminados y cultivados de nuevo. Se recomienda firmemente realizar el reprocesamiento si la fuente de la muestra original no puede volver a extraerse fácilmente, por ejemplo, muestra de tejido. También puede suceder que el tubo positivo contenga *una o más especies de micobacterias*. Las micobacterias de crecimiento más rápido pueden ser detectadas antes que las micobacterias de crecimiento más lento; por lo tanto, es importante hacer subcultivos de los tubos MGIT positivos para asegurar la identificación adecuada de todas las micobacterias presentes en la muestra.

La utilización de la mezcla antibiótica PANTA, aunque es necesaria para todas las muestras no estériles, puede ejercer un efecto inhibidor sobre algunas micobacterias.

Una de las principales desventajas de este sistema es el elevado costo de los insumos, la necesidad de aporte eléctrico continuo y personal entrenado para su manejo. Estas consideraciones son válidas sobre todo en países en desarrollo como el nuestro, donde debería haber cierta garantía de continuidad del soporte financiero para adquirir los medios de cultivo y material descartable antes de la compra de equipos costosos.

6. Condiciones de bioseguridad

Antes de implementar el cultivo en medio líquido se debería considerar el problema de infraestructura del laboratorio debido al riesgo biológico, contaminación y logística asociados con él. Los aerosoles producidos durante el procesamiento de muestras e inoculación de cultivo necesitan ser minimizados y contenidos para la protección del personal del laboratorio. El procesamiento de muestras para cultivo debe ser efectuado en Cabinas de Seguridad Biológica (CSB), en instalaciones de Seguridad Biológica al menos de Nivel 2 (BSL2). Sin embargo, la manipulación de cultivos (identificación convencional, subcultivos y pruebas de sensibilidad antibiótica) debe ser realizada en instalaciones BSL3⁴.

7. Prueba de Susceptibilidad Antimicrobiana

a) Introducción

Las cepas multirresistentes a drogas representan un grave problema de salud pública. La resistencia primaria a las cuatro drogas, estreptomycin (S), isoniazida (H), rifampicina (R), y etambutol (E) (combinación conocida como SIRE), hace difícil el tratamiento de la tuberculosis.

En la última década, la aparición de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (TB-MR), hace que la pronta detección y aislamiento de estas cepas sea fundamental para el tratamiento eficaz de la enfermedad. En consecuencia, los laboratorios se enfrentan al reto de proporcionar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana rápidas para prevenir desarrollo de nuevas resistencias a drogas, debido a combinaciones de fármacos inadecuadas durante largos períodos de tiempo⁵.

Entre los métodos utilizados para las pruebas de sensibilidad a drogas, el de las proporciones (MP) es aceptado universalmente como el "gold standard". Sin embargo, se requiere un mayor tiempo hasta la obtención del resultado (generalmente 21 días). Desde que surgió en 1980 el sistema radiométrico BACTEC 460 TB (Becton Dickinson Diagnostic Instruments), que se basa en la versión modificada del método de las proporciones, se obtienen resultados en un período de tiempo significativamente menor (4 a 12 días). En 1995, el sistema BACTEC MGIT 960, introducido en el mercado por la misma compañía, supera los inconvenientes del sistema BACTEC 460 antes mencionados, en igual tiempo. Numerosos estudios^{1, 2, 5, 6, 7, 8} han evaluado el rendimiento de este sistema frente a los anteriores, constituyéndose así en una buena alternativa, que incorpora la tecnología de un sistema totalmente automatizado.

b) Uso

El sistema MGIT 960 SIRE permite el análisis cualitativo rápido (4 a 13 días) de la sensibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* a estreptomycin (S), isoniazida (H), rifampicina (R) y etambutol (E). Existen en el mercado kits S 4.0 e H 0.4 diseñados para el análisis a concentraciones más altas del antibiótico⁹.

c) Fundamento

Tradicionalmente, el procedimiento del método de las proporciones (MP) ha incluido el análisis de la sensibilidad de *M. tuberculosis* con dos concentraciones de los agentes antimicrobianos. El Clinical

and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁰ sigue recomendando que el procedimiento del análisis MP incluya dos concentraciones de los principales antibióticos analizados, con la excepción de rifampicina. Las concentraciones bajas recomendadas para el procedimiento MP representan las concentraciones críticas para estos antibióticos. Se define concentración crítica como la concentración del antibiótico que permite interpretar un resultado como resistencia o sensibilidad. Se determina que una cepa aislada es resistente si al menos el 1 % de la población analizada crece en presencia de la concentración crítica del antibiótico. La concentración alta del antibiótico se utiliza para obtener un perfil del grado de resistencia en la población analizada. Este resultado proporciona al médico información que le ayuda a determinar si es necesario modificar el tratamiento.

El fundamento del método está basado en la comparación del crecimiento de la cepa aislada de *M. tuberculosis* en un tubo que contiene antibiótico, con el crecimiento en un tubo sin antibiótico (control de crecimiento). El instrumento controla los tubos continuamente para detectar un aumento de su fluorescencia utilizando el análisis de la fluorescencia del tubo con antibiótico en comparación con la fluorescencia del tubo de control de crecimiento para determinar los resultados de sensibilidad, interpreta automáticamente estos resultados e informa un resultado de sensibilidad o resistencia.

Las pruebas de sensibilidad a las drogas antituberculosas de primera línea (SIRE) por este método, se desarrollaron con concentraciones críticas de estreptomycin, isoniazida, rifampicina y etambutol ligeramente inferiores a las concentraciones críticas utilizadas en el procedimiento MP con el fin de evitar resultados falsos de sensibilidad. Se puede informar un resultado de sensibilidad a la concentración crítica sin necesidad de realizar más análisis. Las cepas aisladas resistentes a la concentración crítica de estreptomycin, isoniazida y/o etambutol deben analizarse a una concentración más alta del antibiótico con el mismo sistema o con un método alternativo.

En caso de obtener resultados de resistencia inesperados, comprobar la identificación de la cepa aislada analizada como *M. tuberculosis*. Es preciso asegurarse de que se ha utilizado exclusivamente un cultivo puro (hay que descartar la presencia de mezclas de micobacterias o agentes contaminantes).

d) Limitaciones

El sistema no interpreta la sensibilidad de la cepa aislada analizada. Los resultados se informan como S (sensible) o R (resistente) para el antibiótico y la concentración analizados.

La prueba de sensibilidad sólo puede realizarse con el instrumento BACTEC MGIT 960. Los conjuntos de AST no pueden leerse manualmente.

Sólo deben utilizarse cultivos puros de *M. tuberculosis*

No se recomienda el análisis directo de muestras clínicas (a diferencia del método de las proporciones).

Resumiendo, el MGIT permite:

- *El crecimiento y la detección de micobacterias de muestras clínicas.*
- *Conocer el perfil de resistencia a drogas antituberculosas.*

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Lectura automatizada de cultivos • Monitorean automáticamente tubos indicando crecimiento • Aumenta la sensibilidad • Reduce a la mitad el tiempo de detección de desarrollo del bacilo • Los tubos donde se inoculan las muestras son plásticos y con tapa a rosca por lo que no hace falta jeringa y aguja para inocular las muestras, lo cual mejora bioseguridad, reduciendo riesgos en el personal que las manipula, aunque son observadas mayores tasas de contaminación • Código de barras. Link a sistemas de gestión de laboratorio 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>No Identifica Complejo <i>M. tuberculosis</i></i> • Mayores tasas de contaminación [se calcula una tasa de contaminación aceptable para el cultivo en medios líquidos de 4%, aunque es algo superior en el caso de MGIT (8%)] • Aporte eléctrico continuo • Dificultad para reconocer cultivos mixtos (incapacidad de observar morfología de las colonias) • Incapacidad de realizar recuento de colonias • Muy caros • Bioseguridad

Tabla I. *Ventajas y desventajas del sistema automatizado fluorométrico MGIT 960 (Becton Dickinson Diagnostic Instruments)*

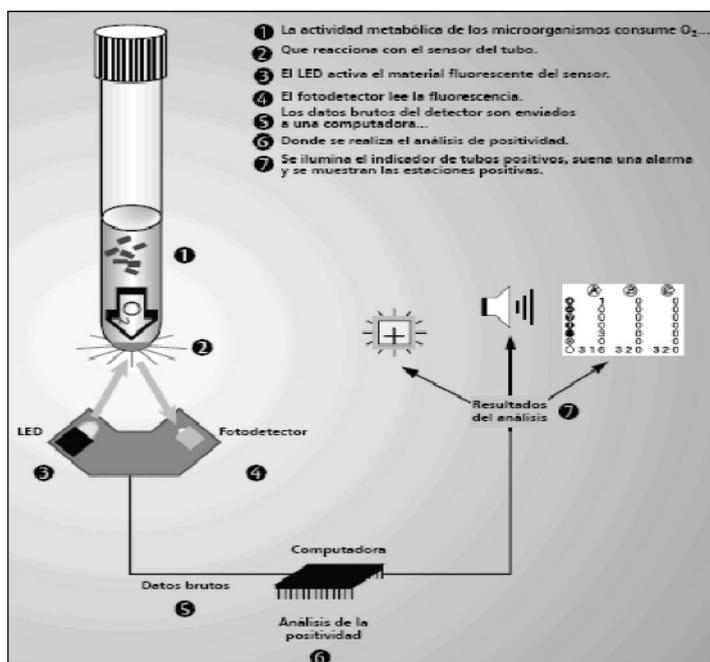


Figura 3. Consumo de oxígeno y detección de fluorescencia frente al desarrollo de micobacterias.

BIBLIOGRAFÍA

1. FAUSTA, A. - BRUNELLA, P. - SANGUINETTI, M. y col., *Evaluation Of Bactec Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT 960) automated system for Drug Susceptibility Testing of Mycobacterium Tuberculosis*, Journal of Clinical Microbiology, 2001, Vol. 39, No. 12
2. ALCAIDE, F. - BENITEZ, M. - ESCRIBA, J. y col., *Evaluation of the Bactec Mgit 960 and the Mb/Bact Systems for recovery of mycobacteria from clinical specimens and for species identification by DNA Accuprobe*, Journal of Clinical Microbiology, Jan. 2000, P. 398–401 Vol. 38, No. 1.
3. *Manual del usuario del sistema BACTEC™ MGIT™ 960*, 2003/09. Nº de Documento: Ma-0117(D) 4405876.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Uso de cultivo de Tuberculosis (Tb) y Prueba de Sensibilidad a las Drogas (PSD) en medio líquido en escenarios con recursos medios limitados. Resumen del informe de la reunión del grupo de expertos sobre el uso de cultivo en medio líquido*, 2007, Ginebra.
5. KATI, A. - DJERS, K. - MARJA-LEENA, K., *Susceptibility testing with the manual Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) and the MGIT 960 system provides rapid and reliable verification of Multidrug-Resistant Tuberculosis*, Journal Of Clinical Microbiology, Mar. 2003, P. 1235–1239 Vol. 41, No. 3.
6. CHIEN, H. - YU, M. - WU, H. y col., *Comparison Of The Bactec Mgit 960 With Löwenstein-Jensen Medium For Recovery Of Mycobacteria From Clinical Specimens*, Int J Tuberc Lung Dis 2000.4(9):866–870.

7. SCARPARO, C. - RICORDI, P. - RUGGIERO, G. y col., *Evaluation Of The Fully Automated BACTEC MGIT 960 System for Testing Susceptibility Of Mycobacterium Tuberculosis To Pyrazinamide, Streptomycin, Isoniazid, Rifampin, and Ethambutol and Comparison with the Radiometric BACTEC 460TB Method*, Journal Of Clinical Microbiology 2004.42.3.1109–1114.
8. TORTOLI, E. - BENEDETTI, M. - FONTANELLI y col., *Evaluation of Automated BACTEC MGIT 960 System for Testing Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to four major antituberculous drugs: comparison with the radiometric BACTEC 460TB Method and the agar plate Method of Proportion*, Journal of Clinical Microbiology, Feb. 2002, p. 607–610.
9. *BD Bactec. MGIT. 960 Instrucciones para AST (Análisis de Sensibilidad a Antimicrobianos) 2001/02* Becton, Dickinson And Company Número De Documento: Ma-0126 7 Loveton Circle. Revisión: C Sparks, Maryland 21152.
10. NCCLS. *Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard*, NCCLS document M24-A (ISBN 1-56238-500-3). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.

VII. NUEVAS HERRAMIENTAS DEL LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS, por LUCÍA BARRERA*

Respondiendo a la demanda de acelerar el diagnóstico de tuberculosis (TB), en los últimos años se ha producido una significativa diversificación de los métodos de laboratorio disponibles. Algunos han surgido de la revisión de viejos procedimientos artesanales o “caseros”, y son los más económicos. Otros son nuevos y, en general, elevan significativamente los costos y hacen al diagnóstico dependiente de la industria, no sólo en equipamiento sino también en reactivos y *software*. Ciertamente, para incorporar innovación tecnológica y procesos que incrementan el trabajo y el riesgo, es necesario previamente reforzar el personal, presupuestos, infraestructura, y bioseguridad de los laboratorios. También se debe garantizar la fluida comercialización y asistencia técnica por parte de las firmas comerciales e incorporar los nuevos métodos en los sistemas de garantía de calidad. Por último, no tiene sentido el encarecimiento y complejidad del diagnóstico si no se asegura el ágil transporte de muestras y la rápida comunicación de los resultados.

Entre las nuevas opciones, se han elegido para presentar en este capítulo las que ya han demostrado precisión en la rutina y están, o muy posiblemente estarán en el corto plazo, al alcance de los servicios de salud de Argentina, a través de la red nacional de laboratorios de TB. Se las presenta en relación con las situaciones en las que pueden ser más útiles.

* Bióloga Servicio Micobacterias, Instituto Malbrán.

1. Alta prevalencia de tuberculosis y recursos limitados

La baciloscopía se mantiene como el primer recurso del laboratorio para abordar el diagnóstico de TB, en cualquier caso y escenario. Ofrecida ampliamente a los pacientes con tos persistente, se mantiene también como la herramienta más útil para identificar los focos infecciosos y controlar la patología en áreas de alta prevalencia. Se ha demostrado que un equipo de salud alerta para detectar este síntoma y solicitar el examen, la explicación clara dada al paciente para que tome una buena muestra de esputo, buenos microscopios y microscopistas, son claves para aumentar la sensibilidad de esta técnica.

Según la revisión sistemática de artículos publicados, la *microscopia de fluorescencia* permite incrementar en 10% (9-35 %) la sensibilidad de la baciloscopía¹. Es posible ver a los bacilos fluoresciendo con color amarillo después de haberlos teñidos con un compuesto de auramina si se los ilumina con longitud de onda adecuada. Y se emplea lente de menor aumento que el necesario para el método de Ziehl-Neelsen, por lo que se reduce significativamente el tiempo requerido para examinar cada frotis. Sin embargo, el uso de la fluorescencia estuvo muy restringido en países no desarrollados, incluido el nuestro, debido a que los microscopios necesarios y su mantenimiento no eran fácilmente accesibles. Esto parece haber cambiado últimamente porque la industria ha desarrollado accesorios portátiles, que pueden ser insertados simplemente en los microscopios más comunes para convertirlos en microscopios de fluorescencia. Contienen lámparas de muy larga vida (**LED**, iniciales del nombre en inglés *light emitting diode*) que pueden ser alimentadas con corriente eléctrica o baterías. Estos accesorios están siendo evaluados en terreno, en escenarios con escasos recursos. Se han comunicado algunas conclusiones promisorias: fueron bien aceptados por los técnicos y permitieron detectar más casos que la microscopía convencional, aunque la certeza de los resultados obtenidos fue mucho más dependiente del entrenamiento y de la calidad de trabajo habitual del personal del laboratorio²⁻⁴.

2. Alta incidencia de infección por HIV y/o de multirresistencia y recursos moderados

La microscopia es insuficiente para asistir al manejo de casos y control de TB cuando entre los casos es elevada la infección por HIV y/o multirresistencia (MR), por ejemplo, superior al 10% y 4-6% respectivamente. Allí se impone la necesidad de ampliar la oferta de los servicios de laboratorio para diferenciar el bacilo de la TB de otras micobacterias,

aun en caso en que sea observado en la baciloscopia, y/o de evaluar su sensibilidad a las drogas antituberculosas.

Algunos métodos de cultivo sencillos, como el de Kudoh-Ogawa, no requieren centrifugas ni alta bioseguridad y permiten cultivar el bacilo en laboratorios con infraestructura y equipamiento limitados. El cultivo puede luego ser derivado a un laboratorio de referencia para su caracterización⁵.

Como complemento, la cuantificación de adenosina-deaminasa (ADA) en líquido pleural es útil para el diagnóstico de TB pleural y puede ser realizada por un método bioquímico rápido, simple y económico⁶. Nuestra red de laboratorios de TB ha demostrado que, en nuestro país, este método produce resultados reproducibles, y permite identificar cerca del 85% de los casos con diagnóstico certero de TB pleural (publicación en preparación). La especificidad es muy alta, excepto cuando se investigan casos con empiema o enfermedades malignas. De manera que no debería emplearse para examinar líquidos pleurales purulentos, y es necesario el diagnóstico diferencial con cáncer cuando se obtiene un valor positivo. En cambio, no se ha demostrado suficientemente la precisión diagnóstica con otros líquidos de lesión.

La resistencia a rifampicina (R) es un buen marcador de MR y predictor de fracaso con el esquema de primera línea. Entonces, las pruebas rápidas para detectar resistencia a R, eventualmente complementada con las de isoniacida (H), son útiles para identificar los casos que requieren esquemas de segunda línea, para salvar vidas (especialmente de inmunosuprimidos) y, en consecuencia, contener la diseminación de la TB MR.

En laboratorios con experiencia en la prueba de sensibilidad convencional, es sencillo introducir métodos basados en el cultivo "casero", que aceleran la detección de resistencia. En general, estos métodos comienzan exponiendo al bacilo en cultivo a la acción de los antibióticos, y continúan revelando si ha sobrevivido, antes de que pueda ser visualizado a ojo desnudo su crecimiento. El revelado puede ser realizado detectando la propiedad del bacilo de reducir el nitrato (*método de la nitrato-reductasa o de nitrataasa o de Griess*), o de producir cambios redox en el medio que hacen virar ciertos colorantes como MTT, azul de alamar o rezarsurina (*métodos cromogénicos o colorimétricos, REMA* que es sigla del nombre en inglés *resazurin microplate assay*), o inspeccionando el medio con un microscopio (*MODS*, iniciales de *microscopic observation drug susceptibility*). La primera prueba es generalmente realizada en medio sólido, y las otras en medio líquido y en microplacas. Producen resultados en la segunda semana de incubación, partiendo de un cultivo positivo, con una precisión similar a la de los métodos de referencia (cercana al 100% para determinar la sensibilidad

o resistencia a R y ligeramente menor para H^{7, 8}. Por esto, son competitivas con las pruebas realizadas en medios líquidos de origen comercial. Son ventajosas por su menor costo (en nuestro medio 10 a 100 veces menor) pero requieren mayor laboriosidad para realizar las lecturas⁹. Si los bacilos presentes en una muestra son abundantes (baciloscopia 2+ ó 3+), se puede investigar con estos métodos su sensibilidad directamente, sin realizar un cultivo intermedio, tal como se lo puede hacer con el método convencional. La prueba de sensibilidad directa acorta significativamente los tiempos del diagnóstico de TB MR, aun cuándo es más alta la probabilidad de obtener resultados no interpretables, por falta de desarrollo suficiente o por contaminación con otros gérmenes¹⁰.

Un método conveniente en un laboratorio de referencia para identificar rápidamente los aislamientos que requieren pruebas de sensibilidad a drogas de segunda línea, consiste en incubar al bacilo con R y luego con un *micobacteriofago*, virus que infecta a las micobacterias. Si el bacilo resiste, el virus puede infectarlo y también sobrevive. Si el virus sobrevive, al ser transferido sobre un cultivo de una micobacteria que desarrolla rápidamente, produce lisis, y esto permite inferir que el bacilo de la tuberculosis, inicialmente investigado, es resistente a R. Todo el proceso se completa en 2 días¹¹.

Por el momento, no es recomendable innovar en las pruebas de sensibilidad a etambutol, estreptomycin y pirazinamida. La reproducibilidad y concordancia de resultados es menor y no está claro cuál es el método más preciso para predecir la efectividad de estas drogas en esquemas terapéuticos, es especial para casos multirresistentes frente a los cuales estas pruebas tienen relevancia.

3. Escenarios con mediana incidencia de tuberculosis y medianos/altos recursos

A medida que la carga de TB disminuye, lo que normalmente coincide con el desarrollo socioeconómico y la disponibilidad de mayores recursos, es necesario contar con métodos de mayor sensibilidad para confirmar el diagnóstico de TB. Para eso son útiles los cultivos en medios líquidos, cuya lectura se simplifica si es automatizada, según fuera descrito en capítulos anteriores. Sin duda, es una buena herramienta para aumentar la detección de bacilos escasos en las muestras, y también para acortar a la mitad los tiempos necesarios para producir los resultados del cultivo y a 7-14 días los de la prueba de sensibilidad. Por lo tanto, contribuyen también a mejorar del manejo de casos coinfectados con HIV y/ o con multirresistencia. (MR)¹².

Ahora bien, el cultivo en medio líquido tiene que ser complementado con un método de identificación, dado que el bacteriólogo no puede reconocer al bacilo visualmente, tal como muy comúnmente lo hace observando sus colonias típicas en medio sólido. El método tiene que ser sensible para identificar el desarrollo incipiente en el caldo y en el momento en que se detecta la señal positiva, para no perder celeridad en los resultados. Con este enfoque, la industria ha desarrollado tiras que inmovilizan sondas o anticuerpos monoclonales que, respectivamente, capturan e identifican secuencia genómicas o antígenos específicos del bacilo, mediante métodos moleculares (*LIPAs* sigla de *line probe assays*) o inmunocromatográficos (*ICAs* iniciales de *immunochromatographic assays*). Los *LIPAs* permiten, además, identificar las mutaciones más frecuentes que hacen al bacilo resistente a R y, opcionalmente también a H¹³. Están en desarrollo los que identifican mutaciones asociadas a resistencia a otras drogas clave, incluso de segunda línea. En general, cuando la mutación investigada aparece, se puede afirmar con altísima certeza que el bacilo aislado es resistente a la droga en cuestión, pero si no aparece es menor la certeza para aseverar que sea sensible, porque puede portar alguna mutación poco frecuente que no está incluida en estos equipos diagnósticos. Esta última limitación es mayor para el caso de H, porque las mutaciones que originan resistencia a esta droga están dispersas en distintos genes del bacilo.

4. Escenarios con altos recursos y baja incidencia de tuberculosis

Cuando la incidencia es baja, lo que coincide en el mundo con liberalidad de recursos, la baciloscopia logra detectar una baja proporción de casos. Entonces, es relativamente útil y factible incorporar la amplificación de ácidos nucleicos (*AAN*), mediante *PCR* u otras técnicas, para complementar al diagnóstico rápido. Existen equipos comerciales para realizarla y métodos “caseros” cuya precisión es más variable. Se ha demostrado ampliamente que la *AAN* de muestras respiratorias de pacientes sin antecedentes de TB, permite identificar casos de TB activa, con mayor sensibilidad que la baciloscopia, pero menor que el cultivo que sigue siendo *gold standard*. Pero los resultados falso-positivos de *PCR* pueden llegar a niveles inaceptables sin una adecuada infraestructura, entrenamiento del personal y estrictos procedimientos del laboratorio. En nuestro país, en consonancia con la orientación dada por el CDC, se ha consensuado lo siguiente. i) La *PCR* es útil para investigar muestras con baciloscopia positiva de pacientes severamente inmunosuprimidos, para discernir si están afectados por TB u otra

micobacteriosis. ii) Frente a sintomáticos respiratorios con baciloscopia reiteradamente negativa, podría recurrirse a la PCR sólo si su resultado puede modificar la conducta médica. Si el resultado es positivo, debe ser confirmado realizando otra PCR, otro día y, con otra muestra del paciente, para descartar una posible contaminación de laboratorio. El resultado negativo no descarta TB iii) Es aún insuficiente la evidencia que permita orientar la investigación e interpretación de resultados con muestras extrapulmonares^{14, 15}. Una nueva generación de AAN (por ejemplo, *LAMP* sigla de *loop-mediated isothermal amplification*) permite detectar visualmente el producto amplificado, sin extraerlo del tubo donde se ha realizado la reacción. Así, se disminuye el riesgo de contaminación cruzada. Estos sistemas están siendo cada vez más simplificados y evaluados en terreno, con la idea de hacerlos accesibles a laboratorios simples¹⁶.

Por último, en escenarios de baja incidencia se aplica la estrategia de identificar la infección reciente, tratarla con quimioprofilaxis y, así, disminuir la probabilidad de que progrese a enfermedad. Para este fin se han desarrollado inmunoensayos, denominados genéricamente *IGRAs* (iniciales de *interferon-gamma release assays*). Mediante *ELISA*, permiten cuantificar el γ -interferón producido por los linfocitos, o los mismos linfocitos productores de γ interferón, presentes en muestras de sangre de individuos infectados o enfermos, luego de estimular las células con antígenos específicos del bacilo de la tuberculosis. Estos antígenos no están presentes en la BCG, por lo cual los *IGRAs* son más específicos que la reacción tuberculínica en población sana vacunada. Sin embargo es muy controvertida la sensibilidad que alcanzan para identificar a individuos infectados, y por ende, el costo-beneficio de reemplazar la prueba de Mantoux. Esta controversia es de difícil solución ya que no existe un *gold standard* para diagnosticar tuberculosis latente¹⁷.

Recursos	Indicencia tuberculosis	Método de laboratorio	Diagnóstico enfocado en
Limitados	Alta o desconocida	Baciloscopía fluorescencia LED	focos altamente infecciosos
		MR > 6% HIV > 10%	
		Cultivo medios líquidos y lectura automatizada Detección rápida de resistencia a R (+ I) basada en cultivo o molecular	focos de TB MR casos poco infecciosos
		AAN (PCR) Prueba tuberculínica ? interferón	infectados no enfermos
Altos	Baja		

M e d i a n o s

TB: Tuberculosis; MR: multirresistente; R: rifampicina; I: isoniacida;
 AAN: amplificación de ácidos nucleicos; PCR: iniciales del nombre en inglés
polimerase chain reaction

Nuevos métodos para asistir al manejo de casos y control de la tuberculosis en distintos escenarios

BIBLIOGRAFÍA

1. STEINGART, K. R. - HENRY, M. - NG, V. - HOPEWELL, P. C. - RAMSAY, A. - CUNNINGHAM, J. - URBANCIK, R. - PERKINS, M. - AZIZ, M. A. - PAI, M., *Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review*, Lancet Infect Dis. 2006, 6: 570-581.
2. MARAIS, B. J. - BRITTLER, W. - PAINCZYK, K. - HESSELING, A. C. - BEYERS, N. - WASSERMAN, E. - VAN SOOLINGEN, D. - WARREN, R. M., *Use of light-emitting diode fluorescence microscopy to detect acid-fast bacilli in sputum*, Clin Infect Dis. 2008, 15:203-207.
3. VAN DEUN, A. - CHONDE, T. M. - GUMUSBOGA, M. - RIENTHONG, S., *Performance and acceptability of the FluoLED Easy module for tuberculosis fluorescence microscopy*, Int J Tuberc Lung Dis. 2008, 12:1009-1014.
4. TRUSOV, A. - BUMGARNER, R. - VALLJEV, R. - CHESTNOVA, R. - TALEVSKI, S. - VRAGOTEROVA, C. - NEELEY, E. S., *Comparison of Lumin LED fluorescent attachment, fluorescent microscopy and Ziehl-Neelsen for AFB diagnosis*, Int J Tuberc Lung Dis. 2009, 13:836-41.
5. OPS, *Diagnóstico Bacteriológico de Tuberculosis: Normas y Guías Técnicas, Parte2, Cultivo*, Washington 2008. Disponible en <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/tb-labs-cultivo.htm>
6. LIANG, Q. L. - SHI, H. Z. - WANG, K. - QIN, S. M. - QIN, X. J., *Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis*, Respir Med. 2008, 102:744-754.

7. MARTIN, A. - PORTAELS, F. - PALOMINO, J. C., *Colorimetric redox-indicator methods for the rapid detection of multidrug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*, J Antimicrob Chemother. 2007, 59:175-183.
8. MARTIN, A. - PANAIOTOV, S. - PORTAELS, F. - HOFFNER, S. - PALOMINO, J. C. - ANGEBY, K., *The nitrate reductase assay for the rapid detection of isoniazid and rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*, J Antimicrob Chemother. 2008 62:56-64
9. MENGATTO, L. - CHIARI, Y. - IMAZ, M. S., *Evaluation of rapid alternative methods for drug susceptibility testing in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis*, Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006, 101:535-542.
10. BWANGA, F. - HOFFNER, S. - HAILE, M. - JOLOBA, M. L., *Direct susceptibility testing for multi drug resistant tuberculosis: a meta-analysis*, BMC Infect Dis. 2009, 20:9:67.
11. SÍMBOLI, N. - TAKIFF, H. - MCNERNEY, R. - LÓPEZ, B. - MARTIN, A. - PALOMINO, J. C. - BARRERA, L. - RITACCO, V., *In house phage amplification assay is a sound alternative for detecting rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis in low-resource settings*, Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:425-442.
12. WHO, *The use of liquid medium for culture and DST in middle- and low-income countries*, Disponible en <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index3.html>.
13. WHO, *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) Policy statement*, Disponible en http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf.
14. ASOCIACIÓN ARGENTINA DE MEDICINA RESPIRATORIA, *Consenso Argentino de Tuberculosis. Diagnóstico*, Disponible en aamr.org.ar/cms/.../tuberculosis/tbc_diagnostico_concenso.doc.
15. CDC, *Updates Guidelines for Nucleic Acid Amplification Tests to Diagnose Tuberculosis*, MMWR. 2009;58:7-10
16. BOEHME, C. C. - NABETA, P. - HENOSTROZA, G. - RAQIB, R. - RAHIM, Z. - GERHARDT, M. - SANGA, E. - HOELSCHER, M. - NOTOMI, T. - HASE, T. - PERKINS, M. D., *Operational feasibility of using loop-mediated isothermal amplification for diagnosis of pulmonary tuberculosis in microscopy centers of developing countries*, J Clin Microbiol. 2007, 45:1936-1940.
17. DE KANTOR, I. N., RITACCO, V., *Is the tuberculin skin test still suitable to diagnose tuberculosis infection?* Medicina (Buenos Aires). 2009m 69:359-369.

CAPÍTULO III

EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS

I. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS MUNDIALES

por ISABEL KANTOR *

La tuberculosis (TB) figura entre los objetivos de desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas (*Millenium Development Goals, MDG, No.6*), con el objetivo (*target 8, 2006*) de detener y comenzar a revertir su incidencia para el año 2015. En 1991, la Asamblea Mundial de la Salud (OMS) había fijado la meta de detectar el 70% de los casos infecciosos de TB y curar al menos el 85% de ellos. Los indicadores para evaluar el avance hacia esas metas son la proporción de casos detectados y curados bajo DOTS. Todo esto va encaminado a la eliminación de la TB como problema de salud, definido como la ocurrencia de menos de un caso por millón de habitantes, para el año 2050^{1, 5}.

A fines de 2008, 196 países habían notificado a la OMS sus datos de TB para el año 2007, reuniendo más del 99% de los casos estimados para la población mundial¹.

La OMS agrupó estos países en 6 Regiones: las Américas, con 44 países, África con 46, Asia Sur Oriental con 11, Mediterráneo Oriental con 22, Pacífico Occidental con 36 y Europa (Occidental y Oriental) con 55 países. De estas regiones, Asia Sur Oriental y Pacífico Occidental reúnen el 55% de los casos de TB y África otro 31%. Las restantes tres Regiones concentran relativamente pequeñas fracciones del total. Entre los 15 países con la mayor incidencia estimada (No. de casos nuevos por año por 100 000 habitantes), 13 se hallan en África, fenómeno indudablemente asociado a los altos índices de infección por HIV.

* Panel de Consultores en Tuberculosis, OMS /WHO, Buenos Aires.

1. *Incidencia*

La OMS estima que en 2007 se produjeron 9.27 millones de casos nuevos en todo el mundo (139 por 100 000 habitantes) (Tabla I). En 2006 su número había sido 9.24 millones (140/100.000). De esos 9.27 millones de casos nuevos, 44% (4.1 millones) fueron pulmonares bacteriológicamente confirmados (B+), lo que significa en general que tuvieron microscopía de esputo positiva. India, China, Indonesia, Nigeria y Sur África son los 5 países con mayor número de casos incidentes. Estos y otros 17 constituyen los 22 países de más alta carga de TB. Once de ellos se encuentran en Asia, 9 en África, uno en Europa (la Federación Rusa), y otro (No. 14) en América del Sur (Brasil).

2. *Incidencia e infección HIV*

Se estima que de los 9.27 millones de casos de TB incidentes, 1.37 millones (14.8%) son HIV+. En 2007, como en los años anteriores, África tuvo la mayoría de esos casos (79%), seguida por el Sur Este Asiático (11%). Sur África concentraba el 31% de los casos de la región africana.

En la división en Regiones de la OMS (Tabla I) se han agrupado sub-regiones y países muy disímiles en población y situación de salud, lo que implica un amplio rango de dispersión de los valores medios de incidencia.

América, de las 6 regiones de la OMS, es la que presenta menor incidencia, menor número de casos y la más alta proporción de B+ (17/32: 53%).

USA y Canadá, con una población total de 340 millones de habitantes, presentan incidencias menores de 10 por 100 000 habitantes, lo que también ocurre en Cuba (población: 11 millones) y en otras pequeñas islas del Caribe. Por otro lado, las incidencias son mayores de 100/100.000 en Perú, Bolivia, Ecuador, Surinam y Guyana (estos dos últimos países con escasa población). Haití, con casi 10 millones de habitantes y 29.333 casos nuevos de TB, sigue siendo el país con mayor incidencia de TB en la Región (306/ 100 000).

Cuando se consideran los datos epidemiológicos separadamente para América Latina y Caribe (AL y C), se observa que en esta parte del continente la incidencia media estimada fue en 2007 de 59.5/100.000, casi 14 veces mayor que la de USA y Canadá juntos.

Por otra parte, los casos con B+ con respecto al total, fueron algo más frecuentes en AL y C, que en USA + Canadá, lo que podría deberse a la mayor gravedad de la TB al llegar a la consulta, en esta parte del continente.

El agrupamiento en una misma Región de países con características variadas se aplica también a Europa donde (en la sub-región oriental) 8 países presentan incidencias mayores de 100/100.000, mientras que otros 8 países (Suiza, Finlandia, Suecia, Alemania, Italia, R. Checa, Israel, Holanda y Noruega), están por debajo de 10/100.000.

Después de África, el Sur Este Asiático es la Región del mundo con mayor incidencia de casos de TB, donde India aporta más de 1.4 millones de casos (168/100.000). Le sigue el Pacífico Occidental, donde se encuentra China (98/100.000), con 1.3 millones de casos incidentes en 2007.

También África ocupa el primer lugar en proporción de casos con co-infección TB HIV+ sobre su total (casi el 38%), seguida por USA-Canadá (11.6%), aunque con un peso relativo ínfimo en cuanto a cantidad total, y por Europa con 10% (Tabla I).

Entre los casos nuevos, en todas las Regiones, la localización pulmonar es la más frecuente (entre 79% en el Mediterráneo Oriental y 93% en el Pacífico Occidental)¹.

3. Casos ya tratados y multirresistencia (MR)

Además de los 9.27 millones de nuevos casos, los casos no nuevos (pacientes con al menos un episodio anterior de TB y por lo menos un mes de tratamiento anti-TB recibido) se estimaron en 1.16 millones, dando un total de más de 10.4 millones. Un 4.9% de ellos (511.000) fueron debidos a cepas MR, 289.000 entre los casos nuevos (3.1% de todos ellos) y 221.000 entre los ya tratados (19%). De todos los casos MR, 68% presentó B+. Los países con mayor cantidad de casos de TB MR en orden decreciente fueron: India, China, Rusia, Sur África, Bangladesh y Pakistán. En la Región de las Américas el primero fue Perú, con algo más de 2000 casos MR⁶.

4. Prevalencia

Las tendencias regionales de prevalencia de TB entre 1990 y 2007, así como las proyecciones hechas para 2015 (basadas en la extrapolación de la tendencia seguida en el período 2005-2007) muestran que ésta ha ido declinando desde 1990 en las regiones de Mediterráneo Oriental, las Américas, Sur Este Asiático y Pacífico Occidental. Estas cuatro Regiones podrían disminuir a la mitad en 2015 la prevalencia que tenían en 1990 (lo que ya ha sido alcanzado en la Región de las Américas). Pero, por otra parte, en África y Europa esos niveles aumentaron sustancialmente en los años 90, y para 2007 se hallaban en

Europa bastante por encima del nivel de 1990. Las proyecciones indican que estas dos Regiones no alcanzarán la meta de disminuir a la mitad en 2015 la prevalencia que tenían en 1990, y que resulta improbable que en África se llegue a volver siquiera a la de 1990¹.

5. Mortalidad

Se estima que durante 2007 murieron de TB aproximadamente 1.3 millones de personas HIV negativas (19.7/100.000) más 456.000 HIV+. Las muertes por TB en pacientes HIV+ constituyen el 23% de las 2 millones de muertes de personas HIV+ ocurridas en 2007.

En África la mortalidad se duplicó con respecto a 1990, y en Europa aumentó de 5 a 7/100.000. En las otras regiones se redujo, en las Américas a la mitad, pero no en forma homogénea (Tabla II).

6. Notificación de casos

Hasta aquí se han presentado los datos estimados por la OMS. Los 196 países que notificaron en 2008 informaron 5.6 millones de casos nuevos y ya tratados en 2007, de los que 2.6 millones (46%) eran bacilíferos. De los casos pulmonares nuevos notificados por los programas DOTS, el 57% tuvo B+ (se esperaba un mínimo de 65%).

Un total de 170 países notificaron los casos nuevos pulmonares desagregados por sexo. De los 2.55 millones notificados, 1.65 millones fueron varones y 0.9 millones mujeres, dando una relación hombre:mujer de 1:0.54. La distribución va variando con las edades en las diferentes sub-regiones. Para mayores de 14 años, globalmente se detectaron más hombres que mujeres, pero esa relación fue menor que 1 en el grupo 0-14 años. En general, se necesita mayor investigación de las variables biológicas, epidemiológicas, demográficas, sociales y económicas que afectan esas diferencias en la incidencia y en la notificación de la TB.

La tasa de detección de casos B+ con respecto al total de casos pulmonares nuevos fue mayor que 70% en la Región Pacífico Occidental (78%) y en la Región de las Américas (76%), seguidos por Asia Sur Oriental (69%). La menor detección se observó en África (47%). Los 5.3 millones de casos TB nuevos (todas las formas) notificados en 2007 representan el 57% de los 9.3 millones estimados para casos nuevos. La tasa de detección fue mayor en Europa (75%), seguida por las Américas (71%).

7. En conclusión

Globalmente, los tres mayores indicadores de impacto: incidencia, prevalencia y tasa de mortalidad por 100 000 habitantes, están cayendo. La meta del Milenio de Naciones Unidas, *MG*, de detener y comenzar a revertir la incidencia para el año 2015 se alcanzó globalmente en 2005 (las tasas de incidencia habían tenido un pico en 2004) en cinco de las seis Regiones de la OMS. La excepción fue la Región Europea, donde las tasas permanecieron aproximadamente estables.

En general, estas estadísticas muestran que la TB continua siendo un grave problema de salud. El número total de casos sigue aún aumentando como resultado del aumento de la población. Sin embargo, el número de casos incidentes en relación a la población ha caído globalmente en 5 de las 6 regiones de la OMS (con excepción de Europa del Este y África). Pero la meta de reducir a la mitad la prevalencia y la tasa de mortalidad para 2015 con respecto a 1990 difícilmente podría alcanzarse globalmente debido a la gran diferencia, en las regiones de Europa y África, entre las tasas de 2007 y la requerida para 2015. Sin embargo, tres de las seis regiones de la OMS pueden alcanzar la meta: Mediterráneo Oriental, Sur Este Asiático y nuestra Región de las Américas.

Regiones	Total casos		Total casos TB HIV+		Total Bacilos. +	
	No.	Tasa	No.	Tasa	No.	Tasa
África	2.879.434	363	1.080.328	136	1.187.713	150
América*	294.636	32	33.356	4	157.225	17
AL y C**	280.294	59.5	31.778	6.8	150.909	32
USA+Canadá	14.377	4.3	1578	0.5	6316	1.9
Medit. Oriental	582.767	105	20.517	4	258.877	47
Europa	431.518	49	42.322	5	189.951	21
S.E. Asiático	3.165.139	181	146.042	8	1.409.708	81
Pacíf. Occid.	1.919.306	108	51.483	3	858.539	48
Total	9.272.799	139	1.374.048	21	4.062.013	61

Tabla I. Número de casos y tasas de incidencia de tuberculosis (casos/ 100 000 habitantes), 2007

Fuente: WHO Report 2009, Table A3.2: Estimated burden of TB, 1990 and 2007 (Ref 1)

*: Valores totales para América del Norte, Central, del Sur y Caribe.

** : Valores para AL y C (América Latina y Caribe).

Regiones	Total 1990		Total 2007	
	No.	Tasa	No.	Tasa
África	232.149	45	734.891	93
América	57.395	8	40.616	4
A. L y C.	54.736	13	39.174	8.3
USA + Can.	2660	<1	1442	<1
Medit. Oriental	99.518	25	104.300	19
Europa	43.963	5	63.765	7
S.E. Asiático	689.257	53	537.616	31
Pacíf. Occid.	397.633	26	290.546	16
Total	1.519.800	29	1.771.733	27

Tabla II. Tasas de mortalidad por tuberculosis
(muertes por 100 000 habitantes)

Fuente: WHO Report 2009, Table A3.2 (Ref 1)

BIBLIOGRAFÍA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing*. WHO report 2009(WHO/HTM/TB/2009.411). Geneva: World Health Organization, 2009. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/index.html
2. DYE, C. - MAHER, D. - WEIL, D. y col., *Targets for global tuberculosis control*, *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10: 460–462.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *The Global Plan to Stop TB, 2006–2015: actions for life towards a world free of tuberculosis* (WHO/HTM/STB/2006.35). Geneva: World Health Organization, 2006.
4. *The Stop TB Strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB related Millennium Development Goals* (WHO/HTM/TB/2006.368). Geneva: World Health Organization, 2006.
5. RAVIGLIONE, M. C. - UPLEKAR, M. W., WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet*, 2006, 367: 952–955.
6. WHO/IUATLD, *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*, 4th report: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance (WHO/HTM/TB/2008.394). Geneva: World Health Organization, 2008.

II. NOTIFICACIÓN NACIONAL DE CASOS DE TUBERCULOSIS

por RUBÉN FALCONE* y TERESA HERNÁNDEZ**

1. *Introducción y resumen*

La tuberculosis (TB) ocasiona cada año más de 10.000 nuevos casos de la enfermedad sin distinción de edad y sexo, pero con predominio en adultos jóvenes (con respecto a niños y adultos mayores) y varones.

La distribución de los casos muestra cifras más elevadas en las provincias del Noroeste con respecto a las registradas en el Centro-Oeste del país, contrastes que son aún mayores al comparar las cifras entre departamentos, registrándose tasas en algunos casos superiores a 100 por cada 100.000 habitantes.

La tendencia de la notificación de casos de TB ha sido al descenso durante los últimos años con una reducción anual promedio mayor en el último decenio y una baja ligeramente menor para los casos de tuberculosis pulmonar examen directo positivo.

La tendencia fue diferente en las distintas jurisdicciones y departamentos del país. Durante el último decenio las provincias con mayor tasa no han tenido una tendencia al descenso mayor que las provincias con menor tasa, pero si se observó una mayor tendencia al descenso en las jurisdicciones con mayor índice de pobreza con respecto a las jurisdicciones con menor índice de pobreza.

En los departamentos de mayor tasa de notificación y mayores índices de Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI) se observó una mayor tendencia al descenso tanto entre los que registraban mayor tasa de notificación como en los de mayor índice de pobreza, con respecto los de menor tasa y menor índice. Esto determina una reducción en la razón de tasas y una reducción de la brecha de riesgo.

2. *Características de los casos*

Durante el año 2007 se notificaron en Argentina 10.683 casos de todas las formas de TB, que representa una tasa de notificación de 27,14 casos por cada 100.000 habitantes.

El 84,6% de los casos fue de localización pulmonar, con una confirmación bacteriológica en el examen directo de esputo del 60 %. Un 5,3 % de los casos nuevos de tuberculosis pulmonar (negativo al examen directo de esputo) fue confirmado bacteriológicamente por cultivo, constituyéndose también en fuente de infección de la población.

* Médico Jefe División control de enfermedades, La Matanza.

** Bioquímica programa tuberculosis. La Matanza

De acuerdo a la clasificación radiológica, aproximadamente la mitad de los casos de tuberculosis pulmonar notificados son formas no cavitadas, con una distribución similar en cuanto a la extensión unilateral o bilateral del daño ocasionado por la enfermedad, mientras que en las formas cavitadas se observaron lesiones bilaterales predominantemente.

Del total de casos notificados durante 2007, un 14,5% tuvo localización exclusivamente extrapulmonar, siendo las localizaciones pleural, ganglionar y meníngea o del sistema nervioso central las de presentación más frecuente.

3. Distribución por edad y género de los casos

Anteriormente se citó el predominio de la notificación de casos en varones (57,8 % de los casos) y en adultos jóvenes.

La tasa de notificación de casos en varones es de 32,07 y la de mujeres de 22,35 (ambas sobre 100.000 habitantes). En ambos grupos las tasas más bajas se observaron por debajo de los 15 años de edad, elevándose las mismas por arriba de dicha edad con un valor máximo en el intervalo de 20 a 24 años, para luego descender.

La tuberculosis afecta fundamentalmente, en ambos grupos, la salud de la población económicamente activa. Alrededor del 66 % de los casos notificados correspondieron a personas entre 20 y 64 años de edad.

A partir de los 45 años la tasa de notificación es diferente entre los varones y entre las mujeres. Entre estas últimas disminuye mientras que entre los varones se eleva siendo la razón de tasas varones/mujeres cercana o superior a dos, en ese grupo etario.

4. Distribución por jurisdicción y departamentos de los casos de TB

La notificación de los casos de TB muestra diferencias en las veinticuatro jurisdicciones del país con una distribución no coincidente con la de su población. Esta resulta en diferencias en las tasas de notificación de casos por 100.000 habitantes según residencia de los mismos, y luego de realizar el ajuste de las tasas por sexo y grupos de edad.

Las tasas de notificación del total de casos arrojaron cifras en las dos jurisdicciones extremas del Noroeste del país (Jujuy y Salta), que superan el doble de la tasa nacional y en más de 20 puntos al resto de las jurisdicciones. Chaco y Formosa se ubican luego en orden decreciente.

Las jurisdicciones del país con menores tasas de notificación se ubicaron en general en la zona Centro-Oeste del país y seis de ellas tuvieron

tasas de notificación de la mitad o menos de la tasa promedio nacional siendo La Rioja la única provincia con cifras inferiores a dos dígitos.

Las diferencias en la distribución de los casos de TB entre jurisdicciones se trasladan también hacia el interior de cada una de ellas mostrando brechas entre departamentos o partidos (en el caso de Buenos Aires) más elevadas que entre las jurisdicciones o provincias.

Al comparar los departamentos con mayor y menor tasa de notificación de casos, la razón de tasas entre ambos conjuntos es, en promedio, más de 20 veces superior para los habitantes de los departamentos con mayor tasa.

En términos de distribución geográfica de la TB, en la zona Centro-Oeste de Argentina se registran bajas tasas de notificación de casos de TB, inversamente a lo que se observa en las zonas Norte, Sur y Este del país y en algunos partidos de la provincia de Buenos Aires, sobre todo en los que rodean a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tanto las provincias como los departamentos con mayor porcentaje de población con NBI contribuyen proporcionalmente con más casos que aquellos con menor porcentaje.

La comparación de ambos conjuntos y sus respectivas tasas, demuestra que la razón entre la tasa de notificación promedio de casos de TB de aquellos lugares con mayor índice de NBI con respecto a la de los de menor índice es aproximadamente de 2,5 (riesgo de dos y media veces mayor de contraer la enfermedad).

5. Tendencia de la notificación del total de casos de tuberculosis

La notificación de casos de TB en la República Argentina ha registrado una tendencia al descenso durante los últimos 20 años y en 2007 (10.683 casos) alcanzó su menor valor, con una cifra de casos notificados inferior en más de un 20 % inferior a la cifra de 1985 (13.369 casos).

La tendencia al descenso registrada por la notificación de casos de TB en el último decenio ha sido mayor que en el decenio anterior.

6. Tendencia de la notificación de casos de tuberculosis pulmonar examen directo positivo

La notificación de casos de tuberculosis pulmonar y de aquellos con examen directo positivo, que al ser la principal fuente de infección de la población tienen una gran importancia en la transmisión de la enfermedad, también ha sido al descenso, fundamentalmente en el

grupo de 15 años y más (que no incluye a los niños y niñas en los que la confirmación bacteriológica es más baja). Sin embargo su descenso es menor al de la notificación nacional de casos totales.

7. Cambios en la distribución de la tuberculosis por grupos de edad y género

La tendencia al descenso registrada en la notificación de casos de tuberculosis durante el último decenio se observó en todos los grupos de edad con variantes de acuerdo al género. En varones hubo un aumento en el grupo de 15 a 19 años y estabilidad en el grupo de 10 a 14 años y en ambos géneros las tasas de notificación de casos de TB se incrementaron en el grupo de 20 a 24 años de edad, que pasó a ser actualmente el predominante, en lugar del de 25 a 29 años como era anteriormente.

La enfermedad, por lo tanto, continuó ocasionando mayor número de casos por habitantes en las edades jóvenes. La diferencia entre las tasas de los adultos jóvenes y de los adultos mayores se incrementó en la última década. El descenso en la notificación de casos de TB en menores de 15 años y en adultos mayores contribuyó proporcionalmente más al descenso en la tasa del total de casos que la disminución registrada entre los adultos jóvenes, que ha sido considerablemente menor.

8. Cambios en la distribución de la tuberculosis por jurisdicción

Las nueve provincias que registraban tasas de notificación de casos de TB superiores a la Tasa Nacional en 1997 mostraron una tendencia neta al descenso, siendo las de Entre Ríos y Chubut las que presentan 10 años después mayor tendencia y tasas actuales menores a la nacional. Las restantes, Buenos Aires, Corrientes, Santa Cruz, Salta, Jujuy, Chaco y Formosa, en cambio, a pesar del descenso aún muestran tasas superiores a la registrada en el total del país. Las últimas cuatro citadas y en ese orden muestran las tasas actualmente más elevadas a nivel nacional.

La Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Santiago del Estero y San Luis aumentaron sus tasas en el último decenio. La actual tasa de la C.A.B.A. supera en más de 10 puntos la nacional. San Luis y Santiago, en cambio, aún muestran cifras locales inferiores a la de todo el país.

Catamarca, Neuquén, Río Negro, San Juan y Tierra del Fuego descendieron sus tasas más de 10 puntos en el último decenio.

Las restantes provincias: Córdoba, La Pampa, Mendoza, Misiones, Santa Fe, Tucumán y La Rioja tuvieron tendencia al descenso, relativa

estabilidad en sus tasas en el último decenio y cifras actuales inferiores a la del país. La Rioja muestra la única tasa inferior a los dos dígitos.

9. Efecto de los cambios en la notificación de casos de tuberculosis en las brechas entre jurisdicciones y departamentos

Como dato relevante es de citar la reducción, en el último decenio, de la brecha entre las jurisdicciones y departamentos con mayor y menor índice de NBI, al registrarse una tendencia al descenso mayor en las primeras con respecto a las segundas.

10. Mortalidad

La mortalidad por TB en la República Argentina es para el bienio 2005-2006 de 2,1 casos cada 100.000 habitantes. Un número levemente superior a las 800 muertes en todo el país muestra una distribución coincidente, en líneas generales, con los parámetros anteriormente citados en cuanto a la distribución geográfica de los casos. Así, las jurisdicciones de mayor tasa (superiores a la tasa nacional en más de dos puntos) son Jujuy, Formosa, Chaco y Salta, en ese orden decreciente. Tasas levemente superiores presentan Catamarca, Corrientes, Chubut, Neuquén y Santiago del Estero, mientras que Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Córdoba, Entre Ríos, La Pampa, Mendoza, Misiones, Río Negro, San Juan, San Luis, Santa Cruz, Santa Fe, Tierra del Fuego, Tucumán y La Rioja presentan tasas inferiores a la nacional. La Rioja también es la provincia de menor tasa de mortalidad del País (0,62 casos cada 100.000 habitantes).

11. Asociación TB-HIV

Según datos oficiales del año 2007 la coinfección por HIV-TB arroja una cifra del 3,3 % para el total de las jurisdicciones del país. Dicha cifra puede ser superior tomando datos de laboratorio y estudios de multiresistencia. La mortalidad por Asociación HIV-TB representa un 14,41 % del total de muertes relacionadas con la TB (Tasa de 0,30 casos cada 100.000 habitantes). El mayor porcentaje de abandonos, el aumento de localizaciones extrapulmonares y la asociación con la drogoresistencia son características de la enfermedad TB con asociación HIV.

12. Drogorresistencia

Se estima en un 2,2 %, según datos del bienio 2005-2006 la presencia de TB-MDR primaria sobre notificaciones de TB, siendo mayor el porcentaje en pacientes inmunodeprimidos (asociación HIV-TB). En el caso de pacientes previamente tratados ese porcentaje sube al 15,4 %.

13. Cohortes anuales

Los Tratamientos de pacientes con TB son evaluados al finalizar el mismo. Los últimos datos oficiales arrojan cifras que aún no cumplen con las metas previstas por el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, siendo entre 75 y 80 % la Tasa de Éxito, una cifra inferior a dos dígitos (alrededor del 9 %) en abandonos y una tasa de traslado cercana al 5 %. El análisis se hace sobre los casos pulmonares D (+), fuente de infección en la comunidad, fundamentalmente.

Jurisdicción	Todas las formas		Casos pulmonares		Confirmados por examen bacteriológico		Examen directo positivo		Casos extra-pulmonares	
	Número	Tasa	Número	Tasa	Número	Tasa	Número	Tasa	Número	Tasa
Argentina	10.683	27,14	9038	22,96	6065	15,41	5574	14,16	1551	3,94
Capital Federal	1164	38,36	1001	32,99	597	19,68	530	17,47	158	5,21
Buenos Aires	4525	30,33	3782	25,35	2508	16,81	2283	15,30	740	4,96
Catamarca	44	11,55	39	10,24	31	8,14	31	8,14	5	1,31
Córdoba	373	11,26	306	9,24	202	6,10	176	5,32	67	2,02
Corrientes	346	34,50	305	30,42	259	25,83	258	25,73	35	3,49
Chaco	446	42,74	406	38,91	279	26,74	272	26,07	38	3,64
Chubut	115	25,24	102	22,39	77	16,90	73	16,02	13	2,85
Entre Ríos	253	20,35	229	18,42	137	11,02	137	11,02	22	1,77
Formosa	216	40,54	196	36,79	156	29,28	156	29,28	18	3,38
Jujuy	454	67,67	375	55,89	314	46,80	314	46,80	79	11,77
La Pampa	52	15,78	45	13,65	28	8,50	25	7,59	7	2,12
La Rioja	18	5,38	18	5,38	14	4,19	14	4,19	0	0,00
Mendoza	226	13,21	144	8,41	111	6,49	109	6,37	24	1,40
Misiones	236	22,21	221	20,80	157	14,78	146	13,74	14	1,32
Neuquén	58	10,76	54	10,02	35	6,49	33	6,12	4	0,74
Río Negro	87	14,65	72	12,12	51	8,59	43	7,24	14	2,36
Salta	776	64,46	634	52,67	325	27,00	309	25,67	141	11,71
San Juan	99	14,43	89	12,98	62	9,04	50	7,29	10	1,46
San Luis	70	16,34	61	14,24	36	8,41	36	8,41	9	2,10
Santa Cruz	77	34,69	59	26,58	49	22,08	44	19,83	18	8,11
Santa Fe	577	17,92	498	15,46	391	12,14	360	11,18	76	2,36
S. del Estero	207	24,15	184	21,46	100	11,66	97	11,31	14	1,63
Tierra del Fuego	18	14,68	13	10,60	10	8,15	9	7,34	5	4,08
Tucumán	225	15,44	186	12,76	120	8,23	116	7,96	39	2,68
Otros países	21		19		16		15		1	

Tabla I. Notificación de casos de tuberculosis, todas las formas, pulmonares y extrapulmonares, por jurisdicción
Número y tasa por 100.000 habitantes. República Argentina, 2007

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni", con base en los datos de los Programas de Control de la Tuberculosis de las 24 Jurisdicciones del país. Ministerio de Salud, Argentina, Agosto de 2008

Año	Todas las formas		Casos pulmonares		Confirmados por examen bacteriológico		Examen directo positivo		Meningitis 0 a 4 años		Casos extra-pulmonares	
	Número	Tasa	Número	Tasa	Número	Tasa	Número	Tasa	Número	Tasa	Número	Tasa
1985	15.992	52,3	12.031	39,4	8423	27,6	7620	24,9	51	1,47		
1986	14.681	47,3	11.026	35,5	7484	24,1	6916	22,3	33	0,95		
1987	13.369	42,4	10.130	32,2	7001	22,2	6456	20,5	55	1,57		
1988	13.267	41,5	10.124	31,7	6701	21,0	6249	19,6	33	0,94		
1989	12.634	39,0	9858	30,4	6330	19,5	5872	18,1	38	1,08		
1990	12.355	38,1	9486	29,3	5964	18,4	5533	17,1	25	0,72		
1991	12.181	37,3	9435	28,9	5912	18,1	5508	16,9	25	0,75		
1992	12.596	38,6	9630	29,5	6026	18,5	5587	17,1	29	0,87		
1993	13.914	41,3	10.698	31,8	6423	19,1	5948	17,7	41	1,18	1778	5,45
1994	13.683	40,6	10.739	31,9	6166	18,3	5738	17,0	21	0,61	1963	5,83
1995	13.450	38,7	10.383	31,0	6002	17,3	5707	16,4	22	0,64	1814	5,22
1996	13.397	38,5	11.195	32,2	6222	17,9	5787	16,6	19	0,56	1806	5,19
1997	12.621	35,5	10.713	30,1	5742	16,1	5319	15,0	7	0,26	1754	4,93
1998	12.276	34,0	10.609	29,4	5641	15,6	5234	14,5	15	0,43	1671	4,63
1999	11.871	32,5	10.086	27,6	5762	15,8	5234	14,3	9	0,26	1496	4,09
2000	11.767	31,8	9765	26,4	6291	17,0	5341	14,4	10	0,29	1773	4,79
2001	11.464	30,6	9605	25,6	6467	17,3	5595	14,9	14	0,40	1727	4,61
2002	11.545	30,5	9608	25,3	6182	16,3	5668	15,0	5	0,14	1865	4,92
2003	12.278	32,0	10.350	27,0	6804	17,2	5910	15,4	17	0,48	1812	4,72
2004	12.079	31,1	10.172	26,2	6310	16,2	5642	14,5	11	0,41	1677	4,32
2005	11.242	29,1	9579	24,8	6121	15,9	5575	14,4	9	0,27	1561	4,04
2006	11.068	28,4	9398	24,1	6126	15,7	5616	14,4	5	0,15	1443	3,70
2007	10683	27,14	9038	22,96	6065	15,41	5574	14,16	8	0,24	1551	3,94

Tabla II. Evolución de la notificación de casos de tuberculosis. Todas las formas, pulmonares, extrapulmonares y meningitis tuberculosa de 0 a 4 años. Número y tasa por 100.000 habitantes, República Argentina

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER "Emilio Coni", con base en los datos de los Programas de Control de la Tuberculosis de las 24 Jurisdicciones del país. Ministerio de Salud, Argentina, Agosto de 2008.

Tabla III
TASAS CADA 100.000 HABITANTES

Jurisdicción	Año 1997	Año 2007
Buenos Aires	39,86	30,33
Ciudad Autónoma de Bs. As.	26,51	38,36
Catamarca	22,62	11,55
Córdoba	15,19	11,26
Corrientes	48,55	34,50
Chaco	58,56	42,74
Chubut	43,24	25,24
Entre Ríos	42,77	20,35
Formosa	49,41	40,54
Jujuy	105,49	67,67
La Pampa	22,60	15,78
La Rioja	20,36	5,38
Mendoza	17,33	13,21
Misiones	26,94	22,21
Neuquén	23,56	10,76
Río Negro	31,21	14,65
Salta	103,40	64,46
San Juan	27,26	14,43
San Luis	13,01	16,34
Santa Cruz	60,12	34,69
Santa Fe	24,06	17,92
Santiago del Estero	18,43	24,15
Tierra del Fuego	31,04	14,68
Tucumán	17,79	15,44

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni", con base en los datos de los Programas de Control de la Tuberculosis de las 24 Jurisdicciones del país. Ministerio de Salud, Argentina, Agosto de 2008.

BIBLIOGRAFÍA

1. 2º Foro de Investigación en Argentina-Encuentro de Investigadores y Decidores –Panel: Agenda de Investigación y Evidencias:diálogo entre investigadores y decisores de política sanitaria - Octubre 2007.www.saludinvestiga.org.ar/pdf/fisa-material/Bossio.ppt
2. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni", BOSSIO, J. - ARIAS S. - LANDRA, F.. *Notificación de Casos de Tuberculosis en la República Argentina - Período 1980-2006*, Nov. 2007.

3. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni", BOSSIO, J. - ARIAS, S. - LANDRA, F., *Notificación de Casos de Tuberculosis en la República Argentina - Período 1980-2007*, Sept. 2008.
4. Manual O.M.S. *Control Global de la Tuberculosis* – 1995.
5. *The Global Plan to Stop TB 2006–2015*. <http://www.stoptb.org/globalplan>
6. Guías técnicas para la vigilancia del VIH entre los pacientes con tuberculosis OMS-2004.06.
7. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la Tuberculosis OPS 2001.
8. Mejora del diagnóstico y tratamiento de Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia negativa en adultos y adolescentes OMS 2008.

III. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS EN LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

por MÓNICA PONTINO*

1. *Análisis epidemiológico* *Tendencia*

Desde el año 1998 hasta el 2001, los casos de tuberculosis denunciados al programa de la Ciudad de Buenos Aires registraron lenta y progresivamente un discreto aumento entre los argentinos y los nacidos en el exterior del país (Tabla I y fig. 1). Pero esta tendencia en alza no es muy marcada por lo cual, la recta de regresión observada, tiene una pendiente casi nula.

En el período comprendido entre 2002 - 2008 la proporción del total de casos denunciado al Programa de tuberculosis, entre los pacientes nativos, descendió en un 8,4% desde el 2002 (584) al 2005 (535) y un 12,9% (528) entre 2006 a (460) 2008. Entre los extranjeros en cambio esta tendencia ha ido progresivamente aumentando desde 42,2% en el 2002 (427) a un 57,6% (626) en el 2008 (fig. 2).

De esta forma, se ha dibujado una doble curva en la tendencia, la descendente de los enfermos con Tuberculosis nacidos dentro del país y la claramente ascendente de los nacidos en estos países.

2. *Nacionalidades*

La proporción de casos de tuberculosis entre los bolivianos registró un importante aumento: 22% en el 2002 a un 38,4% en el 2008. La nacionalidad boliviana representó en el 2008 un 66,6% entre los pacientes

* Bioquímica Programa Tuberculosis.

extranjeros y un 38,4% con respecto al total de casos notificados al Programa. La nacionalidad peruana un 22,7% entre extranjeros y un 13,1% en el total. Las demás nacionalidades no experimentaron cambios significativos durante ese periodo (figura 3). En el 2008, los extranjeros aportaron un 57,64% de los casos diagnosticados de tuberculosis.

En Buenos Aires se estima, aun sin estadísticas oficiales, que la cifra de extranjeros llegaría a un 20% o 30% en barrios del sur porteño, en su mayoría son de nacionalidad boliviana y minoritariamente por las nacionalidades peruana y paraguaya. Los peruanos también se distribuyen, en la región central de la ciudad: Almagro y Balvanera. Los de nacionalidad paraguaya en cambio tienen una distribución más homogénea, pero con un ligero predominio en la zona sur de la ciudad (fig. 4). Esto ha traído un crecimiento demográfico de la población en esta última zona y como consecuencia un aumento de asentamientos. Lo cual favorece la transmisión del *Mycobacterium tuberculosis* por un mayor grado de hacinamiento y pobreza.

3. Distribución geográfica

El análisis de la distribución de todos los casos denunciados al Programa de Tuberculosis, por área de residencia, ofrece el conocimiento de cuales son las zonas que presentan mayor riesgo. Este riesgo lo dan las distintas tasas (definidas como número de casos por 100.000 habitantes), encontradas en cada área a lo largo de este período de tiempo (fig. 5).

Cada zona posee un patrón epidemiológico propio y característico. Mientras la zona Norte registra una reducción global de un 26,4% en las tasas de notificación desde el 2002 al 2008. La zona Centro de la urbe presenta una ligera disminución, de un 5,5% en el mismo período.

La zona sur de Buenos Aires, por lo comentado anteriormente, posee la mayor concentración de los casos denunciados: 512 en el 2002 y 660 en el 2008, lo cual representó un aumento global de 28,9 % durante estos 7 años, a razón de 4,8% anual como promedio⁵ (Tabla II). Las tasas de la zona sur, son superiores a las tasas generales de la ciudad de Buenos Aires encontradas en ese período de tiempo. Lo que hace que una parte de los nuevos casos de tuberculosis estimados, son imputables a este crecimiento demográfico en esta zona de la ciudad.

4. Grupo etario

Analizando la distribución según grupo de edades, vemos que la incidencia se concentra en los adultos de edades comprendidas entre 15 y 44 años, etapa de la vida de mayor productividad económica y en

la que también se producen los principales movimientos migratorios hacia ciudades donde existan mejores condiciones laborales. Esto es lo que se refleja en nuestros datos en donde la proporción de casos, es elevada en la comunidad boliviana, para ese grupo etario. A partir de los 45 años el porcentaje de casos de tuberculosis, disminuye para todas las nacionalidades, encontrando los menores porcentajes en los pacientes mayores de 65 años (fig. 6). Con respecto al grupo menor de 15 años observamos que de 136 casos, 112 (82%) eran argentinos, dentro de los cuales 100 o sea el 89% residían en la zona sur porteña. Esto nos lleva a suponer que probablemente serían hijos de extranjeros residentes en la zona (figs. 7 y 8).

Este pico encontrado en edades tempranas, estaría dando la pauta de la activa transmisión de la bacteria en el medio, porque como bien sabemos el niño adquiere la infección tuberculosa a partir de un adulto bacilífero de su entorno, por lo tanto es un excelente indicador de cómo se encuentra la tuberculosis en una comunidad y del éxito o fracaso de las medidas de control de un programa ⁷.

Este tipo de curva en la cual se observa un aumento de la incidencia a edades comprendidas entre 0 a 45 años, es característico de los países en vía de desarrollo. En países desarrollados, en cambio, la proporción de casos va aumentando a medida que se acerca a edades más avanzadas, alcanzando su pico máximo en los mayores de 65 años. Esta situación es debida, no solo por el aumento en la expectativa de vida, sino también al aumento de ancianos institucionalizados, a menudo con enfermedades crónicas que favorecen la reactivación de procesos antiguos ⁸.

5. Otras variables epidemiológicas (tabla III)

El análisis de la distribución por sexo, de todas las formas de tuberculosis en el período 2002-2008, refleja una tendencia similar a la descrita en otras regiones del mundo, aproximadamente un 60% de los casos que se reportan son hombres. La razón anual varón/mujer por año, se mantiene alrededor de 1,4. Esta razón a favor del sexo masculino se mantiene en todos los grupos etarios, excepto para el grupo de 0 a 15 años, cuya razón es de alrededor de 0,9. Por otro lado, la tuberculosis pulmonar fue la forma de localización más frecuente de la enfermedad, con aproximadamente el 80 por ciento de los casos declarados. Respecto al estado bacteriológico de los casos, en 525 individuos la microscopia directa resultó positiva y por tanto eran fuentes potenciales de contagio, especialmente en los 908 casos que presentaron formas de localización respiratoria: 851 pulmonar y 57 pulmonar-extra pulmonar (2008). Lo importante, es que este problema se concentra sobre

todo en los individuos más jóvenes, entre los 15 y los 44 años. Las mujeres también presentaron un buen porcentaje infectivo (40,2%), lo cual es preocupante ya que ellas son una fuente de promoción de la enfermedad en niños pequeños.

Paralelamente, la notificación de pacientes residentes en la ciudad de Buenos Aires, ha oscilado de 1011 en el 2002 hasta 1086 en el 2008, con un pico en el 2004 de 1247 casos. La proporción media anual de casos nuevos, en el periodo 2002-2008 fue de 83,2%. Si bien, la epidemia de VIH ha acrecentado la incidencia de tuberculosis en los adultos jóvenes, que provienen de ciudades de alta endemia⁹, en nuestro medio esta coinfección no ha constituido un riesgo de incremento en la morbilidad. Entre los pacientes argentinos la comorbilidad VIH-Tuberculosis, muestra una pendiente negativa, ha descendido desde un 17% 2002 a un 11,7% 2008. En los extranjeros, en cambio, no se detectan muchos casos con esta doble infección. Excepto entre los pacientes de nacionalidad peruana, quienes presentaron una tendencia positiva con un aumento de un 5,1% (6 de 117) en el 2007 a 9,9% (14 de 142) en el 2008.

Se notificaron al Programa de tuberculosis en el 2008, 273 cultivos positivos, de los cuales 16 (5,9%) eran multirresistente. La prevalencia de multirresistencia, según datos reportados al Programa, ha descendido de un 6,8% en el 2006 a un 5,9% en el 2008.

Los retratamientos (abandono, recaída, fracaso terapéutico) representaron un promedio anual de 8,3% de los casos de tuberculosis notificados. En el periodo 2006 - 2008 la tendencia en los retratamientos descendió en un 27,08% entre los argentinos, en cambio entre los pacientes bolivianos hubo un incremento de 4,9% a 6,4%. En los de nacionalidad peruana el incremento fue mayor, de 6,9% a un 12,6%.

6. Evaluación del tratamiento o desenlace

Los cuatro desenlaces más importantes, para determinar el correcto funcionamiento de un Programa son:

Éxito, pacientes que finalizaron el tratamiento, sin tener en cuenta una baciloscopia y a los pacientes que tuvieron una baciloscopia negativa al final del tratamiento.

Fracaso terapéutico, pacientes sin tratamiento previo, quienes iniciaron el tratamiento por tuberculosis con baciloscopia positiva y continúan presentándola al quinto mes o más tarde en el curso del mismo.

Defunción cuando el paciente muere antes o durante el tratamiento independientemente de la causa (incluyendo diagnóstico post mortem).

Abandono a aquellos pacientes que no se presentan para recoger su medicación durante más de dos meses consecutivos, después de la fecha de la última cita.

El fracaso terapéutico como desenlace se encuentra en el orden anual del 0,3% a 0,5% de las notificaciones, de pacientes residentes en la ciudad de Buenos Aires.

En los casos clasificados como nuevos (pacientes sin tratamiento previo o que lo recibió por menos de 4 semanas), las defunciones denunciadas descendieron en un 44,44% desde el 2006 al 2008. El éxito en el tratamiento, aumento desde un 57,90% en el 2006 a un 60,60% en el 2008 y la proporción de abandonos aumento de 12,20% a 16,5% en el mismo periodo.

En los retratamientos la defunción descendió en un 50%, mientras que el éxito en el tratamiento aumento de 38,71% en el 2006 al 47,73% en el 2008. La proporción de abandonos en cambio se mantuvo alrededor de 22,6% (figura 9).

De la totalidad de los abandonos (106), 15 (14,15%) eran peruanos, 39 (36,79%) argentinos y 45 (42,45%) bolivianos. Concentrándose, la mayor parte en la zona sur de la ciudad porteña (65%), que es la que tiene la más alta densidad de población y la que aglutina los peores indicadores socio-económicos, favoreciendo por lo tanto la persistencia y dispersión de la enfermedad.

O sea que si bien en estos tres últimos años ha descendido las defunciones y aumentado la proporción de éxito, el fracaso en el cumplimiento y finalización del tratamiento por parte de los enfermos, aún persisten.

7. Conclusión

El cambio en la epidemiología de la tuberculosis en el pasado fue consecuencia de una interacción compleja entre factores políticos, sociales, económicos, culturales y ambientales. Actualmente estamos presenciando una pandemia incipiente de una “nueva tuberculosis” con características diferentes, que resultan de interacciones más complejas entre factores antiguos y factores nuevos¹³.

Tabla I
Porcentaje de distribución por nacionalidad período 1998-2001

	1998	1999	2000	2001
Argentina	67,3	65,2	70,0	69,1
Boliviana	17,9	18,0	18,5	15,3
Peruana	5,8	6,4	6,4	8,3

Tabla II
 Periodo 2002-2008 Ciudad de Buenos Aires

Zona	Tasa por 100.000		Variación en porcentaje	
	2002	2008	Global	Media anual
Norte	16,09	11,84	-26,4	4,5
Centro	24,15	22,81	-5,5	0,9
Sur	63,75	82,18	+28,9	4,8

Variación: - Reducción global = valor al inicio del período - valor al final del período / valor al inicio del período x 100

- aumento global = valor al final del período - valor al inicio del período / valor al inicio del período x 100

** Reducción o aumento media anual = porcentaje de reducción o aumento global / (número de años - 1)

Figura 1

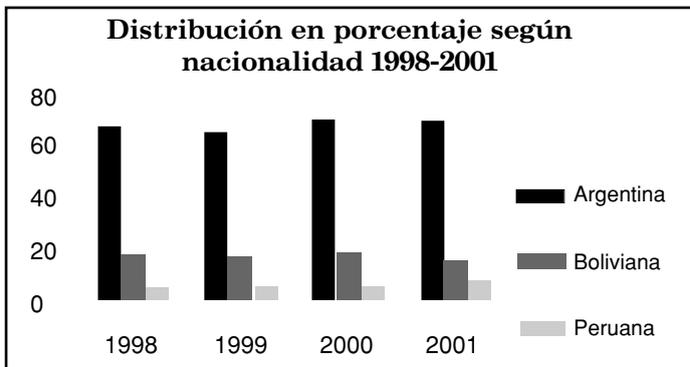


Figura 2

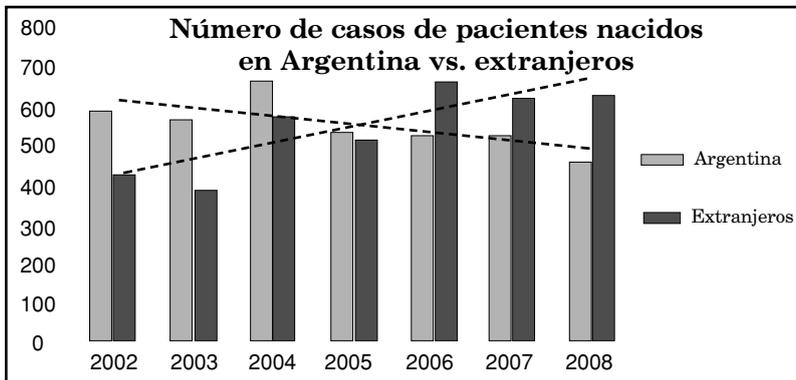


Tabla III

	2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008	
	N°	%												
Femenino	445	(44)	433	(45,6)	521	(41,8)	445	(42,3)	496	(41,6)	506	(44,3)	454	(41,8)
Masculino	566	(56)	516	(54,4)	721	(57,8)	607	(57,7)	696	(58,3)	637	(55,7)	632	(58,2)
VIIH-SIDA	117	(11,6)	89	(9,4)	87	(7,0)	88	(8,4)	125	(10,5)	83	(7,3)	80	(7,7)
Pulmonar	803	(79,4)	782	(82,4)	1008	(80,8)	895	(85,1)	890	(74,6)	907	(79,4)	851	(78,4)
Ext. Pulmonar	183	(18,0)	167	(16,7)	201	(16,1)	142	(13,5)	165	(13,8)	151	(13,2)	172	(15,8)
Ambas	ND		ND		ND		ND		131	(11,0)	76	(6,6)	57	(5,2)
Nuevo	800	(80,0)	780	(82,2)	946	(75,9)	779	(74,0)	1043	(87,4)	1059	(92,7)	981	(90,3)
Retratamiento	ND		ND		ND		97	(9,2)	90	(7,5)	79	(6,9)	105	(9,7)

ND: no disponible

Figura 3

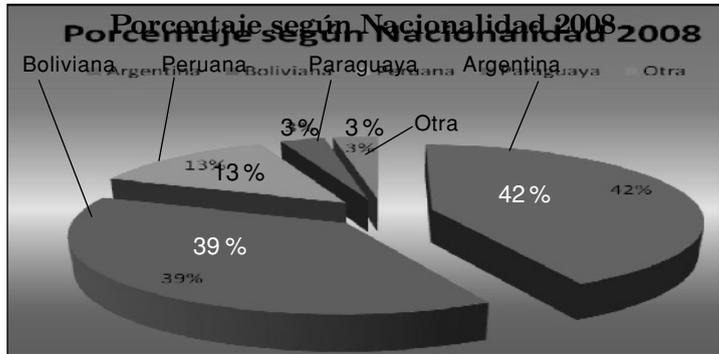


Figura 4

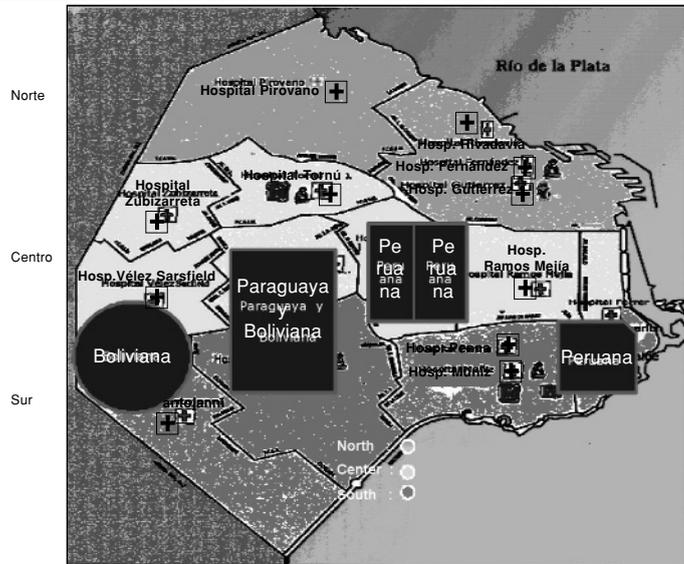


Figura 5

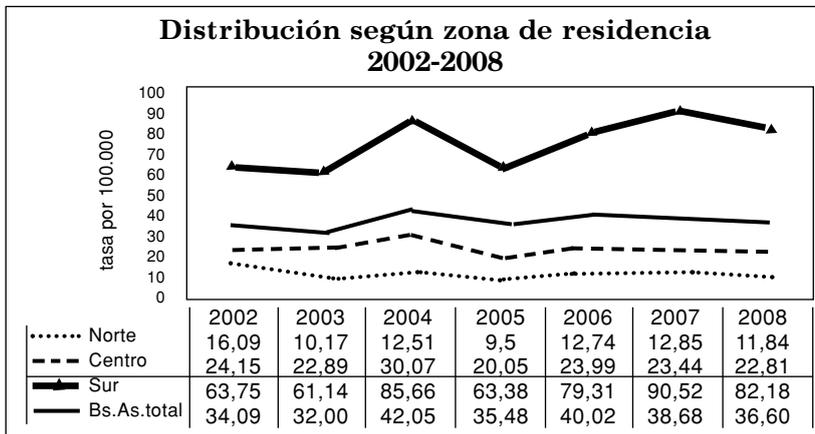
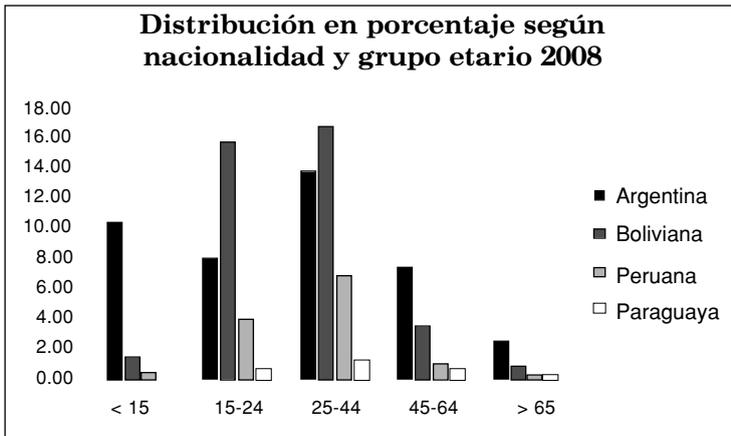


Figura 6



MEDIANA: Argentina=28 Boliviana=25 Peruana=29 Paraguaya=3

Figura 7

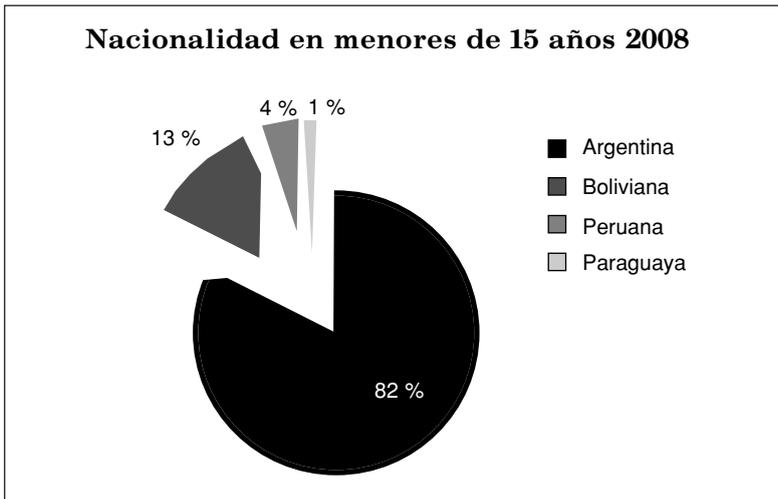


Figura 8

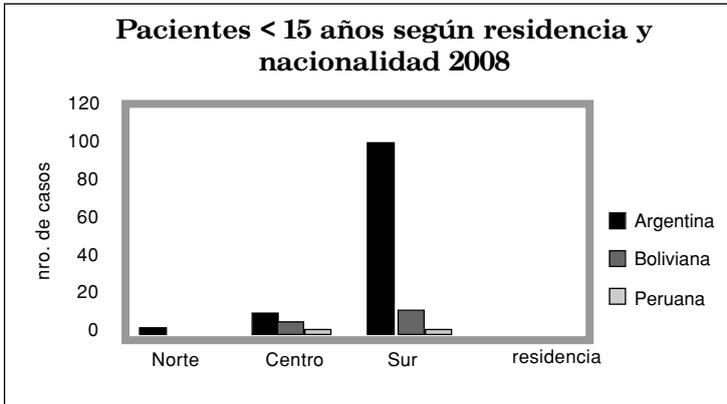
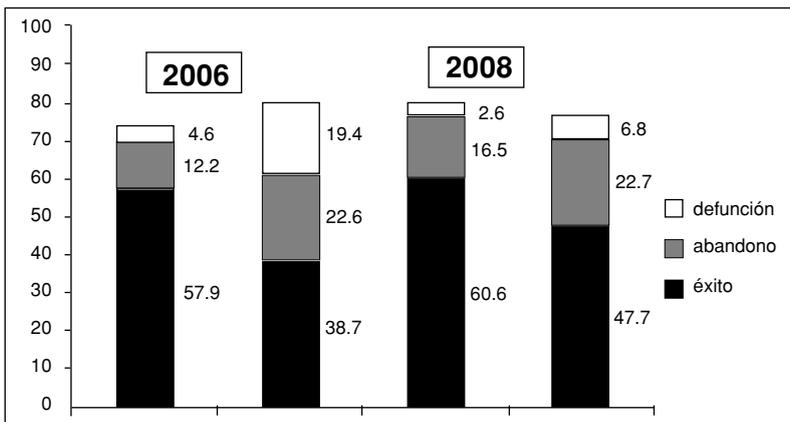


Figura 9

Desenlace según clasificación del paciente 2006-2008



BIBLIOGRAFÍA

1. VENDRAMINI, S. H. F. - VILLA, T. C. S. - CARDOZO GONZALES, R. I. - MONROE, A. A., *Tuberculosis no idoso: análise do conceito*. Rev Latinoam Enfermagem 2003 janeiro-fevereiro; 11(1):96-103.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *The global Plan to Stop TB 2006-2015*, Geneva: WHO; 2006.
3. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Informe de la IIª Reunión Regional sobre actividades de colaboración Interroganticas TB/VHI. México: OPS; 2005
4. CAMINERO, J. A., *Inmigración y Tuberculosis*, Enf Emerg 2001; 3(2):70-76
5. BORROTO GUTIÉRREZ, S. - ARMAS PÉREZ, L. - GONZÁLEZ OCHOA, E. - PELÁEZ SÁNCHEZ, O. - ARTEAGA YERO, A. L. - SEVY COURT, J., *Distribución y tendencia de la Tuberculosis por grupos de edades y por Municipios en la Ciudad de La Habana, Cuba. (1986-1998)*, Rev. Esp. Salud Pública 2000,74:507-515 N° 5-6 - Septiembre-Diciembre 2000.
6. CAMINERO LUNA, J. A., *Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas*, 2003:45-46.
7. REYES, A. - DÍAZ, M. - PÉREZ, A., *Tuberculosis y SIDA: algunos aspectos epidemiológicos en 72 enfermos cubanos*, Rev Cubana Med Trop. 2004; 56(1):33-5.
8. GENG, E. - KREISWIRTH, B. - DRINER, C. et al., *Changes in the transmission of tuberculosis in the New York City from 1990 to 1999*, N Eng J Med 2002; 346: 1453 – 1458.
9. OMS, *La Mortal Intersección entre Tuberculosis y VIH CDC en Español*, 2006. [Citado 19 Nov 2007]. Disponible en: <http://www.wcdc.org/Spanish/Vih/pubs/facts/S-hirtb.htn>.2003.
10. OLIVEIRA, H. B. - MOREIRA, F. D. C., *Recidivas em tuberculose e seus fatores de risco*, Rev.Panam. Salud Pública. 2000; 7(4):232–41.
11. OLIVEIRA, H. B. - MOREIRA, F. D. C., *Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episódios prévios*, Campinas SP, Brasil, 1993–1994. Rev. Saude Publica. 2000; 34(5):437–43.
12. PULIDO, O. F. - PEÑA, S. R. - RUBIO, R. G. - GONZÁLEZ, G. J. - PÉREZ-HERRERO, C. J. R. - VÁZQUEZ, R. J. J. - PÉREZ-MEDEL, A.P., *Factores predictivos del abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana*, Rev. Clin. Esp. 1997; 197(3): 163–6.
13. REICHMAN, L. B., *The U-shaped curve of concern*, Am Rev Respir Dis 1991; 144: 741-742.

CAPÍTULO IV

ANATOMÍA PATOLÓGICA

I. ANATOMÍA PATOLÓGICA, por ANALÍA PEDERNEA*

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa aguda o crónica causada por el *Micobacterium tuberculosis* que afecta principalmente a los pulmones pero puede afectar cualquier órgano o tejido de la economía. Los dos principales bacilos patógenos son el *micobacterium tuberculosis hominis* y el *micobacterium tuberculosis bovis*. Se trata de microorganismos ácido alcohol resistentes que se tiñen con carbofucsina. (no todos los bacilos ácido alcohol resistentes son micobacterias). Los *Micobacterium tuberculosis* forman parte de un grupo numeroso de bacilos gram positivos, ácido resistentes que incluyen gérmenes patógenos y saprófitos. Los patógenos son:

Variante humana, variante bovina, variante aviaria y variante de los poiquilotérmicos, siendo responsables en el 95% de las infecciones la humana y un 5% de los casos es a consecuencia de la bovina. Existen pocos casos publicados actualmente de hallazgos de enfermedad TB originada en la de los animales fríos (personas en contacto en acuarios o saunas con lesiones epidérmicas).

El listado de los bacilos acidorresistentes patógenas se completa con *Micobacterium paratuberculosis* y *Micobacterium leprae*.

La TB es una infección con lesiones histológicas de tipo granulomatoso, proliferativo y celular llamado tubérculo.

La TB no es la única infección granulomatosa. Las otras son: tularemia, brucelosis, sarcoidosis, sífilis, linfogranuloma venéreo inguinal, algunas micosis y lepra⁴.

El tubérculo es tan característico, que frecuentemente se puede sospechar o diagnosticar que se trata de esta enfermedad por el examen

* Jefe de Unidad Anatomía Patológica Hospital Tornú.

histológico del tejido, sin importar la localización de la muestra remitida para estudio.

Sea cual sea el tejido u órgano afectado el tubérculo tiene características anatomopatológicas propias. Al inicio del granuloma se acumulan los polimorfonucleares seguidos por una proliferación de células mononucleares redondas que guardan cierta semejanza con las células epiteliales, de allí la denominación de “células epiteloideas”; el núcleo de las mismas es de forma alargada u oval, con citoplasma rosáceo abundante, granuloso (son fagocitos mononucleares que han ingerido bacilos de la TB completos o fragmentados). Por fuera de las células epiteloideas y a veces, también, en el centro del granuloma se detectan las células multinucleadas de Langhans (células gigantes con abundante citoplasma rosado y muchos núcleos redondos u ovals dispuestos en forma de herradura en la periferia del citoplasma, semejando a una célula gigante tipo cuerpo extraño). En ocasiones se puede no observar las células de Langhans, pero su ausencia no debe considerarse prueba en contra del carácter tuberculoso del granuloma. Alrededor del acúmulo de células epiteloideas y células gigantes existe una zona periférica, tipo collar o anillo, de fibroblastos y linfocitos.

Hasta aquí se ha descrito el cuadro microscópico del “tubérculo duro” ya que no presenta reblandecimiento o necrosis central. El tubérculo duro experimenta dos modificaciones: a) la zona central de células epiteloideas sufre una necrosis caseosa granular transformándose en un área rosada con restos amorfos de los citoplasmas celulares; esta “caseificación central” es el elemento histológico más característico del granuloma tuberculoso. b) la segunda modificación es por fuera del tubérculo que con el tiempo muestra una pared inflamatoria circundante fibrocítica y fibroblástica que delimita el granuloma y el tejido adyacente.

La evolución del tubérculo depende de la resistencia del huésped, si esta es la adecuada y la lesión permanece pequeña, localizada por la pared fibroblástica, cura por fibrosis progresiva con depósito de calcio posterior en las zonas de fibrosis. A la inversa, si el huésped no ofrece la resistencia efectiva para la infección, los procesos dentro del órgano afectado son de tipo destructivo y pueden ir hacia otros órganos o tejidos.

El bacilo de la tuberculosis es un bastoncito delgado, encorvado o acodado que mide 2 a 10 micras de largo (4 micras en promedio) y 1 micra de diámetro, se puede encontrar en el centro del granuloma (foco de caseificación), entre las células epiteloideas; a veces dentro del citoplasma de las células de Langhans o bien en la corona periférica. Se tiñe en los cortes de parafina con la Técnica de Ziehl-Neelsen visualizándolos de color rojo brillante.

Existen cuatro vías de ingreso de los bacilos de la TB al cuerpo humano: aparato respiratorio, tejido linfóide de bucofaringe, intestino y

piel, la vía inhalatoria es la más frecuente. El bacilo por su pequeño tamaño no puede ser detenido por los mecanismos de defensa pulmonar llegando a los espacios alveolares localizándose de forma bastante estandarizada en el parénquima pulmonar. En la actualidad las demás vías de entrada son poco frecuentes. Sin embargo la contaminación por el bacilo bovis deberá tenerse presente ante pacientes originarios del noreste argentino cuando presentan cuadros de febrícula y adenopatías cervicales o supraclaviculares.

La TB presenta dos cuadros clínicos: TB primaria y TB de reinfección o secundaria. En la primaria el foco primario se ubica habitualmente adyacente a pleura visceral en la porción inferior de los lóbulos superiores, o en la superior de los lóbulos inferiores de un pulmón. Esta lesión primaria se llama “foco de Ghon” que mide 1 a 1,5 cm de diámetro; es de color gris blanco, bien delimitado y separado del parénquima pulmonar adyacente. La evolución en pocos días hace que el foco se torne caseoso, de color blanco, disgregable. Algunos autores señalan que el centro caseificado adquiere aspecto de queso. Con el tiempo la lesión es sustituida (si el huésped presenta defensas) por tejido fibroso que suele calcificarse completando el ciclo del granuloma tuberculoide. Mientras ocurre la infección los bacilos son transportados dentro de los fagocitos (macrófagos) por los vasos linfáticos peribronquiales y traquebronquiales a los ganglios linfáticos, para constituir el Complejo de Ghon. En la mayoría de los pacientes este proceso se detiene allí.

El foco fibrosado y calcificado intraparenquimatoso (foco de Ghon) produce una umbilicación o retracción superficial de la pleural. Este foco antiguo de lesión de primoinfección TB puede observarse, para algunos autores, como el centro de un adenocarcinoma de pulmón, denominado: cáncer de la cicatriz (*scar cancer*).

Al igual que el granuloma pulmonar, las adenopatías curan con cicatrización fibrohialina; los bacilos pueden persistir vivos dentro de los nódulos por meses o años y, ser visualizados en extirpaciones ganglionares quirúrgicas por diferentes patologías.

La lesión primaria ocurre en más del 95% de los casos en el parénquima pulmonar cumpliendo el ciclo anatomopatológico ya descrito y curar con calcificación.

Sin embargo la lesión, de acuerdo a la falta de repuesta del huésped, puede progresar y difundirse por contiguidad a la pleura o entrar en contacto con la pared de un bronquio al que puede ulcerar y diseminar la infección, por vía aérea, ocasionando la “neumonía tuberculosa”, que se caracteriza por áreas focales o confluentes lobares o difusas llenas de material gris blanco caseoso (tuberculomas).

Cuando un foco caseoso orada un bronquio, el parénquima circundante en contacto rompe sus tabiques alveolares formando lesiones cavitadas o cavernas.

Cuando los alvéolos están destruidos, así como los vasos y bronquiolos, el caseum o material necrótico es expulsado quedando la caverna. La caverna está constituida de adentro hacia fuera por la capa interna de material caseoso, seguida de tejido inflamatorio con capilares sanguíneos neoformados (se denomina membrana piógena o de tejido de granulación) y por fuera de ella existe una capa de tejido conectivo de espesor variable, pudiendo observar cavernas de paredes gruesas junto a otras cavernas de paredes delicadas, finas.

La evolución de las cavernas es muy variable, a veces el bronquio es destruido por completo permitiendo la comunicación entre la caverna y las vías aéreas (caverna abierta). La caverna abierta puede curar por tres mecanismos: a) si es pequeña el tejido conectivo de la pared prolifera hacia la luz de la cavidad ocluyéndola y con el tiempo sólo puede observarse una cicatriz fibrosa de forma estrellada rodeada por depósito antracótico, b) por obstrucción del bronquio y posterior desecado del material (cavidad empastada) y c) por que el material necrótico y el tejido de granulación son eliminados por completo, quedando una cavidad limitada por tejido conjuntivo denominada cavidad detergida¹.

Muchas veces las cavidades se fusionan y forman grandes espacios que pueden llegar a medir hasta 15 cm de diámetro y ser asiento de patologías oportunistas infecciosas o micóticas. El *Aspergillus fumigatus* es un hongo que ocupa la cavidad preexistente en forma de una bola o bocha color pardo amarronado, similar al aserrín, ocasionando secuelas complicadas con hemoptisis que deben ser resueltas quirúrgicamente. Otras veces transformar al pulmón en una masa cavitaria tipo “panal de abejas”. El resto del parénquima experimenta fibrosis, bronquiectasias, áreas cicatrizales o calcificadas, enfisema compensador y/ o atelectasias³.

También el granuloma, en etapa de caseificación, puede estar en contacto y romper las paredes de un vaso sanguíneo con diseminación hematógena de la enfermedad, y por último en un pequeño número de casos los bacilos puedan entrar en contacto con la linfa que drena en los vasos venosos y se diseminan por otros sitios del cuerpo. Son los mecanismos de producción de la TB miliar en otras áreas del parénquima pulmonar y la TB de órganos aislados.

Tuberculosis de Reinfección: es el cuadro de reactivación de la TB primaria o de reinfección en un huésped previamente expuesto al bacilo, siendo dos sus vías: exógena y endógena. La localización anatómica es en vértice de un pulmón o ambos comenzando con un foco pequeño de consolidación de 1,5 a 3 cm de diámetro y a 1 ó 2 cm de la superficie pleural. El cuadro histológico reproduce la formación de tubérculos/ granulomas con células epiteloideas, células gigantes tipo Langhans, tabique fibroso y leucocitos. Con menor frecuencia podemos

encontrar las lesiones alrededor del hilio pulmonar y en casi todos los casos de reinfección aparecen focos similares de actividad TB en los ganglios regionales.

La evolución de las lesiones tuberculosas secundarias es variable. El proceso puede detenerse (curar con calcificación) o progresar ocasionando formas de TB pulmonar progresiva. La progresión hacia la pleura produce fibrosis, tabicamiento, derrame pleural inflamatorio, por contigüidad el bacilo puede ingresar a la cavidad pleural formando un empiema tuberculoso.

Si erosionó un bronquio puede producir TB endotraqueal. Si los bacilos son tragados son detenidos por las placas de Peyer del intestino delgado y grueso dando origen a la TB intestinal, y en algunos casos la peritonitis TB cuyo aspecto macroscópico al abordar el abdomen se visualiza en el peritoneo como un micronodulillado blanco amarillento difuso.

Al ingresar al torrente linfático y/o hemático se difunden hacia órganos alejados ocasionando una TB miliar diseminada, denominada así por el tamaño de las lesiones, similares a pequeños granos de mijo color amarillo blanquecino, La diseminación miliar se observa en ganglios linfáticos, hígado, bazo, riñón, suprarrenales, próstata, vesículas seminales, trompa de Falopio, endometrio, retina y meninges. Asimismo existen órganos que ofrecen cierta resistencia a la siembra miliar y no se suelen encontrar tubérculos/granulomas en corazón, músculo estriado, tiroides y páncreas.

Otra forma de observar la TB es en órganos aislados, a consecuencia de una diseminación de tipo miliar (linfática o hematológica) que curó con la reparación de los granulomas en otros sectores de la economía y los bacilos persistir en un solo sitio. Las localizaciones más comunes son en riñón: TB renal; huesos (osteomielitis), cuando ataca el raquis se denomina Mal de Pott; meninges: meningitis tuberculosa, epididímo y trompas de Falopio: TB genital y salpingitis tuberculosa. Desde estos focos de órganos aislados también puede ocurrir siembra y diseminación. En la TB renal el caseum (necrosis con bacilos) se elimina por la orina causando cistitis TB. La salpingitis tuberculosa suele acompañarse con endometritis y peritonitis pélvica TB. También la epididimitis TB puede afectar al testículo, al igual que la próstata, o las vesículas seminales infectar otros órganos genitales².

Por último debemos recordar que la piel puede ser asiento de lesiones tuberculosas, siendo esta otra localización extrapulmonar, originándose como una infección local, hemática, linfática o por contigüidad lo que era observable con más frecuencia décadas atrás en los ordeñadores de vacas (tuberculosis bovis). Actualmente la incidencia está aumentada en pacientes infectados por HIV.

BIBLIOGRAFÍA

1. CROXATO, O. C., *La tuberculosis broncopulmonar*, Eudeba, Talleres Gráficos Celina, 1967.
2. FIORINO. A., R. - YUNIS, A. S., *La Tuberculosis en la historia de la Medicina*. Dunken, 2008.
3. HURTADO HOYO, E. - GALMÉS, M. A. - SPIZZAMIGLIO, N. - PEDERNERA, ANALÍA, Pulmón Destruído Tuberculoso, *Rev.Argen.Cirug-1992*; 62:169-70.
4. *Rosai and Ackerman's. Surgical Pathology*, Juan Rosai 9ª edición, Mosby, 2004.

CAPÍTULO V

PRUEBAS TUBERCULÍNICAS

I. LA PRUEBA TUBERCULÍNICA,

por CLAUDIO GONZÁLEZ*

En 1890, Roberto Koch obtuvo una sustancia, la tuberculina, a partir de un filtrado de cultivo de bacilos tratados con calor¹⁻⁴. En 1908, Charles Mantoux introdujo el método intradérmico que hoy se utiliza. Recién en 1934, Seibert logró mejorar la especificidad de la “vieja tuberculina” (OT) al producir el derivado proteico purificado (PPD), un preparado proteico de bajo peso molecular. En 1941, Seibert y Glenn prepararon un gran lote de PPD, el #49608, que es reconocido mundialmente como PPD-S. Cada Unidad Tuberculínica (UT, medida de la potencia del preparado) contenía 0,00002 mg de PPD-S, y ya se reconocían PPD de potencias desde 1 hasta 250 UT. En 1952, el PPD-S es aceptado como el estándar de la Organización Mundial de la Salud. Este preparado, conocido como PPD RT23 2 UT, es usado desde 1958 como reactivo de referencia por muchos países^{2, 3}. En otros, como los Estados Unidos de Norteamérica, se utilizan 5 UT del PPD-S (Aplisol, Tubersol, NR) aunque su respuesta es equivalente al PPD RT23 2 UT. Cabe destacar que otros preparados de potencias extremas, 1 UT y 250 UT, no muestran ventajas sobre los dos mencionados y son poco utilizados.

En nuestro país, desde 1996 se utilizan 2 UT de un PPD elaborado a través de un convenio entre el Instituto Panamericano de Zoonosis-Organización Panamericana de Salud (INPAZ/OPS), el Laboratorio Central de la Universidad de La Plata y el Instituto Carlos Malbrán, denominado Lote 194, obtenido a partir de 9 proteínas del *M. tuberculosis* del mencionado PPD RT23⁵.

* Médico tisiopneumólogo, Hospital Ramos Mejía. Docente UBA.

1. Indicaciones de la prueba tuberculínica

La prueba tuberculínica permite detectar con cierta sensibilidad personas infectadas por el bacilo de Koch. Este hallazgo tiene importancia en tres situaciones particulares:

1. En estudios prospectivos destinados a evaluar las tasas de conversión tuberculínica en poblaciones estables, por ejemplo, los trabajadores de la salud (TS) y comunidades cerradas como establecimientos carcelarios, escuelas y hogares^{6, 16}.

2. En la estimación del Riesgo Anual de Infección, indicador epidemiológico que se evalúa aplicando PPD a niños no vacunados con BCG. Su objeto es el de conocer el impacto y las tendencias de la infección por TB para un período dado. En nuestro país se estudiaron entre 1974-1978 casi 27.000 niños, obteniéndose un Riesgo Anual de Infección estimado para el país de 0.47%, un valor considerado intermedio¹⁷.

3. En la pesquisa de infección TB en personas con mayor riesgo conocido de enfermar, como son los convivientes de casos abiertos, los niños y las personas con ciertas comorbilidades. En estas poblaciones, la investigación de la infección tuberculosa es mandatoria¹⁸.

2. Aplicación y lectura

Se debe aplicar 0.1 ml del preparado por vía intradérmica en la cara anterior del antebrazo, dentro de los 30 minutos de haberse preparado la jeringa. Un pequeño habón de 6-10 mm debe aparecer como consecuencia de la aplicación, para desaparecer unas horas después^{2, 3}. El enrojecimiento, rascado o sangrado puede interferir en la lectura, de allí que en estos casos la reacción no debería considerarse como válida. Como otras reacciones de hipersensibilidad retardada, la respuesta involucra la participación de linfocitos T con memoria y, salvo casos excepcionales, es *compartimentalizada* a la piel, no es sistémica. Se expresa como una pápula, que se mide al tacto en sentido transversal entre 48 a 72 horas de la aplicación. No está demostrado que la lectura a 48 o 72 horas implique cambios significativos en el resultado¹⁹.

Se han observado diferencias en la lectura por mismo efector, en distintos momentos, especialmente en el rango de 5 a 9 mm²⁰; diferencias de lectura de 1.3 a 1.9 mm pueden esperarse en un mismo lector y de 2 a 2.5 mm si las reacciones son interpretadas por dos vacunadoras distintas, variabilidad que puede llegar a 6 mm si se trata de distintos relevamientos con diferentes lectores²¹. De allí la exigencia a que la aplicación y lectura sean realizadas por la misma persona, debidamente capacitada en técnicas de vacunación a través del Programa Ampliado de Inmunizaciones (P.A.I.).

Se denomina conversión tuberculínica cuando una persona con PPD negativa presenta un resultado ≥ 10 mm dentro de los dos años siguientes a dicho resultado negativo^{2, 9-11, 18}. Esta situación debe diferenciarse de resultados falsos positivos, como se verá posteriormente.

En la Tabla 1 se enumeran las situaciones clínicas que pueden ser causas de falsos negativos en la lectura de una reacción al PPD.

3. Sensibilidad y especificidad del método. Valor de corte

La sensibilidad de la prueba tuberculínica es independiente de la prevalencia de infección en la población, pero es fuertemente dependiente de la edad, el estado nutricional, las comorbilidades subyacentes y también del punto de corte elegido para separar infectados de sujetos no infectados con el *M. tuberculosis*²². Usando un valor de corte 10 mm, Rose encuentra una sensibilidad para detectar infección tuberculosa del 93% y una especificidad del 99%. Con ese corte, para un cálculo de 30% de TS infectados (como veremos luego), el valor predictivo positivo (VPP) de ese resultado es de 0.97²².

Recomendaciones extranjeras y nacionales sugieren valores de corte diferentes según la presencia o no de ciertas situaciones clínicas que modificarían el riesgo de enfermar por TB^{2, 3, 18}, las que se enumeran en la Tabla 2.

Con el fin de evaluar la respuesta a diferentes tuberculinas, la OMS evaluó las reacciones a una dosis de PPD 5 UT en 3600 pacientes con TB confirmada y 34.000 niños, aplicándose en aquellos niños con reacciones \leq a 5 mm, una nueva dosis, esta vez de 100 UT²³. El estudio permitió observar dos patrones de reactividades distintas: una *sensibilidad específica* o sensibilidad de alto grado para la infección por *M.tuberculosis*, al que pertenecían los pacientes con TB y niños que se asumían como infectados, y una *sensibilidad no específica* o sensibilidad de bajo grado para el *M. tuberculosis*, que era *baja* en países como Estados Unidos o Dinamarca, o *alta*, en países como Sudán o Vietnam.

Por lo expuesto, la *eficiencia* de un reactivo PPD para separar infectados de no infectados es variable, dependiendo del lugar y la prevalencia de la infección, en cuanto a la sensibilidad no específica, y de la prevalencia de *M.tuberculosis* para la sensibilidad específica. En nuestro país, se utiliza un valor de corte para personas inmunocompetentes de ≥ 10 mm, valor surgido de histogramas de un relevamiento poblacional desarrollado sobre 13.302 personas entre los años 1974-1976¹⁹. Por debajo de ese umbral las respuestas al PPD se asociarían con la vacunación BCG y, en menor medida, con reacciones cruzadas con micobacteriosis atípicas endémicas.

Por esta razón, la especificidad de la prueba tuberculínica no es la ideal. Una reacción falsamente positiva puede obtenerse al aplicar PPD a una persona previamente sensibilizada con dichos antígenos, lo que se conoce como fenómeno de *booster o reforzamiento*². La probabilidad de aparición de un efecto *booster* depende de: el tiempo transcurrido entre dos aplicaciones de PPD, con un efecto máximo a los 7 días²¹; la edad, en especial en pacientes con 55 años o más^{10, 26}; la aplicación de BCG previa frente a los que nunca la recibieron²⁶; el lapso transcurrido entre esta vacuna y la última reacción al PPD²¹ y la prevalencia de MNT en áreas endémicas, lo que explicaría un 2-3% del efecto *booster*²⁰.

Para evitar dicho fenómeno se propone la prueba de dos pasos, que consiste en repetir la PPD una semana después de aplicada en aquellas personas con resultados negativos. Una reacción positiva reflejaría un falso positivo por efecto de reforzamiento, y una negativa un resultado verdadero negativo^{2, 4, 9, 10, 13, 16, 21, 24}.

4. Aplicación de la prueba tuberculínica en la investigación de la infección por tuberculosis

A modo ilustrativo, comentaremos nuestra experiencia con el reactivo PPD de uso corriente en el estudio de la infección por TB en TS²⁷. Entre 1998 y 2008, evaluamos 1268 TS mediante:

1. Dos estudios de prevalencia de infección por TB en cinco Departamentos (n=533 y n=670), que mostraron valores globales de 31 y 35%. Los médicos del segundo estudio tuvieron mayor prevalencia de infección con respecto al primero. Las enfermeras, por su parte, registraron las mayores tasas de infección, alcanzando al 54% en aquellas que fueron contactos de alguno de los casos de TB registrados entre los TS.

2. En un grupo asignado a tal propósito, se detectaron conversiones tuberculínicas (17%) y se indicaron las quimioprofilaxis correspondientes, una vez descartada TB activa.

3. Se evaluaron TS controles de foco de compañeros que habían enfermado de TB, indicándose quimioprofilaxis en aquellos TS con mayor riesgo conocido de enfermar.

En un segundo trabajo, evaluamos por regresión logística multivariable de qué dependía que un TS presentara una reacción \geq a 10 mm. La actividad desempeñada y el área de desarrollo de la misma fueron las variables encontradas, aunque no se registró interacción entre ambas. Las enfermeras presentaron valores de PPD significativamente mayores que médicos y estudiantes, y un riesgo de infectarse mayor

con respecto a otros TS, riesgo que continuaba elevado aún si provenían de áreas catalogadas de bajo riesgo²⁸.

Por lo expuesto, a pesar de sus casi 110 años de uso, la prueba tuberculínica sigue constituyendo una herramienta útil en el estudio de una infección que viene acompañando al Hombre en sus últimos 3000 años de vida: la del *Mycobacterium tuberculosis*.

Tabla I
Causas de falsos negativos en la lectura de reacciones al PPD.

Categoría	Factor
Relativas al sujeto	Infección reciente (viral, bacteriana, micótica). Infección reciente ó diseminada por <i>M. tuberculosis</i> . Vacunación a virus vivos. Trastornos metabólicos (Insuficiencia Renal Crónica). Enfermedades del sistema linfático. Drogas inmunosupresoras, esteroides. Stress quirúrgico, quemaduras extensas, Reacciones de rechazo a trasplante.
Relativas al manejo de la tuberculina	Almacenamiento inapropiado (excesivo calor o luz). Dilución inadecuada. Desnaturalización química. Contaminación. Adsorción parcial al frasco.
Relativas a la aplicación	Aplicación de menor cantidad de antígeno al necesario. Retardo en la aplicación. Aplicación demasiado profunda.
Relativas a la lectura	Lectores sin suficiente experiencia. Tendencia conciente o inconsciente a preferir ciertas lecturas.

Tabla II
*Poblaciones de infectados con mayor riesgo de desarrollar TB
 y valores de corte de PPD sugeridos para los mismos*

Categoría	Factor
<i>Valor de corte PPD ≥ 10 mm</i>	
Personas sanas	Riesgo de enfermar del 5-10% Riesgo global: 0.001-0.03% al año. Mayor riesgo entre 0-14 años.
Convertidores tuberculínicos	La mitad del riesgo de contraer TB (5-10%), se expresa en los primeros dos años de haberse infectado.
Silicosis	Riesgo Relativo 30 veces mayor.
Diabetes	Riesgo Relativo 2-4 veces mayor.
Insuficiencia Renal Crónica	Riesgo Relativo 10-25 veces mayor.
Gastrectomizados	Riesgo Relativo 2-5 veces mayor.
Personas con lesiones fibróticas ≥ 2 cms y sin tratamiento de TB	Tasa de incidencia de 2-13/1000 casos/año
Carcinoma de cabeza	Riesgo Relativo 16 veces mayor.
<i>Valor de corte PPD ≤ 5 mm</i>	
Pacientes HIV positivos	Riesgo anual de 8-10%. Tasas de 35-162/1000 personas/año
Pacientes HIV positivos con drogadicción EV	Tasa de incidencia 76/1000 personas/año.
Pacientes transplantados	Renales: Riesgo Relativo 37 veces mayor. Cardíacos: Riesgo Relativo 20-70 veces mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. EDWARDS, P. - EDWARDS, L., *Story of the tuberculin test from an epidemiologic viewpoint*, Am Rev Resp Dis 1906; 81;1º: 1-47.
2. AMERICAN THORACIC SOCIETY, *The tuberculin skin test*, Am Rev Resp Dis 1981; 124: 356-63.
3. SNIDER, D. Jr., *The tuberculin test*, Am Rev Resp Dis 1982;125:108-18.
4. HUEBNER, R. - SCHEIN, M. - BASS, J., *The tuberculosis skin test*, Clin Infect Dis 1993; 17: 968-75.
5. JANKILEVICH, S. - DEBANNE, S., *Análisis de la distribución del tamaño de la reacción al test tuberculínico producida por dos reactivos PPD de diferente procedencia. Estudio en una muestra poblacional del área metropolitana de Buenos Aires*, Documento de Trabajo, Universidad de Belgrano 1997; n°13.
6. BLUMBERG, H. - SOTIR, M. - ERWIN, M. y col., *Risk of house staff tuberculin skin test conversion in an area with a high incidence of tuberculosis*. Clin Infect Dis 1998; 27: 826-33.
7. GRABAU, J. - DIFERDINANDO, JR. G. - NOVIC, L., *False positive tuberculosis skin test results*, Public Health Reports 1995; 110: 703-7.
8. WURTZ, R. - FERNANDEZ, J. - JOVANOVIĆ, B., *Real and apparent tuberculin skin test conversions in a group of medical students*, Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15: 516-19.
9. COMSTOCK, G. - WOOLPERT, S., *Tuberculin conversions: true or false?*, Am Rev Respir Dis 1978; 118: 215-17.
10. BASS, J. - SERIO, R., *The use of repeat skin test to eliminated the booster phenomenon in serial tuberculin testing*, Am Rev Respir Dis 1981; 123: 394-96.
11. BASS, J. - SANDERS, R. - KIRKPATRICK, M., *Choosing an appropriate cutting point for conversion in annual tuberculin skin testing*, Am Rev Respir Dis 1985; 132: 379-81.
12. CRAVEN, R. - WENZEL, R. - ATUK, N., *Minimizing tuberculosis risk to hospital personnel and students exposed to unsuspected disease*, Ann Intern Med 1975; 82: 628-32.
13. LOBUE, P. - CATANZARO, A., *Effectiveness of a nosocomial tuberculosis control programme at an urban teaching hospital*, Chest 1998; 113: 1184-9.
14. CHAN, J. - TABAK, J., *Risk of tuberculosis infection among house staff in an urban teaching hospital*, Southern Medical Journal 1985;7 n° 9:1061-4.
15. BARRET CONNOR, E., *The epidemiology of Tuberculosis in physicians*, JAMA Jan 5 1979; 241: 33-38.
16. MALASKY, C. - JORDAN, T. - POTULSKY, F. y col., *Occupational tuberculosis infections among pulmonary physicians in training*, Am Rev Respir Dis 1990; 142: 505-7.
17. GARAY, C. E. - BALESTRINO, E. - ROUSSEAU, V. y col., *Epidemiología de la tuberculosis en la República Argentina*, Revista Argentina de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares 1978; 39; N° 1: 1-24.
18. ATS/CDC, Statement Committee on Latent Tuberculosis Infection Membership, Jun 2000, *Targetered Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection*, MMWR June 9,2000/49 (RR06);1-54.
19. BALESTRINO, E. - BALESTRINO, O. E., *Identificación de infectados por bacilos de la tuberculosis mediante la prueba tuberculínica. Limite de separación entre positivos y negativos*, Revista Argentina de Tuberculosis y enfermedades pulmonares 1978;39; n°1:25-30.
20. CHAPARAS, S. - MAC VANDIVIERE, H. - MELVIN, I. y col., *Tuberculin test: variability with the Mantoux procedure*, Am Rev Respir Dis 1985; 132:175-77.
21. MENZIES, D., *Interpretation of repeated tuberculin test. Boosting, conversion and reversion*, Am J Resp Crit Care Med 1999; 159: 15-21.
22. ROSE, D. N. - SCHECHTER, C. B. - ADLER, J. J., *Interpretation of the tuberculin skin test*, J Gern Intern Med 1995; 10: 635-42.
23. WHO TUBERCULOSIS RESEARCH OFFICE, *Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity*, Bull. Wld Hlth Org 1955; 22: 63-83.

24. THOMPSON, N. - GLASSROTH, J. - SNIDER JR., D. y col., *The booster phenomenon in serial tuberculin testing*, Am Rev Respir Dis 1979; 119: 587-97.
25. AMERICAN THORACIC SOCIETY, *Diagnostic standards and classification of Tuberculosis*, Am Rev Respir Dis 1990; 142: 725-35.
26. MENZIES, R. - VISSANDJEE, B. - ROCHER, I. y col., *The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal*, Ann Intern Med.1994; 120: 190-98.
27. GONZÁLEZ, C. D. - ARAUJO, G. C. - AGOGLIA, R. N. y col., *Tuberculosis en Trabajadores de la Salud. Experiencia a diez años de un Programa de Prevención y Tratamiento*, Comunicación Oral 23910, 36º Congreso Argentino de Medicina Respiratoria, Mar del Plata 2008.
28. GONZÁLEZ, C. - JANKILEVCH, S. - SAENZ, C. y col., *Study of variables affecting tuberculin reactivity in health workers*, Abstract 1074, 10º Annual Congress of the European Respiratory Society, Florencia, Italia, 2000.

CAPÍTULO VI

LOCALIZACIONES DE LA TUBERCULOSIS

I. LOCALIZACIÓN PULMONAR, por CÉSAR SÁENZ*

1. Introducción

La localización pulmonar es la más frecuente, representa el 80 % de los casos notificados al Programa en la Ciudad de Buenos Aires en el año 2008, el pulmón participa tanto en la primoinfección como en las TB primarias y extraprimarias y sus caracteres patológicos con la presencia de cavernas (TISIS) con gran cantidad de bacilos que se eliminan por vía aérea, hace de la TB pulmonar el principal foco de infección y permanencia de la tuberculosis en la comunidad.

2. Definiciones

Primoinfección

Primer contacto del bacilo con el organismo. Virada tuberculínica.

Tuberculosis primaria

Tuberculosis desarrollada y diagnosticada dentro de los cinco años de la infección primaria.

Tuberculosis Extraprimaria

Tuberculosis desarrollada y diagnosticada más de cinco años después de la infección primaria. Se la denomina también tuberculosis

* Médico tisiopneumólogo Jefe Unidad Hospital Ramos Mejía. Docente UBA.

posprimaria, tisis, consunción, tuberculosis del adulto, tuberculosis de reinfección, tuberculosis de reactivación. Es la forma de tuberculosis más frecuente en el adulto y el principal foco de contagio de la comunidad. Presentan un patrón clínico, patomorfológico y radiológico, correlacionado con la hipersensibilidad e inmunidad adquiridas, por lo cual se observan luego que la primoinfección o tuberculosis primaria ha completado su período evolutivo y cesado su actividad.

La sinonimia expuesta da lugar a confusión, utilizarse sólo la denominación de posprimaria o extraprimaria al priorizar su relación inmunológica a la clínica y patogénica.

3. Patogenia

La gran mayoría de los casos de tuberculosis posprimaria se producen en adultos causados por *M. tuberculosis* o *M. bovis*. Puede desarrollarse a partir de la reactivación de focos pulmonares residuales en estado de latencia, infección inicial con microorganismos virulentos en sujetos vacunados con BCG o reinfección exógena en casos de infecciones originales inactivas. El empleo de la biología molecular en la epidemiología de la tuberculosis ha permitido establecer con seguridad estos hechos al identificar cepas de bacilos causales de epidemias localizadas y nosocomiales.

La tuberculosis extraprimaria es pulmonar por excelencia aunque puede afectar a cualquier órgano de la economía; la localización preferente es en los segmentos superiores y posteriores de los lóbulos. El pulmón es la vía de penetración más frecuente del bacilo y éste puede permanecer latente en focos apicales residuales de siembras hematógenas primarias. Las siembras hematógenas tienden a ser preferentes en los ápices debido a la alta concentración de oxígeno como consecuencia del alto cociente V/Q y quizás también a la reducción del drenaje linfático en esas zonas debido a la disminución del flujo de sangre arterial en la bipedestación. La reactivación de estos focos sería la causa de la mayoría de las tisis posprimarias.

Si bien los vértices son los sitios con más frecuencia asiento de la tuberculosis posprimaria, cualquier foco de infección tuberculosa pulmonar o ganglionar puede recrudecer y dar lugar a enfermedad de localización atípica.

Cuando la enfermedad progresa, puede hacerlo en forma local por la expansión de la zona de inflamación granulomatosa y necrosis o a distancia en el mismo pulmón o el opuesto y otros órganos del cuerpo a través de la diseminación del bacilo por vía broncogena, linfática o los vasos sanguíneos.

4. *Características patológicas*

Primoinfección

1. Chancro de inoculación
2. Linfangitis
2. Adenopatías satélites

Tuberculosis primaria

1. Tisis exudativo caseosa: Neumonía Caseosa
Bronconeumonía caseosa
2. Tisis pulmonar productiva: Tuberculosis fibrosa
Fibrotorax
3. Tisis destructiva cavitaria: Productiva, exudativa,
destructiva graves,
destructivas hematógenas.
4. Tisis crónica o tuberculosis fibrocaseosa.
5. Tuberculosis miliar temprana y ultratemprana
(en período prealérgico)

Tuberculosis extraprimaria

1. Caverna tuberculosa: Aguda o biológica: Caverna temprana
Crónica o física: Con pared propia
Detergida
Quiste fibroso
Caverna empastada (tipos I, II, y III)
2. Diseminaciones broncogénas: Acinar
Acinonodosa
Lobitis tuberculosa caseosa
Neumonía tuberculosa caseosa
Bronconeumonía tuberculosa
caseosa
3. Tuberculoma

Los acontecimientos histopatológicos se suceden con mayor celeridad y especificidad en la extraprimaria que en la tuberculosis primaria, como consecuencia de la presencia de fenómenos de inmunidad e hipersensibilidad. Las lesiones de comienzo son exudativas con edema alveolar, fibrina, polimorfonucleares y abundantes bacilos; la evolución específica es rápida con la constitución de conglomerado mononuclear, formación de folículos con células epitelioides y células gigantes que

rodean a la necrosis central en la cual pueden identificarse los gérmenes, aunque en los granulomas bien definidos, éstos son escasos. La evolución es por lo general hacia la progresión con aumento y extensión de los focos exudativos y necróticos en áreas mayores del pulmón. Puede extenderse el proceso hacia la periferia del pulmón y abrirse en la cavidad pleural con formación de un empiema.

Es frecuente que se produzcan comunicaciones con los bronquios con eliminación del material necrótico caseoso central en proceso de licuefacción y formación de cavidades.

La *caverna tuberculosa*, de la cual la enfermedad deriva su nombre, constituye el fenómeno central de la afección, el que permite que exista un aporte de aire continuo oxigenado a los gérmenes que estimula la proliferación extracelular rápida de los mismos. Se estima que en una cavidad de 2 cm de radio pueden contarse hasta 10^8 bacilos, lo cual permite la propagación vía broncogena hacia otras áreas del pulmón y hacia otras personas. Cuando el material reblandecido se evacúa a través de un bronquio que permanece permeable, origina una cavidad sin pared propia, denominada *caverna aguda* o *caverna biológica*; si existen mecanismos de tracción del parénquima circundante y fenómenos valvulares en el bronquio, la caverna formada es de *tipo físico*. El primer mecanismo es el principal mientras el segundo puede actuar en forma sinérgica. Se denomina *caverna temprana* o *caverna de intervalo* cuando la lesión parenquimatosa inicial evoluciona en forma desfavorable y se cavita en forma total o parcial. Con la evolución, el huésped desarrolla una pared defensiva que configura la *caverna crónica*. La pared cavitaria está formada por una capa interna bacilífera de caseo y otra externa de tejido conectivo.

La evolución de la cavidad hacia la curación depende de factores inmunitarios del huésped, del tratamiento instituido y de fenómenos locales tales como la oclusión bronquial y el momento en que ocurre la misma. Si el bronquio permanece permeable y la evolución es favorable puede formarse una *cavidad detergida*, de paredes finas y contenido aéreo; las cavidades crónicas, con paredes gruesas sometidas a tratamiento, pueden permanecer abiertas por su propia estructura y la tracción externa: los *quistes fibrosos*. Si el bronquio se cierra por aposición de tejido de granulación en el orificio de comunicación bronquial y conserva contenido caseoso, puede formarse una *cavidad empastada*, de distintos caracteres, clasificables en Tipo I, II y Tipo III, si el cierre bronquial aparece cuando la cavidad es de paredes blandas, se ha limpiado de contenido y no está sometida a tracción del parénquima que la rodea, se colapsa, formando una *cicatriz fibrosa* de aspecto estrellado. Las cavidades persistentes pueden ser asiento de micetomas aspergilaes,

la *bola fúngica*, o invasión de las paredes por el hongo con aumento del espesor de las mismas y frecuentes hemoptisis.

Si el bronquio permanece permeable, se producen *diseminaciones broncógenas* en el mismo pulmón o el opuesto, con lesiones iniciales exudativas focales en los acinos, necrosis posterior más o menos extensa y granulomas, extensión del proceso a áreas vecinas, formación de cavidades y nuevas siembras. La magnitud del área afectada y sus caracteres anátomo-radiológicos y evolutivos condicionan la denominación de entidades tales como *tuberculosis acinar* o *acinonodosa*, *lobitis tuberculosa caseosa*, *neumonía* y *bronconeumonía tuberculosa caseosa*, etc. La diseminación por vía bronquial se produce también en ocasiones por la ruptura intraluminal de un ganglio que vierte su material caseoso bacilífero.

Los llamados *tuberculomas*, son lesiones tuberculosas formadas a partir de la evolución hacia la curación de focos neumónicos o bronconeumónicos crónicos que se rodean de una cápsula más o menos formada, constituida por tejido fibroso, que rodea al tejido de granulación residual y material necrótico amorfo o laminado. El examen histológico puede identificar bacilos ácido-alcohol resistentes. El tamaño puede variar entre 10 a 80 mm de diámetro, en general único, en ocasiones múltiples; se localizan de preferencia en los lóbulos superiores y pueden calcificarse. Por lo común permanecen estables mucho tiempo, pero pueden crecer por aumento de las capas externas de fibrosis, disminuir de tamaño y aún excavarse con diseminación bronquial caseosa infectante. Forman parte, cuando son únicos, del complejo diagnóstico diferencial del nódulo pulmonar solitario.

Sus caracteres radiológicos, resonantes y de captación los comentaremos más adelante.

La diseminación de los bacilos por vía linfohemática o hemática, a partir de un foco localizado en cualquier sitio, provoca una *tuberculosis miliar* de los pulmones, hígado, bazo, médula ósea y otros órganos. Las granulias que se producen en la tuberculosis posprimaria se denominan *tardías*, en contraposición de las que ocurren en el período prealérgico, *ultratempranas*, o durante la tuberculosis primaria, *tempranas*. En los pulmones, se manifiesta en forma de nódulos esféricos de color gris blanquecino, de tamaño variable, entre 1 mm, submiliar, a 20 mm micronodular o nodular, en ocasiones confluentes, con tendencia a ser más grandes en los vértices, en general todos del mismo tamaño y la misma edad histológica que sugiere un episodio único de diseminación, o en estadios diferentes cuando los eventos de diseminación hematogena son repetidos o prolongados. La histología muestra el aspecto de granulomas con necrosis o sin ella, con folículos bien desarrollados, polimorfonucleares y células epitelioides en agregados desordenados, donde los bacilos son difíciles de identificar.

La participación de las vías aéreas en la tuberculosis posprimaria se observa en vida durante los estudios broncoscópicos y es consecuencia de infección aguda o crónica con formación de bronquiectasias. Los bacilos alcanzan los bronquios al volcarse en ellos material infectante a partir de una caverna o perforación de ganglio caseoso, a lo largo de linfáticos peribronquiales, por contigüidad de foco parenquimatoso o por diseminación hematogena a través de las arterias bronquiales. Pueden apreciarse edema e irregularidad de la mucosa o estenosis fibrosa, como estadio final evolutivo. La histología varía desde lesiones necróticas hasta granulomas bien constituidos y fibrosis inespecífica. Es posible que la lesión bronquial persista a pesar de regresión del proceso pulmonar lo que puede ser origen de baciloscopías positivas sin anormalidad radiológica de significación. Las *bronquiectasias* se forman como consecuencia de la fibrosis del parénquima pulmonar que tracciona de los bronquios con retracción y dilatación o por broncoestenosis cicatrizal con neumonitis obstructiva y bronquiectasia distal. Son más frecuentes en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores, por lo cual conservan buen drenaje, con mínima expectoración y frecuente hemoptisis; se han denominado *bronquiectasias secas hemoptizantes*.

Las arterias y las venas participan de las lesiones en la tuberculosis activa, en forma de arteritis necrotizante granulomatosa, trombosis o endarteritis obliterante. En paredes de cavidades, alguna arteria de mediano o pequeño calibre puede sufrir una dilatación localizada, *aneurisma de Rasmussen*, que al romperse por destrucción del tejido elástico de la pared o lesión granulomatosa de la misma, ocasiona hemoptisis y aún la muerte por hemorragia masiva.

5. Clínica

Síntomas y signos

Fiebre: el síntoma más frecuente; se presenta en más del 50 % de los casos. Puede adoptar tipos diferentes, desde fiebre elevada, 38-39° C de comienzo brusco y evolución éctica hasta febrícula vespertina. El diagnóstico del síndrome febril prolongado, impone considerar a la tuberculosis como una de sus etiologías más comunes.

Astenia: casi constante y más o menos acentuada, en ocasiones es el motivo de consulta inicial.

Anorexia: no selectiva, se instala en forma gradual o abrupta; es el factor que condiciona la pérdida de peso

Adelgazamiento: la pérdida ponderal se presenta al poco tiempo de la evolución de la enfermedad, varía desde pocos kilos hasta los signos de desnutrición y caquexia en casos avanzados.

Sudoración nocturna: síntoma a detectar en forma cuidadosa ya que va ligado a la desaparición de la febrícula de la tarde a la cual sugiere si ha pasado inadvertida; por lo común profusa o de menor intensidad, con olor ácido a paja húmeda muy característico.

Tos: de características variadas, seca o húmeda, aislada o continua, quintosa, a veces postural y con predominio nocturno.

Expectoración: mucopurulenta o mucosa, con frecuencia hemoptoica, sin olor especial.

Disnea: de grado diverso según la extensión del proceso pulmonar.

Dolor torácico: tipo puntada de costado cuando hay compromiso pleural, localizado o con propagación, exacerbado con la tos.

Hemoptisis: presente con frecuencia, caracteriza a la tuberculosis; de distinta magnitud, desde el esputo con sangre hasta la hemoptisis severa con compromiso ventilatorio y hemodinámico y aún la hemoptisis fulminante mortal. Son causadas por la ruptura de los aneurismas de Rasmussen de las arterias bronquiales de las paredes cavitarias.

Formas clínicas

Asintomática: inaparente, puede detectarse la afección en ocasión de un estudio radiológico fortuito, examen preocupacional, catastro sanitario o estudio de foco de caso de tuberculosis.

Insidiosa progresiva: la forma clínica más frecuente; está dada por síntomas generales acompañados de síntomas funcionales respiratorios. El conjunto de denomina *síndrome de impregnación bacilar*, con astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración nocturna, febrícula vespertina, al cual se agrega en forma progresiva tos, expectoración, hemoptisis, disnea, dolor torácico y disfunción de otros aparatos y sistemas como anemia, diarrea, amenorrea, etc.

Formas agudas

Síndrome de impregnación durante uno o más meses previos al comienzo agudo aparente.

Seudoneumónica: con fiebre, tos, expectoración herrumbrosa, puntada de costado con síndrome de condensación pulmonar y evolución tórpida tipo neumonía no resuelta o de lenta evolución, lo que inicia la sospecha diagnóstica.

Seudogripal: con fiebre elevada, cefalea, artralgias y mialgias.

Hemoptoica: da comienzo a la enfermedad, se llamó en ocasiones hemoptisis providencial, ya que pone de manifiesto enfermedad inaparente. La hemoptisis puede ser grave de inicio.

Neumotorácica: un neumotórax espontáneo puede marcar la presencia de la tuberculosis.

Miliar aguda o Granulía de Empis: presenta síntomas variable según el predominio del órgano afectado: *formas atenuada, tífica, septi-copiohémica, disneica, bronconeumónica, meningoencefálica, faríngea de Isambert, no reactiva.*

6. Radiología

La radiología sustenta fuertemente el diagnóstico de tuberculosis pero la confirmación del mismo es solamente bacteriológica.

Newel y col. en 1952, establecieron una clasificación de la tuberculosis basada en la extensión de las lesiones en la radiología convencional:

Cuadro 1. *Extensión lesional de la tuberculosis*
Newel RR y col. Am Rev Tuberc 1954

Denominación	Extensión lesional
Mínima	De escasa o moderada intensidad Sin cavitación No exceden el volumen de pulmón o su equivalente al que se halla por encima de la 2ª articulación condrocostal de un solo lado Lesiones diseminadas de ligera o moderada intensidad de extensión no mayor del volumen de un pulmón o su equivalente en ambos pulmones
Moderadamente avanzada	Lesiones densas y confluentes que no se extienden más del equivalente de un tercio del volumen de un pulmón Cavidades de diámetro menor de 4 cm.
Muy avanzada	Lesiones más extensas que las anteriores

En la primoinfección, el chancro de inoculación puede ser pequeño, no visible en Rx convencional, predomina en el tercio inferior y en la periferia del pulmón, en ocasiones más de uno. Puede haber infiltración perifocal primaria.

La Linfangitis no es visible por lo general en las Rx, sólo con TAC.

Las adenopatías pueden ser de gran tamaño, uni o bilaterales, comprimir bronquios con atelectasias segmentarias, cavitarse o perforarse.

Las lesiones de la tuberculosis posprimaria, como ya señalamos, tienden a localizarse en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores en 85 % de los casos y los segmentos apicales de los

inferiores en el 10 %; el segmento anterior del lóbulo superior es afectado por excepción en forma solitaria, lo que puede ayudar a distinguirla de la histoplasmosis. Los segmentos basales de los lóbulos inferiores se comprometen de preferencia en mujeres, más en embarazadas, en pacientes de raza negra y en diabéticos.

Las lesiones endobronquiales a menudo acompañan a las de los segmentos inferiores, causando atelectasias periféricas y neumonitis obstructivas.

La actividad de las lesiones no se puede asegurar con la radiología, solo se puede sugerir.

La descripción de las lesiones radiológicas conviene hacerla en forma objetiva y precisa, basada en la localización anatómica y correlación histológica.

El establecer patrones anatomorradiológicos, permite clasificar los hallazgos y facilita el diagnóstico diferencial de las opacidades e hiperclaridades observadas.

Los patrones observados son los de lesiones acinares, aisladas o confluentes, homogéneas o heterogéneas, con distribución segmentaria reconocible o no segmentaria, sin pérdida de volumen pulmonar o con ella, micronodulares o nodulares, aisladas o múltiples y cavitarias; la denominación de *infiltrado*, generalizada por el uso, lleva a confusión y debería ser reemplazada por la descripción de la opacidad.

El caso de tuberculosis en cuestión puede mostrar uno o más de estos patrones según se trate de primoinfección, TB primaria o posprimaria con formas iniciales más ó menos extensas o formas avanzadas con gran destrucción de parénquima, fibrosis cicatrizal, bronquiectasias, etc., y algunas han recibido nombres propios según el autor que las describió.

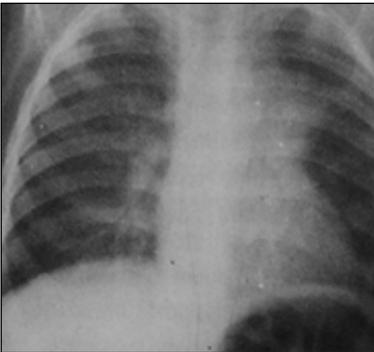


Fig. 1. Adenomegalia

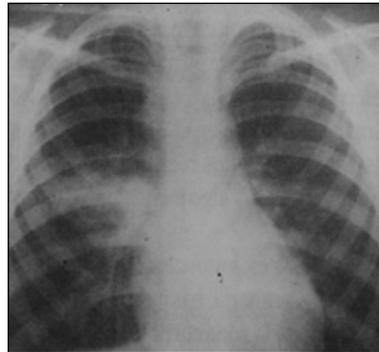


Fig. 2. Infiltración perifocal

a) *Formas iniciales*

1) *Tuberculosis exudativa focal*

El patrón radiológico corresponde a una consolidación del espacio aéreo, con imágenes de distribución focal o confluyente, mal limitadas, homogéneas, sin pérdida de volumen del pulmón afectado y localizadas en segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores o apical de los inferiores. Pueden observarse opacidades lineales que se dirigen hacia el hilio del mismo lado.

Se han descrito las siguientes entidades:

“Infiltrado” inicial de Assman: opacidad segmentaria o subsegmentaria, homogénea, de límites poco definidos, rodeada de parénquima sano, más frecuente localizada en región posterior y externa del lóbulo superior; en la radiografía de frente se proyecta en la zona infraclavicular externa o como opacidad suspendida cuando asienta en el segmento apical del lóbulo inferior.

“Infiltrado” temprano de Braeuning y Redeker, nuboso: opacidad no segmentaria, de poca densidad, heterogénea de límites difusos, en región paramediastinal, suprahiliar, subclavicular interna. Es posible que sea la forma de comienzo más común.

“Infiltrado” inicial difuso: opacidad más extensa que la anterior y producto de la evolución de la misma, más densa, heterogénea con hiperclaridades en su interior e imágenes acinosas confluentes, en “miga de pan” o “panal de abejas”.



Fig. 3
Opacidad heterogénea
infraclavicular derecha



Fig. 4.
Imagen en “árbol en brote”.
Espuito BAAR negativo.
BAL positivo

“Infiltrado” triangular de Fleischner-Jacobeus: opacidad homogénea, no segmentaria, de forma triangular, con base externa, de límite inferior neto por su contacto cisural. Se localiza en el lóbulo superior.

Lobitis tuberculosa temprana de Bernard : consolidación alveolar del lóbulo superior, sobre todo el derecho, de distribución lobar, límites netos, homogénea aunque pueden identificarse elementos acinares confluentes en miga de pan. Se caracteriza por tener escasa expresión clínica.

Caverna temprana: Las lesiones descritas pueden evolucionar en forma desfavorable y cavitarse, formando una caverna biológica, cuyos caracteres anatómicos hemos descripto más arriba. Se presenta como una hiperclaridad rodeada de opacidades exudativas o de parénquima sin lesiones visibles, redondeada, en general sin contenido, sin pared identificable y de tamaño variable; se la ha llamado también *caverna de intervalo*. Puede evolucionar en forma lenta o quedar estacionaria y asintomática.

b) *Formas avanzadas*

Se describen formas agudas y otras crónicas; las primeras se caracterizan por procesos exudativos caseosos, mientras en las segundas, la evolución hacia la fibrosis condiciona las denominadas formas fibrocaseosas:

Bronconeumonía tuberculosa aguda

Cuadro clínico radiológico grave, rápidamente evolutivo de no mediar tratamiento adecuado; puede presentarse como forma de comienzo de la tuberculosis posprimaria o ser la evolución desfavorable y a veces terminal de la enfermedad en un paciente tuberculoso confirmado. De patogenia broncogena, la siembra por lo general se origina en cavidades de los vértices, dirigiéndose el inóculo hacia los sectores basales o medios del mismo pulmón o del opuesto. La radiografía muestra patrón de opacidades acinares aisladas o confluentes, nodulares, de tamaño variable, con tendencia a la extensión a través de los espacios aéreos circundantes, y, en ocasiones, la constitución de una neumonía confluyente del espacio aéreo que no se puede distinguir de la originada por el

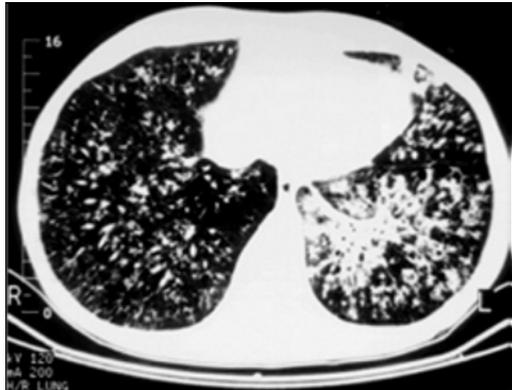


Fig. 5
Bronconeumonía tuberculosa

neumococo. El origen tuberculoso se puede sospechar por la presencia de una lesión cavitaria en el mismo pulmón o el contralateral y la presencia frecuente de lesiones acinares en otras zonas pulmonares alejadas del área de consolidación mayor. La evolución espontánea es hacia la rápida caseosis, cavitación y progreso lesional. (Fig. 5)

Neumonía tuberculosa aguda

Corresponde a una forma mayor de la ya descrita lobitis tuberculosa temprana, de comienzo agudo, cuadro clínico grave; remeda a la neumonía por neumococo de la cual puede ser indistinguible hasta que se cuente con la baciloscopía o se sospeche por la falta de respuesta al tratamiento antibiótico empírico inicial. La imagen radiológica corresponde a una opacidad lobar con caracteres de espacio aéreo, es decir, homogénea, con broncograma aéreo, escasa o nula pérdida de volumen del pulmón, sin límites definidos pues es posible que sobrepase un lóbulo, salvo que esté limitada por la cisura. Pueden identificarse las imágenes acinosas aisladas o confluentes en la periferia del proceso. Suele cavitarse en forma rápida, extenderse a otras zonas pulmonares, aún del otro pulmón y complicarse con el desarrollo de un empiema.

La evolución sin tratamiento por lo general es fatal en breve tiempo; en ocasiones puede transformarse en una neumonía crónica fibrocásica y llevar a la destrucción del órgano. (Fig. 6)

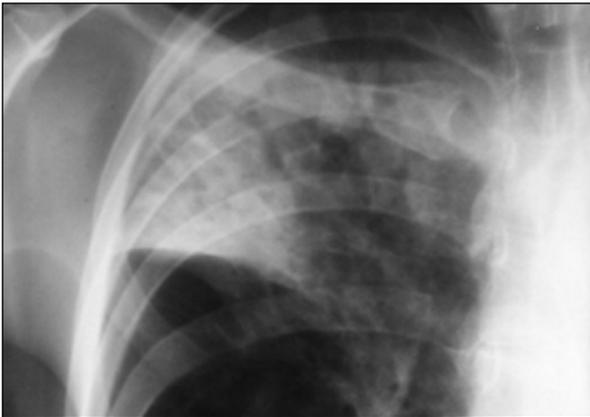


Fig. 6.
Neumonía
Tuberculosa
Opacidad de espacio aéreo. Sin
respuesta
tratamiento ATB.
BAAR+++

Tuberculosis fibrocásica crónica

También denominada *Tisis común*, proceso de evolución tórpida, prolongada con lesiones anatómicas de extensión variable, que puede abarcar uno o varios lóbulos de ambos pulmones, con caseosis, fibrosis

y cavitación en diferentes proporciones que motivaron la descripción de varias formas clínicas y radiológicas tales como *fibrocaseosa localizada*, *fibrocaseosa extensiva*, *fibrosa extensiva*, etc., hoy en desuso. El devenir inmunológico del paciente condiciona los síntomas clínicos y la evolución espontánea, desde el hallazgo radiológico casual hasta el cuadro florido, de la regresión lesional o estabilización momentánea a la progresión con deterioro creciente y fatal en pocos años cuando no es tratada en forma adecuada. Por lo general, la baciloscopia es positiva por lo que los casos oligosintomáticos son el principal foco de diseminación de la tuberculosis a la comunidad. (Fig. 7)



Fig. 7. Tuberculosis fibrocaseosa crónica



Fig. 8. Tuberculosis miliar.
Granulias fina.

c) *Tuberculosis miliar*

Como ya señalamos, las granulias pueden producirse durante cualquier período evolutivo de la tuberculosis.

El patrón radiológico corresponde al de opacidades micronodulares difusas; su denominación proviene del latín "miliarius": del tamaño de un grano de mijo. El volumen de los nódulos es variable, por lo general 2,5 mm de diámetro al momento de ser apreciados, aunque pueden alcanzar hasta 5 mm. La clínica puede preceder a la radiología, ya que desde el momento de la siembra hasta que los nódulos se hacen visibles pueden pasar más de dos semanas. Es decir la radiografía es posible que sea normal al comienzo o que sólo muestre un aumento de la densidad radiológica. Las zonas mejores para detectar las imágenes son los espacios intercostales y en el perfil, el espacio claro retrocardíaco. La tomografía es definitiva al respecto, mostrando las imágenes micronodulares

intersticiales. Los vértices por lo general presentan mayor densidad de granulia que las bases y pueden observarse a veces, zonas de confluencia, cavernas, opacidades segmentarias de neumonía tuberculosa o zonas de aspecto secuelar que orientan el diagnóstico. (Fig. 8)

d) Tuberculoma

Opacidad ovalada o redonda, de densidad de partes blandas o más densa, hasta presentar calcificación. Única por lo general, a veces múltiple, de preferente localización en segmentos apicales posteriores. Pueden acompañarse de lesiones satélites que sugieren el diagnóstico, como líneas fibrosas, cicatrices estrelladas o cavidades residuales, con retracción segmentaria o lobular.

Los bordes de la lesión son en general regulares, si se detecta calcificación, ésta es en forma de pochoclo, central o laminada; la medición densitométrica con TAC necesita evidenciar una densidad de 164 a 264 UH, para confirmar la presencia de calcificación difusa y catalogar como benignas las lesiones con más de éstas cifras. La RMN puede aportar datos en cuanto a coincidir con la TAC (82 %), y puede contribuir al diagnóstico diferencial con los tumores malignos. La FDG-PET (2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucosa-Positron Emission Tomography) puede ser positiva en los tuberculomas, aunque puede establecer un diagnóstico de benignidad en más del 91 % de los nódulos periféricos. La punción transtorácica guiada con TAC tampoco es definitiva para el diagnóstico. La evolución es lenta, pueden permanecer estables durante mucho tiempo, crecer muy despacio o cavitarse. El diagnóstico diferencial abarca todas las etiologías de los nódulos pulmonares solitarios y, en última instancia, sólo la histología luego de la exéresis quirúrgica será concluyente. (Fig. 9)

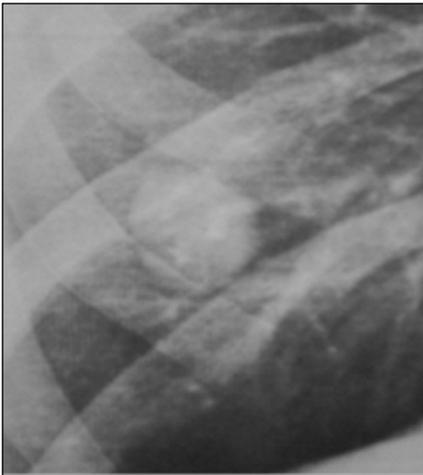


Fig. 9. Tuberculoma

d) Caverna tuberculosa

El patrón radiológico corresponde al de las imágenes hiperclaras localizadas, de tamaño variable, más o menos redondeadas o en raqueta, sin pared detectable en caso de la cavidades biológicas, o con pared de grosor variable, superficie interna lisa, sin o con contenido líquido

que forma nivel y bronquio de salida a veces apreciable como líneas engrosadas, paralelas que forman un canal transparente en dirección al hilio. Puede ser única o múltiples y formar un sistema de cavidades.

El parénquima circundante por lo general muestra las lesiones inherentes a la tuberculosis, aunque en pacientes tratados, las llamadas cavidades *detergidas*, de finas paredes y rodeadas de pulmón sano son difíciles de distinguir de los quistes congénitos o bullas de enfisema. La tomografía computada permite apreciar en detalle sus características y aportar seguridad al diagnóstico. (Figs. 10, 11 y 12)

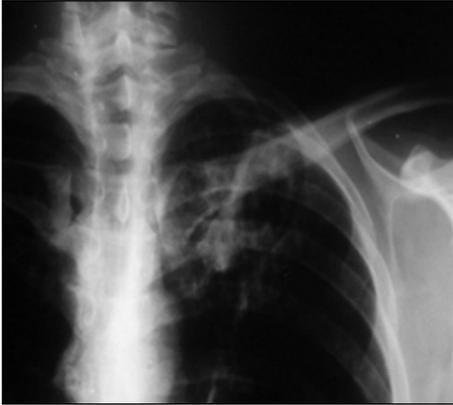


Fig. 10



Cavernas tuberculosas

Fig. 11



Fig. 12

e) Bronquiectasias

Pueden pasar inadvertidas hasta que se evidencian por hemoptisis. Las broncografías han demostrado que las bronquiectasias están presentes en la mayoría de las tuberculosis inactivas que tienen hemoptisis, mientras no lo están cuando ésta no se presenta. La TAC es definitiva en el diagnóstico cuando la radiografía convencional es negativa.

Imágenes de secuelas tuberculosas:

- Nódulos parcial o totalmente calcificados.
- Cicatrices estrelladas.
- Retracciones fibrosas.
- Cavernas deturgida.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 161. 1376-1395, 2000.
2. ATS. Diagnostic Standards and Classifications of Tuberculosis in Adults and Children.
3. CHUNG, M. H. - LEE, H. G. - KWON, S. S. - PARK, S. h., *MR imaging of solitary pulmonary lesion: emphasis on tuberculomas and comparison with tumors*. *J. Magn Reson Imaging*; 11(6) 629-37, 2000.
4. CROXATO, O. C., *La tuberculosis broncopulmonar*, EUDEBA Editorial Universitaria de Buenos Aires, 1967.
5. DEWAN, N. A. - REEB, S. D. - GUPTA, N. C. - GOBAR, L. S. - SCOTT, W. J., *PET-FDG imaging and transthoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions. A comparative risk-benefit analysis*. *Chest*; 108(2).441-6
6. ERASMUS, J. J. - MCADAMS, H. P. - CONNOLLY, J. E., *Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule*. *Radiographics*; 20(1). 59-66, 2000
7. FELSON, B., *Radiología torácica*, Editorial Científico-Médica, 1997.
8. FLETCHER, J. W., *PET scanning and the solitary pulmonary nodule*, *Semin Thorac Cardiovasc Surg*; 14 (3): 268-74, 2002.
9. FRASER, R. G. - PARÉ, J. A. y col., *Diagnóstico de las enfermedades del tórax*, 3ª ed., Editorial Panamericana, Volumen II, 846-877, 1992
10. GONZÁLEZ MONTANER, L. J. - GONZÁLEZ MONTANER, P. J. y col., MC Comunicaciones Médicas S.A. 199-235.
11. GOULD, M. K. - LILLINGTON, G. A., *Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules*. *Thorax*; 53 (2) 32-7, 1998.
12. OLAZÁBAL ZUDAIRE, A. - BECHINI BERNAD, J. - TENESA BORDAS, M., *Tomografía computadorizada en neumonología*. Ediciones Doyma. 1993.
13. CAMINERO LUNA, J. A., *Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas*, UIC-TER. 2003.

II. PERICARDITIS TUBERCULOSA,

por **AUGUSTO FULGENZI***, **ROBERTO GONZÁLEZ**** y **ANA FRÍAS*****

El bacilo de Koch puede lesionar el pericardio, el miocardio y el endocardio. Asimismo se describe una aortitis tuberculosa. La primera de las locaciones se puede observar con alguna frecuencia siendo las otras excepcionales. Sin embargo hay zonas de África donde la insuficiencia cardíaca por restricción pericárdica debida a una tuberculosis, es la segunda causa de muerte por enfermedades cardiovasculares luego de la enfermedad reumática¹.

* Médico tisiopneumólogo. Subdirector Hospital Muñiz. Docente UBA

** Jefe Sección Cardiología.Hospital Muñiz.

*** Médica neumotisióloga Hospital Muñiz.

Concomitantemente pueden estar afectadas otras serosas u órganos, especialmente la pleura y el pulmón.

El bacilo llega al pericardio por vía hematógena o por contigüidad debido a la perforación en el pericardio de un ganglio mediastinal tuberculoso. La más de las veces son ganglios peribronquiales o intertraqueobronquiales.

Los enfermos suelen ser adultos de mediana edad con predominio del sexo masculino.

La pericarditis puede ser seca o con derrame.

En el primer caso hipertermia, tos seca, dolor retroesternal que se alivia inclinándose hacia delante, frote pericárdico y alteraciones de la onda T del electrocardiograma suelen ser los signos y síntomas más frecuentes.

En la pericarditis con derrame la repercusión clínica está en relación con el volumen del mismo, su velocidad de instalación y la distensibilidad de la serosa. En los casos que la combinación de estos factores determinen aumento de la presión intrapericárdica se constatará hipotensión arterial con pinzamiento de la presión diferencial, disnea, desasosiego, hipertensión venosa, configurando el cuadro de taponamiento cardíaco que deberá ser reconocido clínicamente y a la cabeza del enfermo dado que se trata de una verdadera emergencia y exige la rápida evacuación del pericardio. En la literatura mundial se refiere que hasta un 60% de pacientes desarrollan taponamiento. En la experiencia del servicio de cardiología del Hospital Francisco J. Muñoz esta proporción es francamente menor. Podemos constatar además hipertermia, desaparición o disminución del frote pericárdico si estaba previamente, pulso débil o paradójal, taquicardia, arritmias, ruidos cardíacos apagados, hepatomegalia y en los casos extremos ascitis y edemas en miembros inferiores. El pulso paradójal se caracteriza por una atenuación y hasta desaparición del pulso durante la inspiración.

La PPD 2 UT suele ser positiva.

El derrame puede ser serofibrinoso, serohemático, hemorrágico o purulento. Rico en proteínas, con leve descenso de la glucemia y policitosis en el inicio a predominio de polimorfonucleares, posteriormente linfocitario.

La radiografía de tórax evidencia un aumento del tamaño de la silueta cardíaca con rectificación de los bordes. Lo senos cardiofrénicos se hallan opacificados por el líquido. Cuando la acumulación del líquido es importante da la llamada imagen en botellón de cuello fino.

La radioscopia evidencia disminución de la excursión de los latidos cardíacos.

El electrocardiograma presenta alteraciones cambiantes, las más habituales. Taquicardia sinusal, bajo voltaje, segmento S-T elevado en

silla de montar cóncavo hacia arriba, aplanamiento o inversión de la onda T Aparecen horas o días después de iniciarse el cuadro, se presentan en un 80 a 90% de los casos y suelen acompañarse de otras manifestaciones inespecíficas.

Clásicamente se reconocen cuatro períodos eléctricos:

- 1) Sobre elevación del segmento ST cóncavo hacia arriba en casi todas las derivaciones
- 2) Pseudo normalización con cierto aplanamiento de la onda T
- 3) Inversión de la onda T
- 4) Normalización definitiva

Las isoenzimas cardíacas son generalmente normales.

La ecografía cardíaca, la tomografía computada y la resonancia nuclear magnética pueden distinguir derrames pericárdicos mínimos y ayudar al diagnóstico diferencial.

La punción biopsia de pericardio y el estudio del líquido son de vital importancia para determinar la etiología. Además del estudio citológico y anátomo-patológico debe realizarse el examen bacterioscópico y cultivo para micobacterias. La utilización de la PCR tiene alta sensibilidad pero su positividad plantea dudas con respecto a la viabilidad del hallazgo.

Un dosaje de ADA mayor a 50 U/L en el líquido pericárdico tiene una alta sensibilidad (93%) y especificidad (97%). Valor predictivo positivo del 83%.

Valores de Lisosyma mayores a 6 ug/dl son también muy sugestivos de etiología tuberculosa El mismo significado tiene un dosaje de Interferon gamma mayor a 200 pg/L.

El rendimiento global de la pericardiocentesis y la biopsia es de un 35% y algunos sostienen que la biopsia sólo debe efectuarse en pacientes con niveles de ADA elevados en líquido pericárdico.

Es muy importante, si no hay antecedentes buscar evidencias de actividad tuberculosa en algún otro lugar del organismo.

Librada a su evolución espontánea la pericarditis tuberculosa tiene una mortalidad del 80 al 90%.

Siempre hay demoras en el diagnóstico etiológico porque pueden ser múltiples las causas de pericarditis².

Frecuentemente es idiopática, un 85% del total.

Otras causas a descartar:

- 1) Infecciosas: gérmenes comunes, hongos; otras micobacterias: parásitos; micoplasmas.
- 2) Post injuria de miocardio
- 3) Neoplasias
- 4) Colagenosis
- 5) Otras enfermedades inflamatorias: sarcoidosis, amiloidosis
- 6) Por fármacos

- 7) Mixedema
- 8) Quilopericardio
- 9) Radiación
- 10) Metabólicas: uremia
- 11) Inmunodeprimidos: pensar en TB, micobacterias ambientales, bacterias, enfermedad de Kaposi.

Aún a pesar de un correcto tratamiento o por cursar solapadamente pueden presentarse complicaciones. En la etapa temprana arritmias y taponamiento cardíaco y transcurrido unos meses engrosamiento pericárdico con calcificaciones que con técnica adecuada se puede ver con radiografías simple de tórax, ecografía u otros métodos de imágenes. La imagen cardíaca es pequeña. El miocardio comprimido por el pericardio no puede dilatarse durante la diástole produciéndose por ello un cuadro de insuficiencia cardíaca. El mismo puede producirse aún en presencia de pequeña cantidad de líquido, pericarditis efuso-constrictiva de Spodick-Hancock.

Se utiliza el tratamiento clásico con cuatro drogas (H-R-E-Z) a dosis habituales. El uso de corticoides es aconsejable y también conveniente prolongar la administración de fármacos antituberculosos durante 12 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. ROMORINI, A., *Pericarditis tuberculosa*, El Muñiz hoy, 2002,4:97-102
2. SPODICK, D., *Pericardical diseases*, en BRAUNWALDE, E. - LIPE, D. - LOBBY, P., *Heart diseases*, W. B. Saunders Company. 6ª edición, 2001, ps. 423-41.

III. MENINGITIS TUBERCULOSA,

por FEDERICO ALBERTI*

1. *Introducción*

Es la localización más grave de la tuberculosis diseminada y la responsable de una alta tasa de mortalidad.

La forma de diseminación es la hemática, secundaria a una tuberculosis pulmonar y mucho más raramente por vecindad al hallarse afectados huesos de la calota craneana.

* Médico tisiólogo Hospital Muñiz. Profesor Neumonología USAL.

La vacunación con BCG forma una primoinfección controlada local y además dota al organismo de una "memoria" para que una vez infectado por el bacilo no se desarrolle una tuberculosis meníngea siempre que se tenga la seguridad de no estar en presencia de padres infectados por el VIH, en cuyo caso la vacunación se halla formalmente contraindicada.

2. Fisiopatología

Se explica de la siguiente forma:

a) Desde un punto de partida de una primoinfección activa, se origina una tuberculosis miliar que por vía hemática hace impacto en los plexos coroideos (los que tienen por función la síntesis de líquido cefalorraquídeo), provocando una coroiditis con la consiguiente invasión del espacio sub aracnoideo y la inflamación meníngea consecuente rompe la indemnidad de la barrera hematoencefálica.

b) Desde un foco de tuberculosis extra primaria que por vía hemática sigue el camino anteriormente citado.

c) La localización del bacilo de Koch en un hueso del cráneo que por contiguidad o simpatía pasa a la afectación meníngea.

d) La presencia de un tuberculoma que por diversas causas se halla abierto al espacio sub-aracnoideo con la consiguiente diseminación (teoría de los bacilos quiescentes).

3. Clínica

Es caracterizada por la aparición en forma lenta y progresiva de trastornos en la timia del paciente, cambios en el sueño, cefaleas, neuralgias erráticas, presencia de episodios comiciales antes desconocidos. De allí en más el paciente entra en franco cuadro meníngeo caracterizado por la presencia de vómitos de igual etiología (se caracteriza por ser sin náuseas previas), generalmente en chorro, hipertermia, y además llegar a presentar posición en gatillo de fusil ("chien de fusil" de los franceses), dado que adopta la forma que tenían antiguamente los gatillos de fusil a chispa.

En el examen físico se hallarán los signos de Kernig y Brudzinski acompañando a los signos de foco de pares craneanos según sea la localización encefálica afectada con hemiparesia o hemiplejía con el hallazgo al examen de hiperreflexia, clonus y Babinsky.

En estadios tempranos hallamos deterioro del sensorio, leve rigidez de nuca y cuando hay afección troncal encontraremos la presencia de nistagmus.

4. *Diagnóstico*

Pese a los adelantos de la ciencia y de los métodos no invasivos como la tomografía computadorizada de cerebro y la resonancia nuclear magnética aún se debe recurrir a la punción lumbar para la obtención de líquido cefalorraquídeo y, teniendo en cuenta que estos cuadros suelen ser lentos y solapados y, además el tener un diagnóstico presuntivo firme salva vidas; se realizará la punción lumbar previo examen de fondo de ojo dado que ante la menor presencia de signos de hipertensión endocraneana (borramineto de papila, edema de la misma), este estudio se halla formalmente contraindicado habida cuenta del peligro de enclavamiento que puede llegar a tener consecuencias mortales para el paciente.

De esta simple maniobra semiológica el facultativo se encontrará con:

1. Tensión aumentada.
2. Color cristalino, "cristal de roca" característica relevante, pero; puede llegar a ser levemente amarillento o xantocrómico en aquellos casos en que el proceso lleve cierto tiempo debido a los depósitos de fibrina. Cuando este se halla presente se observa un sobrenadante que se lo denomina "en velo de novia".
3. En el examen químico nos encontraremos con:
 - a) Aumento de albumina.
 - b) Disminución de cloruros y de glucosa.
4. Reacciones de floculación positivas.
5. Pleocitosis moderada constituida por células mononucleares o una mezcla de polimorfonucleares y mononucleares.
6. El examen bacteriológico puede ser negativo a la tinción para BAAR o positivo, es de vital importancia la realización de cultivo y antibiograma para evaluar si el germen es sensible o no al tratamiento impuesto. Actualmente se puede tener la positividad al cultivo en 15 días en lugar de los 45, 60 o 90 días de los medios sólidos con los modernos métodos radiométricos y con los de tipo colorimétrico y fluorométrico; lo que ayudan a llegar a un diagnóstico de certeza altamente confiable. Como así también por la implementación de la técnica de PCR y el dosaje de ADA (alano deaminasa).

De contar con imágenes compatibles con afección meníngea se puede realizar biopsia estereotáctica remitiendo muestras a bacteriología y a estudio anatómo patológico.

La tomografía computada es el método diagnóstico de elección, se ha descrito como patognomónico el signo de imagen de blanco intracraneal, no hemos tenido la suerte de verlo en nuestros casos, este signo descrito por Welchman, consiste en una calcificación central rodeada de una zona de hiperdensa con contraste endovenoso, rodeado de edema perilesional.

El otro estudio diagnóstico es la resonancia magnética cerebral, que nos muestra imágenes que son indistinguibles de un glioma.

5. Anatomía patológica

Macroscópicamente se observa el borramiento de las imágenes de los grandes vasos y de sus ramificaciones viéndose la región basal opaca, exudado fibrino purulento abundante entre las capas de la aracnoides extendido en la base del cerebro y afectación fundamental del polígono de Willis. Además existe afectación de los ventrículos cerebrales. Junto a estas lesiones inespecíficas se observa a nivel de los vasos una alteración en la adventicia e íntima con proliferación endo arterial.

En la meningitis crónica se observa fibrosis aracnóidea que produce hidrocefalia y la enarteritis obliterante con oclusión arterial e infarto del cerebro subyacente.

Otra manifestación es la presencia de una masa intraparenquimatosa (tuberculosa), con la caracterización de granuloma tuberculoso con necrosis caseosa central rodeada de la clásica reacción inflamatoria.

La mayoría de los tuberculomas son parasaguales, describiéndose también en las región selar, la mayoría de la veces el diagnóstico es anatomopatológico o intraquirúrgico ya que los pacientes se operan con diagnóstico de tumor cerebral, se han descrito casos de tuberculomas múltiples. Quirúrgicamente aparecen encapsulados y bien delimitados del tejido cerebral circundante Al abrirlos se suele encontrar una colección líquida de color blanco (caseum), son generalmente esféricos y con edema perilesional.

6. Tratamiento

Es el mismo de toda tuberculosis pero en este caso en particular se debe utilizar rifampicina endovenosa lo que ayuda en gran medida al posible éxito del mismo al igual que estreptomycin, siendo este punto descrito en el capítulo de tratamiento. El tiempo de duración del mismo es de un año.

Como en toda serositis, el uso de corticosteroides está indicado una vez impuesto el tratamiento antibacilar como así también el de diuréticos mayores como el manitol y el uso de anti cólicos de presentar el paciente cuadro de este tipo.

Cuando la meningitis tuberculosa esta causada por bacilos multi-resistentes, en el tratamiento de la misma se suelen ver dos períodos diferentes: en un primer momento las drogas específicas de segunda línea logran pasar la barrera hématoencefálica dado que la misma se

halla dañada por la afección, pero; cuando la misma comienza a tener indemnidad estas drogas se tornan ineficaces dado que las mismas no la atraviesan y el paciente comienza un lento y progresivo empeoramiento con alteración del sensorio que va en aumento llegando al sopor, estupor y coma siendo su fin último el óbito.

El tratamiento quirúrgico se realiza con la excéresis de la lesión tuberculosa, si es accesible; y además se emplea la derivación atrioventricular en los casos de hidrocefalia.

7. Diagnósticos diferenciales

Fundamentalmente se deberán realizar con:

a) *Virosis*: Pueden ser primitivas o secundarias al sistema nervioso.

Las primitivas se caracterizan por ser en época estivo otoñal, comienzo brusco generalmente sin signos de foco neurológico y suele aparecer en forma de pequeños brotes. El LCR es también “cristal de roca”, pero sin coágulo fibrino leucocitario y además la glucosa y los cloruros son normales con disociación albúmino-citológica. Los responsables de estos cuadros suelen ser los enterovirus, los arbovirus, mixovirus, adenovirus y con el advenimiento del SIDA se agrega el citomegalovirus.

Las secundarias ofrecen además del cuadro neurológico, el de la afección de fondo; siendo los responsables de este grupo la fiebre urliana, el sarampión y muy raramente las posvaccinales como la antirrábica, la antivariólica, etc.

b) *Micóticas*: La criptococosis meníngea es la patología más relevante dentro de las afecciones del sistema nervioso central con el advenimiento de la pandemia del SIDA. Su diagnóstico se basa en la tinción con tinta china en el LCR en el que se observan puntos blancos que no se tiñen con la misma correspondiendo al *Cryptococcus neoformans*, además se deberá remitir a cultivo micológico y realizar antigenemia y antigenorraquia para evaluar esta afección como su seguimiento ulterior.

c) *Sífilis*: Es otra afección a tener en cuenta en nuestros días en los que la presencia de “patologías reemergentes” se hallan en su apogeo, es otra de las meningitis a “líquido claro” que también pueden llegar a producir bloqueos y aracnoiditis, su diagnóstico se realiza con la realización de la VDRL en LCR tanto sea cualitativa como cuantitativa y además la realización de fondo oscuro. Esta afección se comenzó a ver con la caída de las defensas en los sistemas de salud en lo que a prevención y profilaxis hace, con el aumento de la libertad sexual y la negativa de los jóvenes a tener “sexo seguro”.

d) *Parasitarias*: Se nombran a la brucelosis y la cisticercosis pero, la más destacada en este grupo con el advenimiento del HIV es la Toxoplasmosis siendo las características del LCR su color xantocrómico, hiperalbuminorráquia y aumento de linfocitos.

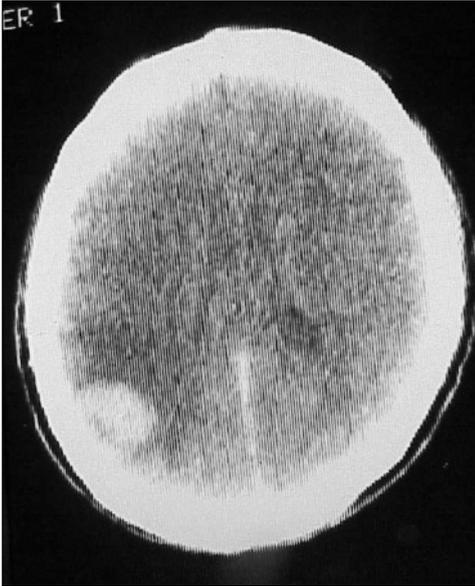


Fig. 1
Tuberculoma Córtico-subcortical
témpero-occipital derecha

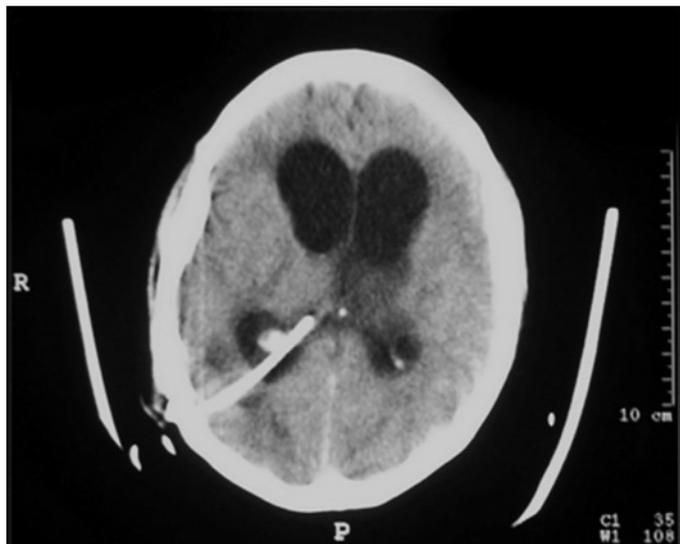


Fig. 2. Drenaje
atrio-ventricular
derecho

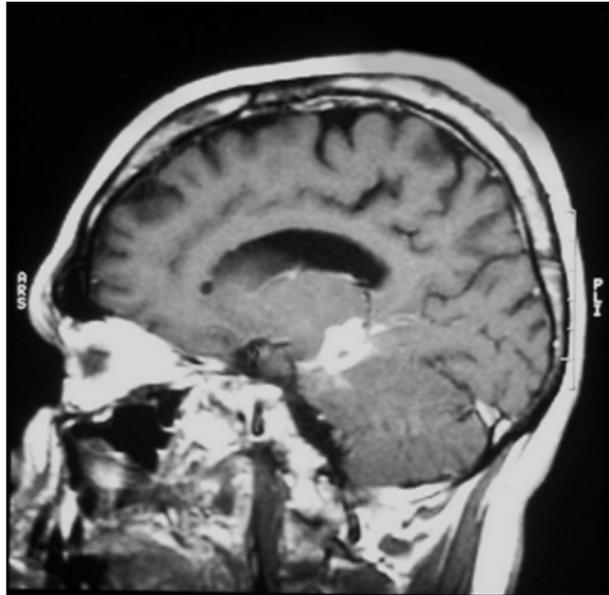


Fig. 3. Vasculitis por tuberculosis periseno longitudinal y meníngeo con afectación de tronco

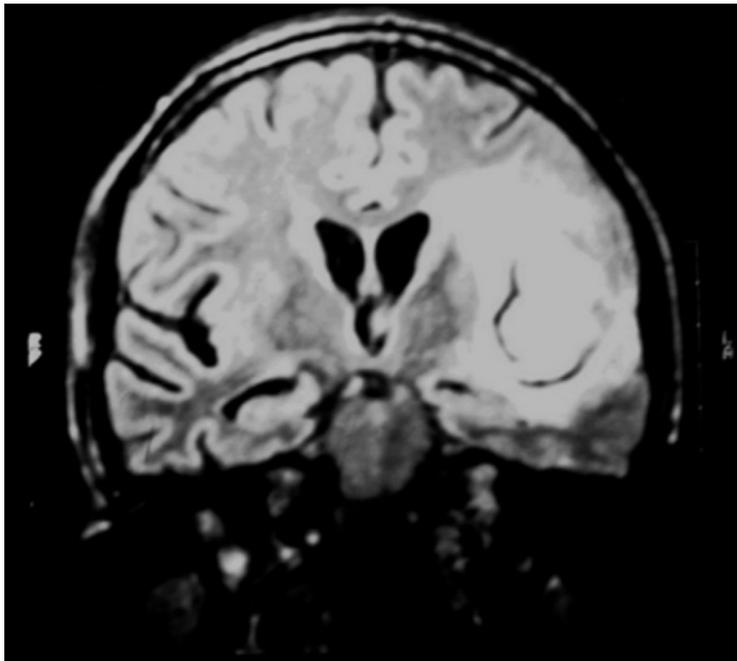


Fig. 4. Lesión córtico-subcortical preinsular derecha con efecto de masa

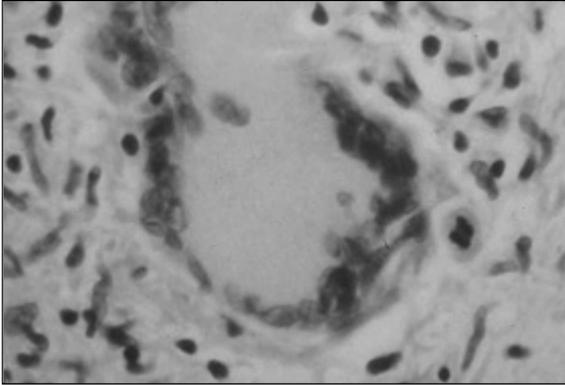


Fig. 5. *La anatomía patológica muestra las imágenes celulares características*

BIBLIOGRAFÍA

1. HARRISON, *Principios de Medicina Interna*, Mc Graw Hill, 16ª edición, 2006.
2. ROBBINS, *Patología estructural y funcional*, Mc Graw Hill, Interamericana, 6ª edición, 2001.
3. ANDERSON, J. M. - MACMILLAN, J. J., *Intracranial tuberculoma-an increasing problem*, en *Britain J.Neurol.Neurosug.Psychiatry* 38:194,1975.
4. CLARK, W. C. - METACALF, J. C. - MUHLBAUER, M.S. et al., *Mycobacterium tuberculosis meningitis, a report of twelve cases and a literature review*, *Neurosurgery* 1986;18:604-610
5. LEONARD, J. M. - DES PRES, R. M., *Tuberculous meningitis*, en SCHELD, W. M., WISPELWEY, B. eds., *Infect Dis Clin.North.Am.* 1990;4:769-787.
6. MATHAI, K. V. - CHANDY, *Tuberculous infections of the nervous system*, *Clin. neurosurg* 14:145,1967.
7. RODRIGUEZ-CARBAJAL, J. - TORRES MORAN LEON TOSI, *Aspectos neurorradiológicos del tuberculoma cerebral, revisión de 31 casos clínicos*, *rev.mex.RADIOL*40:931986.
8. SALGADO, P. - DELBRUTTO, O. H. - TALAMAS, O., *Intracranial tuberculoma*, *MR imaging*. *Neuroradiology* 31: 299,1989.
9. WELCHMAN, J. M., *Computerized tomography of intracranial tuberculomata*, *clin.raiol*.30:567,1979

IV. TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR,

por MIGUEL HATSERIAN*

1. Definición

Es el conjunto de manifestaciones patológicas consecutivas a la localización del bacilo de Koch a nivel de las estructuras del aparato locomotor.

* Médico traumatólogo y ortopedista Jefe Unidad Hospital Vélez Sarsfield.

La medicación específica, así como la vacunación (BCG), en las poblaciones desarrolladas han hecho variar en profundidad estas manifestaciones, que en las poblaciones subdesarrolladas aún mantienen su aspecto histórico.

En América el grupo etario en que prevalecen estas localizaciones, es mínima (20 al 27%) en los jóvenes menores de 14 años, observándose agrupamiento de frecuencia de casos osteoarticulares en dos picos; uno situado entre los 30-40 años, y otro después de los 60 años.

El sexo masculino muestra un pequeño predominio (55%).

Diversos trabajos mencionan *circunstancias que favorecerían* la aparición de estas localizaciones, a saber:

Los traumatismos: una relación topográfica entre estos y la localización articular en un lapso de tiempo que no excedería de unas semanas a meses, atribuyéndose a las alteraciones titulares traumáticas capaces de fijar localmente un bacilo TB, o a la reactivación de un foco quiescente.

La profesión: aquellas en las cuales existe riesgo de introducción articular accidental del bacilo TB (trabajadores de mataderos, carniceros, fábricas de embutidos, triperos, médicos veterinarios, laboratoristas biológicos), refiriéndose a infecciones por bacilos TB tipo bovino.

La corticoterapia: que por vía general o local intraarticular active un foco quiescente o desconocido, o como facilitador de focalización articular en el curso de una bacilemia latente o evolutiva, y aquellas que se introducen en forma directa por inyección intraarticular.

En estos casos es insidiosa la evolución retardando el diagnóstico, y en la generalidad de los casos produce importantes lesiones osteolíticas.

La vacuna BCG: en pacientes inmunosuprimidos, o pacientes portadores de neoplasias, alcohólicos, cirróticos, diabéticos, toxicómanos, y en los movimientos migratorios.

2. Patogenia de la localización articular

Sólo los bacilos humanos (80 %), y bovinos (20%) dan osteoartritis.

La generalidad de los casos se desarrolla secundariamente a un foco activo pulmonar, por vía sanguínea a la sinovial articular.

Se produce inicialmente una sinovitis, y en la evolución articular se suceden las etapas cartilaginosa, ósea, y peri articular.

En la sinovial localizan las primeras lesiones en los repliegues y fondos de saco, de tipo inflamatorio agudo al inicio que luego cronifica con depósitos fibrinoides blanco amarillentos en gránulos de 3 mm de diámetro diseminados en forma irregular en la superficie sinovial. Otras veces la sinovial es edematosa turgente y pálida.

De los fondos de saco y repliegues avanzan estas lesiones hasta el cartílago hialino con brotes conjuntivo vasculares cubriéndolo sin

adherirse al mismo y horadándolo a través de pequeños orificios hasta el hueso subcondral.

Más tarde la sinovial se esclerosa aparece cáseum en los fondos de saco, el cartílago se ulcera y el hueso se destruye por un proceso necrotizante mostrando cavernas y secuestros, sufriendo una descalcificación periférica a estos focos.

Luego de la total destrucción del cartílago hialino y otros elementos intraarticulares como meniscos y ligamentos ínter óseos se llega al período de anquilosis pudiendo osificarse la articulación.

Pueden aparecer abscesos osifluentes por exteriorización hacia fuera de la articulación siguiendo las vainas musculares o vasculares, conteniendo cáseum que en grumos o calcificado puede ser evidenciado radiológicamente.

3. Artritis TB en miembros

a) Clínica

El diagnóstico precoz es raro, habitualmente se hace luego de varios meses o años.

La enfermedad articular puede ser de curso agudo, subagudo o insidioso.

Cuando el curso es agudo la artritis es similar a cualquier artritis séptica, con temperatura corporal alta (39º o +), decaimiento general y ataque articular brutal con impotencia funcional total.

En el curso subagudo no es tan violento, pero sí es rápido, con dolor articular de varios días con aumento nocturno, que lleva a la impotencia funcional, con fiebre (38º a 38,5º), astenia y adelgazamiento.

En los casos insidiosos sólo aparece un bloqueo articular y dolor por fatiga que calma con el reposo, con inflamación articular sostenida durante el tiempo hasta que se hace dolor continuo con impotencia funcional invalidante sin alteración importante del estado general y con febrículas.

Habitualmente los tratamientos antiinflamatorios locales enmascaran y agravan las lesiones opacando el diagnóstico etiológico.

Luego de tres o más meses de evolución, ya en período de estado, el dolor se hace continuo de tipo inflamatorio manteniéndose e impidiendo el reposo y la movilización articular.

La impotencia funcional puede ser con bloqueos hasta limitación total.

La inflamación articular en articulaciones superficiales (Rodillas, codos, tobillos) se manifiesta por color violáceo o blanco tegumentario, aumento de temperatura local, y circulación colateral visible. Se detecta hidrartrosis, generalmente en rodillas, lo que impone a una punción exploradora.

La atrofia muscular peri articular es rápida en su instalación e intensa, lo que contrasta con la inflamación articular y completa la imagen de tumor blanco articular.

Se detectan adenopatías regionales con ganglios voluminosos móviles y poco dolorosos.

En la evolución que es lenta y progresiva se llega a actitudes viciosas con articulaciones globulosas y aparición frecuente de complicaciones como abscesos articulares fluctuantes bajo piel pálida o alejada de la articulación y la aparición de fístulas adheridas a planos profundos y trayecto sinuoso por donde se evacua cáseum a través de bocas anfractuosas.

El cáseum puede ser sanguinolento, y la fístula puede sufrir sobre infecciones con aumento de la temperatura y recrudecimiento del dolor.

b) Exámenes complementarios

Datos biológicos:

Eritrosedimentación acelerada (+ de 100)

Anemia hipocrómica hiposiderémica.

Linfocitosis.

Estudio bacteriológico de líquido sinovial.

Anatomía patológica de sinovial.

Estudio de alergia tuberculínica.

Estudio de líquido articular: opaco o xantocrómico, gelatinoso en casos antiguos, con fibras, grumoso y con fragmentos de cartílago. con proteínas mayores a 25 gr/litro, con glucosa inferior a 50 mg %, con células de 10.000 a 20.000 por mm.

En el examen directo del líquido articular es raro descubrir bacilos TB (20% de +).

Con el cultivo del líquido sinovial (50 % a 80% de +).

Con inoculación a cobayo (80% de +).

La biopsia sinovial es + en el 70 al 90%.

La biopsia ganglionar.

La alergia tuberculínica a la intradermoreacción.

La radiología de pulmón en formas articulares multifocales.

Imágenes:

RX comparativas, TAC, y RMN.

Se describen cuatro etapas evolutivas radiológicas:

1. Sinovitis pura. Empastamiento de partes blandas con osteoporosis regional.
2. Pannus, abscesos óseos, geodas, pinzamiento articular global, osteoporosis regional.
3. Destrucción de interlínea articular, abscesos, geodas epifisarias, y secuestros.

4. Desaparición de interlínea articular, angulaciones de eje, calcificaciones peri articulares, osteolisis epifisarias, geodas y sequestros.

Diagnósticos diferenciales:

Monoartritis inflamatoria.
 Reumatismo articular monoarticular.
 Monoartritis reumatoide.
 Osteocondritis del adolescente.
 Osteonecrosis del adulto.
 Algodistrofia (Sudek).
 Formas erosivas de artrosis.

Infecciones no TB (gérmenes banales, hongos, Brucelósica, Micobacterias atípicas, sarcoidosis monoarticular).

c) Articulaciones comprometidas

Prefiere grandes articulaciones que cargan peso corporal, y generalmente es una monoartritis.

La columna, cadera y rodilla ocupan el 80% de las localizaciones osteoarticulares.

Columna

Ocupa el 50% de las localizaciones osteoarticulares.

Aparece en pacientes entre la cuarta y quinta década de la vida, y afecta las vértebras bajas de la columna dorsal y las altas de la columna lumbar preferentemente, tomando dos placas vertebrales contiguas y el disco interpuesto, destruyendo lentamente los cuerpos vertebrales y el disco, respetando la pared posterior de los cuerpos vertebrales, por lo cual se produce el derrumbe en flexión y la cifosis angular típica del mal de Pott.

La sintomatología dolorosa local, que se exacerba con la percusión de las espinosas de las vértebras afectadas, la febrícula nocturna y la contractura de los músculos paravertebrales se detecta al examen clínico inicial, mostrando en la radiología radio lucidez de las vértebras adyacentes afectadas y pérdida de altura del disco interpuesto.

Luego de varios meses la destrucción ósea anterior del cuerpo vertebral aumenta la cifosis y el proceso infeccioso se disemina por los ligamentos e inserciones musculares paravertebrales en forma de abscesos importantes que descienden dentro de las vainas musculares apareciendo y fistulizando en la cadera y adyacencias.

Las imágenes (RX-TAC-RMN) de este período muestran destrucción vertebral y discal, sequestros óseos y calcificaciones, y angulación en flexión, la cual sin tratamiento llega a ser de ángulo agudo y con fusión de las vértebras afectadas.

La aparición de signos neurológicos distales por compresión medular obliga a la liberación quirúrgica y estabilización intervertebral mediante instrumental e injertos óseos dado que esta infección específica respeta la supervivencia de los mismos.

En el diagnóstico destacamos la punción biopsia dirigida por TAC y el consecuente cultivo confirmatorio.

El tratamiento específico con cuatro drogas, la inmovilización prolongada con corsets (6 o más meses), las descompresiones y artrodesis quirúrgica en lo casos con complicaciones neurológicas, llevan a la evolución clínica y radiológica, favorable en la gran mayoría de los casos.



Fig. 1



Fig. 2

Miembro inferior

Cadera

Afecta el mismo grupo etario (40-50 años), y es la más grave desde el punto de vista funcional.

Generalmente es una osteoartritis (ataca la articulación).

Comienza con una inguinocruralgia de rápida instalación (dolor inguinal, irradiado a cara interna de la rodilla), con limitación articular colocando precozmente la cadera en actitud de flexo aducción, para más tarde limitar también la abducción y rotaciones.

Se palpa a nivel inguinal un empastamiento de partes blandas, adenopatía satélite, y se instala rápidamente una atrofia glútea y cuadriceps importante.

En la radiología se aprecia un pinzamiento global de la interlínea articular, y notable osteoporosis regional de cabeza femoral y cotilo, apareciendo con la evolución luego de varias semanas erosión cefálica y destrucción del cotilo con engrosamiento subperióstico del cuello femoral y cortical interna superior de la diáfisis femoral.

Luego de varios meses pueden aparecer abscesos que fistulizan en cara inguinal, en aductores del muslo, en trocánter mayor, y raramente intrapelvis al recto y vagina.

En raros casos puede darse yuxtaarticular (fuera de la articulación de la cadera), y tomar el trocánter mayor, produciendo una osteomielitis destructiva del mismo que obliga al diagnóstico diferencial con metástasis tumoral.

La punción biopsia articular y estudio y cultivo de líquido sinovial harán el diagnóstico confirmatorio.

El tratamiento específico se complementa con reposo, descarga del peso corporal, y localmente a la toilette quirúrgica articular, avenamiento y retiro de tejido óseo necrótico.

En período secuelar si hay anquilosis ósea se puede realizar un reemplazo total protésico, con riesgo de reactivar la infección específica, por lo cual esta indicado la cobertura con medicación durante varios meses en el postoperatorio.

Rodilla

En esta articulación superficial la clínica es muy florida, comienza con una hidrartrosis que puede ser brutal, subaguda, o insidiosa.

El fondo de saco subcuadricepsal y el hueso poplíteo están tensos y empastados, la movilidad muy limitada, con una rápida atrofia cuadricepsal y adenopatías inguinales y poplíteas.

En este período inflamatorio hay radiológicamente intensa osteoporosis, apareciendo más tarde pinzamiento articular, geodas óseas y destrucción articular con angulaciones viciosas. Aparecen también abscesos poplíteos y subrotulianos.

En niños (6 meses a 7 años) esta osteoartritis produce un estímulo del crecimiento óseo en longitud y espesor diafisario pudiendo dar discrepancia de tamaño y longitud del miembro, otras veces el cierre precoz del cartílago de crecimiento produce acortamientos y/o deseos (genu valgo por hipertrofia del cóndilo interno).

El aumento de volumen articular y la atrofia muscular cuadricepsal dan la clínica del tumor blanco de rodilla.

La biopsia articular, el cultivo de líquido sinovial confirman el diagnóstico.

El tratamiento específico y el local con reposo de carga del peso corporal, inmovilización, drenaje articular y toilette realizados precozmente determinan evoluciones favorables y mínimas secuelas.

Tobillo

Esta articulación es la menos frecuentemente afectada en miembro inferior, tomando la articulación tibiotarsiana y produciendo inflamación perimaleolar y subastragalina, y en su evolución con frecuentes fistulas pre y retromaleolares, mostrando radiológicamente alteraciones articulares tardías.

Miembro superior

Hombro

Comienza como un hombro doloroso con limitación articular global, y pronto se instala una atrofia muscular del deltoides y supraespinoso, apareciendo adenopatías axilares.

Radiológicamente al principio hay un aumento de la interlínea articular por derrame, apareciendo luego la lesión ósea de la porción superior de la cabeza humeral cerca del troquíter dando una erosión característica. Más tarde se produce el pinzamiento global articular y comienza la destrucción articular del

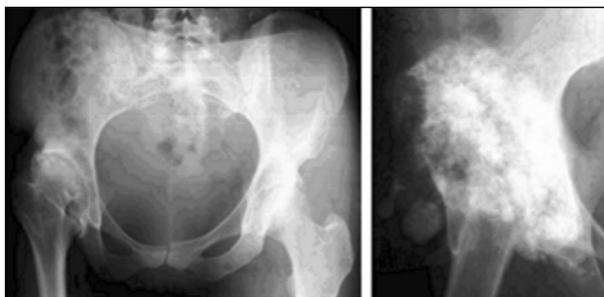


Fig. 3

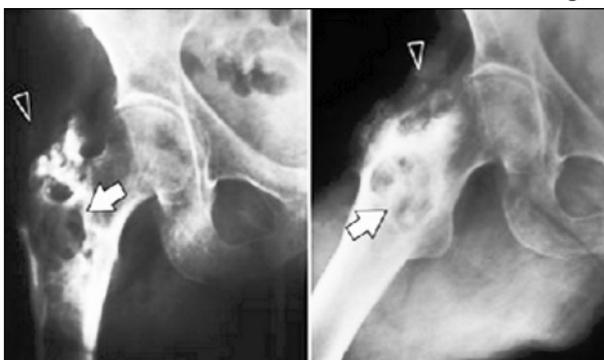


Fig. 4



Fig. 5

resto de la cabeza humeral y la glena llevando a la subluxación ascendente subacromial por ruptura del manguito rotador muscular.

También en este período tardío aparece una aposición ósea subperióstica en la diáfisis superior del húmero (periostitis).

Los abscesos se exteriorizan tardíamente por detrás del hombro a través del triángulo de los músculos redondos, o anterior por la vaina de la porción larga del bíceps o por la vaina del pectoral mayor.

La punción articular debe ser realizada siempre para el diagnóstico y la biopsia quirúrgica de la sinovial en el caso de negatividad de la anterior.

Codo y muñeca y otras

Estas articulaciones superficiales son las menos frecuentes de las localizaciones, así como las de los dedos de la mano y metacarpofalángicas pudiendo estas últimas ser de origen de inoculación local primitiva en ciertas profesiones.

Otras localizaciones pueden ser las articulaciones sacro ilíacas, el pubis, las esternoclaviculares, las acromio claviculares y las cráneo occipitales que se consideran como localización alta del mal de Pott.

BIBLIOGRAFÍA

1. CORNIOLA, L. - GIRONE, M., *Tuberculosis osteoarticular pos-traumática*, Revista degli infortuni a della malattie professionali, 1970, 62, 1278-1283.
2. CHAUSEE, David J., *Tuberculose osteoarticulaire des membres*, EMC. ApL 3.14185 A10. 9-1979, page 1-18. Paris.
3. DETTLOF, SEREE, HUBERT, *La tuberculose du genou, formes a debut synovial*, Sem. Hopitaux Paris. 1953, 29,50-51, 2493, 2507.

V. TUBERCULOSIS LARÍNGEA,

por MIGUEL IGLESIAS*, NORMA AMBROSINO** y ANA FELDMAN***

1. Introducción

Si realizáramos laringoscopia a todos los pacientes con tuberculosis pulmonar encontraríamos que la asociación tuberculosis pulmonar y laríngea es más habitual que lo indicado por las estadísticas. Predomina en varones con una relación de 3 a 1, presentándose entre los 20 a 40 años de edad, las estadísticas oscilaban entre el 10 al 30 % hoy se encuentran en el 1% debido a un diagnóstico temprano y mejores tratamientos.

* Médico Tisioneumonólogo, Jefe Sección, Hospital Álvarez

** Médica Hospital Álvarez.

*** Medica Tisioneumonóloga, Hospital Álvarez.

La etiología infecciosa se postula en 1882 con el descubrimiento del bacilo tuberculoso por Roberto Koch enfermedad padecida entre otros por Sigmund Freud y Franz Kafka.

En la antigüedad la tuberculosis laríngea se trataba con el uso de la drosera rotundifolia que aliviaba la molesta tos nocturna desencadenada por la enfermedad. La declinación de los casos de laringitis tuberculosa en 1941 se produjo debido a tratamientos utilizados en esa época como neumotórax, neumoperitoneo, avulsión del frénico y toracoplastia.

En años previos al uso de estreptomycin, estudios de autopsia en pacientes con tuberculosis pulmonar fallecidos presentaron tuberculosis laríngea asociada. Cuando la enfermedad involucraba epiglotis y aritenoides, para mitigar el dolor se usaba eucalipto, cocaína, y aceite de almendras, o benzocaína, que se instilaban dentro de la laringe, las úlceras eran cauterizadas con tricloroacético o galvanocauterío, bajo anestesia con cocaína y adrenalina. En etapas más avanzadas de la enfermedad el nervio laríngeo era dividido quirúrgicamente o se le inyectaba alcohol para disminuir el dolor.

La terapia con rayos x fue usada en algunos centros en un intento por reducir la granulación tisular. Con la aparición de la estreptomycin en 1944 se inicia la era antibiótica en el tratamiento, posteriormente se agregaron nuevos antifímicos hasta nuestros días donde contamos con varios de ellos no siempre eficaces por la amenaza de aparición de resistencia antibiótica.

En 1946 fue el primer reporte de tuberculosis tratada con estreptomycin, y en 1952 con isoniazida y ácido paraaminosalicílico, cambiando así la historia, evolución y pronóstico de la enfermedad.

Las vías de llegada del bacilo a la laringe son:

a) *Linfática poco frecuente*: tendría dos fuentes una desde el cavum y la amígdalas palatinas descendente y otra ascendente desde los ganglios traqueobrónquicos o por los linfáticos submucosos de la tráquea.

b) *Hemática*: en las formas miliare graves como expresión de la diseminación en otros órganos, iniciación brusca, los síntomas laríngeos son los primeros en aparecer, el paciente esta en aparente salud o inactividad pulmonar, la baciloscopia es frecuentemente negativa o bien paucibacilar, al comienzo.

c) *Canalicular*: Es la más importante, la penetración de bacilos se ve favorecida por la irritación provocada por la tos, por el mal uso de la voz, y por el alcoholismo, a través de esta vía a veces se afecta el oído: comienzo lento, insidioso casi siempre acompañada por síntomas pulmonares y baciloscopia positiva, la enfermedad primaria de la laringe no ocurre habitualmente en niños con tuberculosis pulmonar, fue a causa del paso de bacilos por la mucosa laríngea y sólo 9 casos fueron

descriptos en 1960. En esos niños, no había evidencia radiológica de tuberculosis pulmonar; esto se debe probablemente a que la infección primaria, en pulmón fue seguida de diseminación hematogena o linfagítica a la laringe.

Los ganglios involucrados son en general los yugulares internos y el espinal accesorio, con moderada infiltración.

Puede causar parálisis laringea por daño del recurrente que se ve a veces en TB crónicas, linfadenitis o pleuritis pero no en TB laríngea.

La tuberculosis miliar ocurrió en 48% de los pacientes de una serie de 146 con tuberculosis de cabeza y cuello que era HIV + y 5.5 % de los 146 eran tuberculosis laríngea, 25 % de los casos de laringe eran hiv+.

2. Formas de presentación de las lesiones

- 1) formas tempranas
- 2) formas ulceradas o ulceroinfiltrante
- 3) epiglotitis tuberculosa
- 4) laringitis supraglótica
- 5) forma pseudotumoral
- 6) formas difusas
- 7) tuberculoma
- 8) fibrotuberculoma

3. Anatomía patológica

Los granulomas tuberculosos se presentan habitualmente con células de Langhans rodeadas por células epiteloideas con una corona de mononucleares que a veces va a la caseificación central de la lesión.

4. Diagnóstico

A) *Anamnesis: antecedentes del contacto*

Síntomas y signos

a) *Alteración de la voz*: disfonías, afonía, ronquera, voz bitonal, fonastenia (fatiga y debilidad de la voz a medida que progresa el día).

b) *Disfagias*: en general no dolorosa, se manifiesta como molestia en la deglución.

c) *Dolor*: al toser, al hablar u odinofagia acompaña a otros síntomas, preferentemente a los líquidos.

d) *Estridor*.

e) *Tos seca a catarral*: con secreciones muy contagiantes a veces provocada por la aspiración de partículas alimenticias.

f) *Picazón laríngea*.

g) *Sequedad laríngea*: por las ulceraciones que afectan a las glándulas mucosas, lo que a su vez provoca tos.

h) *Pérdida de peso*: fundamentalmente por la odinofagia que impide la alimentación.

i) *Disnea*: formas anquilosantes, a veces el crecimiento de tuberculomas en la línea media, infiltraciones exudativas o productivas con fibrosis del cono inextensible subglótico, como también las que ocupan toda la glotis.

j) *Otalgia*: por afectación del nervio laríngeo superior y el vago.

k) *Reflujo de líquidos por fosas nasales*: causado por el espasmo y cierre brusco de la laringe al hacer contacto los líquidos con áreas inflamadas hipersensibles.

l) *Síntomas generales*: astenia, adelgazamiento, anorexia, fiebre, sudoración nocturna, diarrea, facies con palidez, etcétera.

Radiografía de tórax: Se observan lesiones en un 80 % de casos

Tomografía axial computada: La no afectación del cartílago laríngeo descartaría atipia.

Laringoscopia: lesiones predominantes

1. *Infiltrativas*: situadas preferentemente en los cartílagos aritenoides y en los repliegues ariteno epiglóticos y en la región interaritenoidea cuerdas vocales. Epiglotis y ventrículo de Morgagni.

2. *Ulcerativas*: evolucionan las mismas ubicaciones desde erosiones leves a úlceras con pérdida de sustancia de comienzo unilateral, a veces se observa la presencia de paquidermis.

3. *Laringe con hiperplasia epitelial*.

Las lesiones ulceradas predominan sobre las granulomatosas.

PPD2 UT

Biopsia: de la lesión.

Baciloscopia y cultivo con antibiograma: Fundamentalmente en aquellos que han realizado tratamiento previo.

5. *Complicaciones*

Pericondritis

Edema laríngeo

Hemorragia

6. *Diagnóstico diferencial*

Laringitis crónica
 Neoplasia
 Sarcoidosis
 Granulomatosis de Wegener
 Histoplasmosis
 Policondritis recurrente
 Fibrosis quística
 Histiocitosis x
 Papilomatosis-laríngea
 Sífilis
 Blastomicosis-criptococosis
 Actinomicosis
 Candidiasis
 Lepra
 Lupus eritematoso sistémico
 Artritis reumatoidea
 Silicosis
 Traqueopatía osteoplástica

7. *Tratamiento*

a) De las secuelas

b) El de la Tuberculosis con buena respuesta al tratamiento con las drogas habituales: Rifampicina, Isoniazida, Estreptomina o Etambutol y Pirazinamida 2 meses y 4 a 7 meses de Rifampicina e Isoniazida de acuerdo a cada caso en particular y a la gravedad de la forma de presentación.

BIBLIOGRAFÍA

1. OSPINA, S., *La Tuberculosis, Una Perspectiva Histórico Epidemiológica*. *Infectio*2001; 5(4):241-250.
2. GALLETI, F., GAMBADOO - PISPICA, L. - TORRE, V., *Laryngeal Tuberculosis: Considerations On The Most Recent Clinical And Epidemiological, Data And Presentation Of A Case Report*, *Acta Othorinolaryngol Ital* 2000, 20(-): 196-201.
3. RAMADAN, H. H. - TARRASA, A. E., BOROUDY, F. M., *Laryngeal Tuberculosis: Presentation 16 of Cases and Review of Literature*, *Otolaryngology* 1993; 22(1):39-41.
4. FLORES, M. M. - FUENTES, D. - RUIZ, C. - CASADOM, *Tuberculosis Laríngea: A Propósito de un Caso*, *Arch. Puericult Ped* 2002; 65 (1): 37-39 *Enfermedad Que Aqueje A Sigmund Freud y Franz Kafka entre otros*.
5. AUERBACH, O., *Laryngeal Tuberculosis*, *Arch.Otolaringología* 1946;44:191-201.
6. STROSSBERG, *Tuberculosis and Non Tuberculosis*, 4ª Ed., Ed. Sanders Chapter14 P:154.

6. MCDOWELL, C., *Destructive Primary Tuberculosis of the Facials Tonsil*, Am Rew Tuberculosis 1954, 69.912-961.
7. FIGI, F. A., *Treatment Of Tuberculosis of Larynx with Streptomycin: Report Of a Case*, Mayo Clin. 1946: March 20:127-10.
8. AUERBACH, O., *Acute Generalizad Millitary Tuberculosis*, Am. J Pathol. 1944; 20:121-136.
9. RAMADAN, H. H. - WAX, M. K., *Laryngeal Tuberculosis: A Cause For Stridor In Children*, Arch.Otolaryngology Head Neck Surg. 1995; 121: 109-112.
10. BERTELLI, J. A., *Tisiología, Tuberculosis Laringea*, Buenos Aires 1975-Pag.241 A 246 Otorrinolaringología.
11. ALONSO, J. M., *Tratado de otorrinolaringología*, Alonso J. M. Montevideo Uruguay 1964, Tuberculosis De La Laringe Munyo J.C (H)- Pág. 1040 A 1055.
12. *Neumotisiología en la Práctica Clínica* 1ª Edición De Salvo M. Cáp. 22 Tuberculosis Laríngea Mazzarella, R Pág. 109-110.

VI. TUBERCULOSIS GANGLIONAR,

por LUCRECIA CAMPO *

1. Introducción

La tuberculosis ganglionar, es una de las más frecuentes y antiguas de las localizaciones; lo que nos permite aportar una breve reseña histórica, teniendo en cuenta que la misma fue designada en Egipto, el pueblo llamado de los "sanísimos", por Herodoto, debido a su sistema sanitario; a través del papiro descubierto por George Ebers, en 1872, y que data de 1550 a.C. muestra de esta manera descripciones correspondientes, a lo que conocemos como adenopatía cervical específica.

En la Edad Media destaca la curación por imposición de manos, de una enfermedad: la escrófula, resaltando las palabras: "Dios te sane el rey te toca".

Estos datos corresponden a la etapa descriptiva de la enfermedad.

Pasaremos a continuación a dar información sobre la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de dicha localización.

2. Síntesis de la clínica

La tuberculosis ganglionar de frecuente comprobación en la práctica cotidiana, puede ser de ubicación *interna o periférica*; de la ubicación interna, se destaca la *traqueobronquial*; entre las periféricas la *cervical* ocupa el primer lugar. En cuanto a la traqueobronquial, cursa

* Médica tisioneumonóloga. Jefe Sección, Hospital Piñero.

con sintomatología general torácica y extratorácica, acompañada generalmente por el clásico síndrome de impregnación bacilar, cuya intensidad varía de acuerdo a los pacientes. Esta localización interna, puede tener repercusión sobre órganos vecinos:

- *Bronquios*: sobre ellos puede originar una *infiltración* (señalemos que los antiguos, hablaban del *catarro hiliar*, como expresión de este tipo de localización); *compresión* (con sus dos posibles consecuencias, el enfisema por obstrucción parcial, y la atelectasia), o bien *perforación* (síndrome asfíctico).
- *Parénquima pulmonar*; puede presentar por repercusión ganglionar, una infiltración colateral, enfisema o atelectasia.
- *Pleura*: en las que se reconoce pleuritis seca, exudativa, o paquipleuritis de origen ganglionar.
- *Pericardio*: Serosa sobre la que determina en ciertas ocasiones pericarditis o sínfisis pericárdica.
- *Esófago*: en donde puede presentar, compresión, estenosis, perforación.
- *Tejido celular mediastinal*: en donde puede dar lugar a una mediastinitis.
- *Vasos y nervios intratorácicos*: cuya compresión puede dar lugar a síntomas y signos vasculares y/o neurológicos.

3. Tuberculosis ganglionar periférica

Puede o no cursar con síndrome de impregnación, la localización de la misma, es a nivel del cuello, en el 90% del total, siguiendo en frecuencia la inguinal, y la axilar.

Se observa preferencialmente en individuos jóvenes, aunque puede verse en personas de casi 70 años; más común en el sexo masculino, y hoy, en nuestra ciudad es vista con mucha frecuencia en pacientes de nacionalidad boliviana.

En muchos casos las adenopatías cervicales van asociadas a otros focos tuberculosos, sean pulmonares o extrapulmonares, lo que muestra la importancia de realizar un examen clínico y radiológico completo de todo paciente portador de una tuberculosis ganglionar periférica, con el fin de diagnosticar la existencia de otras localizaciones en especial pulmonar, también para tener en cuenta otras patologías y poder arribar al tratamiento adecuado. Tener en cuenta siempre de buscar lesiones pulmonares extraprimarias inaparentes en los campos pulmonares superiores, porque pueden ser responsables de esta localización por propagación linfática.

Los ganglios del cuello que en general están lesionados, son los cervicales profundos (submaxilares, supraclaviculares).

Si bien el proceso se inicia por un grupo ganglionar y progresa siguiendo la dirección de la corriente linfática, en ciertos casos puede comprobarse que se infartan otros grupos ganglionares, que no están en el trayecto de dicha circulación, aparentando existir una verdadera corriente retrógrada.

Es de difícil diagnóstico en los estadios precoces; certifica el diagnóstico el hallazgo del bacilo de Koch en el contenido caseopurulento del ganglio; se destaca mayormente la positividad en los primeros estadios de la supuración. Si el ganglio se fistuliza, la sobreinfección por gérmenes comunes es frecuente y el hallazgo del bacilo resulta más difícil.

Cuando el examen semiológico y radiológico pulmonar, o la simple punción no aclara el diagnóstico, se recurre a la biopsia a través de la extirpación del ganglio.

4. Diagnóstico diferencial

Hay que tener en cuenta los diferentes tipos de bacilos porque puede acarrear una variedad de patología.

- Los bacilos acidorresistentes saprófitos, enferman el ganglio, produciendo una fístula precoz y pronta curación.
- Los bacilos fotocromógenos de virulencia atenuada, provocan adenopatías localizadas.
- El bacilo aviario se acompaña con reacción tuberculínica negativa.

En los niños y jóvenes deben descartarse las infecciones banales, las enfermedades producidas por otros tipos de virus o parásitos.

En el adulto se deben descartar, las infecciones micóticas (paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, y otras), sarcoidosis, metástasis neoplásicas, y otras enfermedades que citaremos a continuación:

- Quistes bronquiales: los mismos originan una fístula que nunca cierra si no se extirpa quirúrgicamente el quiste.
- Enfermedad de Hodgking: la masa ganglionar de consistencia gomosa va acompañada de otros síntomas clínicos: La biopsia es la confirmación.
- Tumores parotídeos: crece por debajo del lóbulo de la oreja, pudiendo haber compromiso de ganglios vecinos.
- Úlcera preauricular: puede corresponder a un trayecto congénito supurado.
- Actinomycosis: masa indurada con una fístula que no cierra, y por donde se elimina los granos característicos.

En estos casos podemos encontrar diferentes manifestaciones cónicas:

- Formas febriles agudas: son las menos frecuentes: se asiste al desarrollo rápido de una adenopatía, con franca tendencia a la caseificación.
- Formas subagudas: se manifiestan por brotes evolutivos con períodos de remisión.
- Formas de evolución crónica: Representan cerca del 80% de los casos.

5. Tratamiento

Es importante destacar que este tipo de localización, requiere de la intervención no solo del médico tisiólogo, sino que también se requiere del médico cirujano preferencialmente el dedicado a cabeza y cuello; en otras oportunidades del especialista en maxilofacial. Los pacientes suelen arribar con la punción biopsia efectuada; de esta manera nos permite iniciar el tratamiento, previo interrogatorio, ya que no se puede descartar resistencia mediante cultivo y antibiograma.

El tratamiento es el común a otras localizaciones (ver capítulo correspondiente).

El paciente suele mejorar sus lesiones en el primer mes de tratamiento.

Hay que destacar que con las drogas de actualidad, la evolución no es tórpida como sucedía antes del empleo de las mismas.

Como conclusión diremos: el tratamiento con las cuatro drogas, da excelentes resultados, siempre que se utilice en tiempo y forma correspondiente.

Puede ser de utilidad la exéresis quirúrgica. Las secuelas y cicatrices son de menor importancia si se actúa precozmente, siendo características las cicatrices estrelladas.

Es difícil establecer el pronóstico lejano, pues se han visto recidivas a largo plazo.

VII. TUBERCULOSIS GENITOURINARIA,

por CARLOS BOCCIA* y MARÍA CRISTINA DI SALVO**

1. *Introducción*

Aún cuando la incidencia de la TB está declinando en todos los países (incluyendo a la Argentina¹) excepto en aquellos con alta prevalencia de HIV², en el año 2007 se notificaron 10.683 casos nuevos en nuestro país³, de los cuales el 14,51% correspondió a formas extrapulmonares. En la Ciudad de Buenos Aires en el año 2008 se diagnosticaron 2155 casos nuevos⁴, de los cuales el 15,8 % fueron formas exclusivamente extrapulmonares (21% si se considera la afectación simultánea del pulmón). Si bien estos datos guardan relación con estadísticas de otros países⁵, se desconoce cuál es la proporción de TB genitourinaria (TBGU). En términos generales en nuestro medio se acepta que en los pacientes inmunocompetentes ocupa el tercer lugar luego de las formas pleural y ganglionar. La TBGU está clasificada como una forma grave de TB⁵. Aunque desde el punto de vista de la salud pública –debido a su escasa contagiosidad– tienen menor relevancia que las pulmonares abiertas, desde el punto de vista clínico representan un desafío diagnóstico y terapéutico, con importantes consecuencias pronósticas en los casos individuales.

2. *Patogenia*

Después de la infección pulmonar, los bacilos alcanzan los riñones por diseminación hemática. Estos enferman simultáneamente con el pulmón en una pequeña proporción de casos; en la mayoría la lesión quedará quiescente en la cortical del riñón por largos períodos, en promedio 20 años, con un rango de 2 a 40 años⁶ (por esta razón la TBGU es muy infrecuente en los niños). Luego, y dependiendo del estado inmunológico del paciente y de la virulencia de los gérmenes, se reactivará y progresará afectando sobre todo un riñón, en forma lenta pero altamente destructiva, hasta llegar tardíamente al diagnóstico por la exclusión renal unilateral. A pesar de ser clínicamente una enfermedad de presentación unilateral, estudios post-mortem han demostrado que muy frecuentemente es bilateral⁷. La primera porción afectada es la cortical renal, pero la lesión puede progresar hacia los túbulos colectores y des-

* Médico tisiopneumólogo Hospital Tornú.

** Jefe División Hospital Tornú. Profesor Titular Neumotisiología UBA.

de allí ulcerar un cáliz y por vía canalicular alcanzar cualquier otro sector de la vía urinaria, con predilección por la unión ureterovesical.

La cistitis tuberculosa es un proceso inflamatorio que cursa con hiperemia, ulceración y formación de tubérculos en la vecindad del meato ureteral, con fibrosis ulterior de la pared vesical, que sin tratamiento conducirá a la retracción vesical con sintomatología ahora sí, más manifiesta. La uretritis tuberculosa nunca es una entidad aislada. En el hombre, los órganos más afectados en orden decreciente son riñón, epidídimo y próstata. Cuando se afecta el testículo lo hace por contigüidad desde el epidídimo; este último probablemente se vea afectado tanto por vía hemática, (cuando es un hallazgo sin evidencia de participación de la vía urinaria) como por vía ascendente, ya que una gran proporción de paciente tienen anormalidades radiológicas en el tracto urinario⁷. El compromiso prostático se produce por vía hemática. La afectación del pene es extremadamente rara y puede ocurrir por contacto sexual.

3. Clínica

TB urogenital: el curso usualmente es insidioso, con síntomas escasos e inespecíficos; puede presentar hematuria macroscópica o dolor sordo lumbar; el cólico renal es poco común; puede hallarse hiponatremia debido a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; los síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso) son infrecuentes. Cuando se compromete la vejiga y sin tratamiento evoluciona a la retracción vesical, la sintomatología se hace más florida (polaquiuria y la disuria). La tuberculosis es una causa tanto de infertilidad masculina (por azoospermia obstructiva) como femenina. La epididimitis crónica es una manifestación típica de tuberculosis urogenital⁸. Se debe enfatizar la indagación de antecedentes de TB pulmonar conocida.

En el estudio de Figueiredo et al⁶ –un *review* de 39 artículos abarcando 9178 pacientes), el 35,6% presentó hematuria, el 34,4 % lumbalgia, y al examen físico el 48,9% de los hombres tenía alguna anormalidad escrotal como tumoración o fístula. Además, el 26,9% de los casos presentó un riñón no funcionante y el 7,4% algún grado de insuficiencia renal.

La TBGU en pacientes HIV +, tiene una presentación clínico-radiológica diferente, con predominio de síntomas sistémicos, compromiso renal múltiple, TB diseminada y menor frecuencia de lesiones en la vía urinaria⁹.

Diagnóstico

Debido a su progresión lenta, insidiosa, con escasa sintomatología, el diagnóstico de TB urogenital es dificultoso y generalmente tardío. A

esta dificultad se suma que la microbiología es poco rentable (todos los fluidos y tejidos son paucibacilares) comparada con las muestras respiratorias, pero aún así, constituye la demostración cabal de la enfermedad. Por lo tanto, la orina se estudiará en fresco y se cultivará, al igual que las muestras de tejidos. De éstos últimos además se enviará una muestra a anatomía patológica para detectar los granulomas caseosos.

La TB de próstata es habitualmente un hallazgo incidental.

4. Métodos complementarios

RxTx: permite evaluar evidencias de secuela de enfermedad pulmonar o enfermedad activa. Entre el 50% y el 75%^{7, 10} de TBGU masculina pueden tener RxTx con signos de TB pasada o activa.

Rx Abdomen: calcificaciones en área renal, uréter, vesículas seminales ó próstata.

Sedimento de orina: piuria ácida "estéril", microhematuria.

Urograma excretor: la anormalidad radiográfica más temprana es la irregularidad del cáliz debido a la necrosis papilar¹¹; cicatrices parenquimatosas, calcificaciones y complicaciones ureterales (estenosis y dilatación pielocalicial) son manifestaciones más tardías; la hidronefrosis y el riñón excluido son imágenes de órgano en estadio final. El compromiso simultáneo del tracto urinario superior e inferior sugiere fuertemente la naturaleza tuberculosa de las lesiones.

TAC: valora la extensión de la enfermedad ya sea temprana o tardía y es un factor importante en el planeamiento del tratamiento.

Baciloscopía de orina: debe solicitarse teniendo en cuenta que organismos no patógenos y habituales como *Bacillus smegmatis* u otras micobacterias, pueden dar falsos positivos. Como dice Caminero Luna¹², a pesar de su inespecificidad si se pide una baciloscopía de orina es porque se sospechó una TBGU, y una positividad en el marco de esta sospecha es completamente diferente a un hallazgo incidental. La recolección debe realizarse en forma seriada de entre 3 a 6 muestras de la primera orina de la mañana recolectadas en días diferentes, ya que la eliminación de bacterias es intermitente. Esto mejora su rédito.

Cultivo de orina: es el método diagnóstico gold estándar y la confirmación diagnóstica. En una amplia revisión⁶ el diagnóstico se realizó por los análisis de orina en el 64,2%, de los cuales el 74,4% fueron hechos por cultivo, el 17,7% por baciloscopía, y el resto por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos.

PCR (Polimerase chain reaction): su uso aún no está avalado por los organismos de control^{13, 14}.

Histopatología: este recurso tiene un papel relevante en el diagnóstico de las TB extrapulmonares, y la TBGU no es la excepción, ya que más del 20% de los casos son diagnosticados por histopatología. Esto significa hallar en las muestras de tejidos, granulomas caseosos o células de Langhans; debe tenerse muy en cuenta que estas lesiones pueden deberse a micobacteriosis, razón por la cual deben cultivarse para poder atribuir fehacientemente las lesiones al MT.

Entonces el diagnóstico se hace con alto grado de sospecha y perspicacia médica ante una piuria estéril, con clínica indolente e imágenes urográficas y tomográficas compatibles, epidemiología positiva o secuelas radiológicas en la RxTx, que en un porcentaje significativo de los casos se confirma bacteriológicamente mediante los cultivos de orina o material de biopsia y en una menor proporción por la histopatología. En el resto, la respuesta al tratamiento debe ser juzgada en base a los hallazgos clínico- radiológicos¹⁵.

El diagnóstico histopatológico es más frecuente en países en desarrollo. En cambio, el diagnóstico hecho por el cultivo de orina es más frecuente en los países desarrollados¹⁶. En consonancia con lo anterior, en los países desarrollados el diagnóstico se hace más precozmente y por lo tanto hay menos cirugías radicales.

5. *Tratamiento*

El tratamiento de la TB genitourinaria es médico. En nuestra ciudad el tratamiento estándar consiste en las 4 drogas antifímicas de primera línea de administración oral: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, con el esquema 2IRPE/4IR a las dosis habituales. Debe considerarse que de necesitarse, la estreptomycinina es nefrotóxica. Que la pirazinamida induce hiperuricemia en el 40-50% de los tratados, y que esto puede agregar injuria al riñón. Por otro lado, *Mycobacterium bovis* es resistente primario a esta droga, y es todavía responsable de un número de casos. Las quinolonas, que tienen un papel en el tratamiento de las TBMR, también pueden tenerlo en las TBGU^{17, 18}. La Red para la Atención de la Tuberculosis de la ciudad de Buenos Aires, dispone de moxifloxacino la que habría demostrado mayor actividad frente a M.T. que las demás¹³. Las dosis de pirazinamida, etambutol y estreptomycinina deben ajustarse de acuerdo al clearance de creatinina¹³.

Con falla renal severa bajo tratamiento con isoniacida, los pacientes deberían recibir piridoxina para prevenir la neuropatía periférica⁵.

Duración del tratamiento: una duración de 6 meses es suficiente para la mayoría de los casos^{2, 5, 14, 19}. Sólo en casos complicados (recurrencia, inmunosupresión, HIV), puede considerarse prolongar el tratamiento a 9-12 meses, lo cual implica para las guías europeas⁷ un *Grado de recomendación B*.

Uso de esteroides: si bien en la literatura urológica se refiere habitualmente el uso de corticoides en la TBGU especialmente en la prevención y tratamiento de las estenosis ureterales, prestigiosas sociedades científicas^{15, 19, 20} han señalado la falta de evidencias a favor de este uso. ATS actualmente categoriza esta intervención como *DIII (no recomendada, opinión de expertos)*.

Tratamiento quirúrgico: aunque la quimioterapia es el tratamiento de la TBGU, la cirugía cumple un rol –aunque cada vez menor– tanto en la corrección de las complicaciones como en las secuelas. La nefrectomía radical está indicada en el riñón no funcionante, en la hipertensión arterial renal secundaria a la enfermedad renal y en la TBGU coexistiendo con cáncer renal²¹. Pero además la cirugía resultará indispensable en la uropatía obstructiva, en la reconstrucción del tracto urinario superior, en las estenosis ureterales y en abscesos que no resuelven con la quimioterapia; casos que requieren intervención quirúrgica inmediata son la hidronefrosis bilateral o unilateral en el monorroño, así como en toda insuficiencia renal progresiva debida a obstrucción^{5, 15, 22}.

6. Secuelas

1) estenosis ureterales pueden dar una obstrucción total, por lo que habiéndose detectado esta complicación, requiere un control con imágenes hasta por lo menos 2 años después de haber terminado el tratamiento.

2) amiloidosis secundaria.

3) Hipertensión arterial debidas a atrofia renal.

El seguimiento debe realizarse con ecografía y bacteriología de orina por muchos años debido a la latencia de las recurrencias⁷.

Tuberculosis ginecológica

A partir de un foco pulmonar, por vía hemática y luego de un periodo de latencia, afecta mayoritariamente a las trompas de Falopio; de aquí puede comprometer el endometrio, y por vía retrógrada a ovarios y peritoneo. El diagnóstico es difícil pues la mayoría cursa asintomática o con cuadros inespecíficos como infertilidad, desórdenes menstruales, dolor pélvico, leucorrea y sobre todo amenorrea. Tripathy y Tripathy²³ han

señalado un grupo de mujeres de alto riesgo: historia familiar o personal de TB, dolor pélvico crónico asociado a infertilidad, amenorrea secundaria asociada a infertilidad, masa anexial sólo o asociada a infertilidad.

El diagnóstico se realiza con curetaje endometrial o por biopsia laparoscópica, enviando muestras a anatomía patológica y a bacteriología para su cultivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS), *Tuberculosis en las Américas: Reporte Regional 2008*. www.paho.org/spanish/ad/dpc/tuberculosis, Generado el 15 de junio de 2009. 16:04
2. ONYEBUJOH, P. - ZUMLA, A. - RIBEIRO, I. et al, *Treatment of tuberculosis: present status and future prospects*, Bulletin of the World Health Organization, November 2005, 83 (11): 857-865
3. [www.anlis.gov.ar/Situación Tuberculosis en Argentina 2007/Notificación de casos de TBC en Argentina. Periodo 1980-2007](http://www.anlis.gov.ar/Situación_Tuberculosis_en_Argentina_2007/Notificación_de_casos_de_TBC_en_Argentina_Periodo_1980-2007) Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Dr. Emilio Coni". PRO.TB.Doc. Téc.09/08
4. Síntesis de la Información del año 2008 – Red para la Atención de Tuberculosis de la Ciudad de Buenos Aires. RTB/MS/GBA 2008
5. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes, third edition. WHO, Geneva, 2003. (www.who.int/docstore/gtb/publications/ttgnp/pdf/2003.313.pdf)
6. FIGUEIREDO, A. A. - MARMO LUCON, A. - FALCI, R. et al., *Epidemiology of urogenital tuberculosis worldwide* International Journal of Urology (2008) 15: 827-832
7. CEK METE, LENK SEVERIN, NABER KURT, et al. EAU Guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. Eur Urol(2005) 48:353-362
8. LENK SEVERIN, SCHROEDER JOERG, *Genitourinary Tuberculosis*, Curr Opin Urol (2001) 11:93-96
9. FIGUEIREDO, A. A. - MARMO LUCON, A. - FALCI, R. Jr.. *Urogenital tuberculosis in immunocompromised patients*, Int Urol Nephrol (2009) 41:327-333
10. ING-KIT LEE, WEN-CHOU YANG, JIEN-WEI LIU, *Scrotal Tuberculosis in Adult Patients: A 10 Year Clinical Experience*, Am.J.Trop.Med.Hyg. 77(4), 2007, 714-718.
11. MUTTARAK, M. - CHIANGMAL, W. N. - WOJANAPIWAT, B., *Tuberculosis of the genitourinary tract: imaging features with pathological correlation*, Singapore Med J 2005; 46(10): 568-574
12. CAMINERO LUNA, J. A., *Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas*, Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) 2003.
13. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR). Consenso Argentino de Tuberculosis.2005. [www.aamr.org.ar/sección tuberculosis/consenso2005](http://www.aamr.org.ar/sección_tuberculosis/consenso2005).
14. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR). Consenso Argentino de Tuberculosis. 2009. www.aamr.org.ar/seccióntuberculosis/consenso2009
15. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med Vol 167.pp603-602, 2003.
16. FIGUEIREDO, A. A. - LUCON, A., *Urogenital Tuberculosis: Update and Review of 8961 Cases from the World Literature*, Reviews in Urology (2008) 10; (3):207-217.
17. CASTIÑEIRAS, A. A. - PÉREZ PASCUAL, P. - ALBERTE PÉREZ, C., *Efecto terapéutico de quinolonas en 29 pacientes con tuberculosis genitourinaria: 18 años de seguimiento*, Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2008;1 9-19.
18. SZKLO, A. - MELLO, F. C. Q. - GUERRA, R. L. et al., *Alternative antituberculosis regimen including ofloxacin for the treatment of patients with hepatic injury*, Int J Tuberc Lung Dis. (2007) vol:22 n°7: 775-780.

19. FUENTES, Z. M. - CAMINERO, J. A., *Controversias en el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar*, Arch Bronconeumol. 2006;42(4):194-201.
20. ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS, *Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*, 2006. ISBN 1 86016277 0 Printed in Great Britain by the Lavenham Press Ltd, Sudbury, Suffolk.
21. GOW, J. G. - BARBOSA, S., *Genitourinary Tuberculosis. A study of 1117 cases over period of 34 years*, Br J Urol (1984) (56) 5:449-455.
22. CARL, P. - STARK, L., *Indications for Surgical Management of Genitourinary Tuberculosis*, World J. Surg. 21, 505-510, 1997.
23. TRIPATHY, S. N. - TRIPATHY, S. N., *Gynaecological Tuberculosis*, An Up Date. Ind J Tub, 1998 45, 193-197.

VIII. TUBERCULOSIS CUTÁNEA,

por ADRIANA POROPAT*

1. Introducción

La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo de Koch, en honor a su descubridor. En las últimas décadas se observó en nuestro país, así como también en otros países en vías de desarrollo, una reemergencia de casos TB, incluyendo las formas cutáneas especialmente en personas que padecen HIV. Su frecuencia esta ligada íntimamente con el de la Tuberculosis sistémica y muy especial con la pulmonar.

La Tuberculosis cutánea es infrecuente representa tan solo del 1 al 4% de las formas extrapulmonares.

La TB cutánea tiene mayor incidencia en la población infantil, en niños menores de 10 años.

2. Clasificación de tuberculosis cutánea

a) Infección exógena

- I. Tuberculosis por inoculación primaria (infección de huésped no inmune).
- II. Tuberculosis verrucosa cutis (infección de huésped inmune).

b) Diseminación endógena

- I. Lupus vulgaris
- II. Escrofuloderma

* Médica tisioneumonóloga Hospital Piñero.

- III. Absceso tuberculosos metastático (goma tuberculoso)
- IV. Tuberculosis miliar aguda
- V. Tuberculosis orificial

c) *Tuberculosis debida a vacunación por BCG*

d) *Tuberculides*

- I. Tuberculides
 - Liquen escrofuloso
 - Tuberculide papulonecrótica
- II. Tuberculides facultativas
 - Vasculitis nodular
 - Eritema nodoso
- III. No tuberculides

3. Clínica

a) *Infección exógena*

I. *Tuberculosis por inoculación primaria (infección de huésped no inmune).*

Tuberculosis por inoculación primaria.

El complejo tuberculosos primario se inicia con pequeña lesión, pápula o herida inflamatoria con poca tendencia a la curación, la cual evoluciona rápidamente a una úlcera no dolorosa, poco profunda de base granulomatosa o hemorrágica, cubierta de un tejido necrótico.

Se torna indurada con bordes sobreelevados y costra gris adherida.

Presenta linfadenopatía regional no dolorosa, que se puede formar una masa con otros ganglios vecinos, con supuración.

La triada característica es el nódulo cutáneo, linfangitis y linfadenopatía regional.

Puede presentarse localizaciones poco usuales en dedos y lesiones orales, conjuntivas y úlceras superficiales en glánde.

II. *Tuberculosis verrucosa cutis (infección de huésped inmune)*

Las lesiones se localizan habitualmente en partes dístales de las extremidades como las manos, pies y glúteos. En niños la localización más frecuente son los miembros inferiores. La infección empieza como una pápula verrucosa asintomática, se confunde con una verruga vulgar.

Puede crecer como una placa verrucosa de contorno irregular y superficie papilomatosa con grietas y fisuras que producen una exudación de color pardo rojizo.

Las lesiones son solitarias aunque puede haber lesiones múltiples. La PPD es altamente positiva.

b) *Diseminación endógena*

I. *Lupus vulgaris*

Es la forma más frecuente de TB cutánea.

Presenta diversas variedades clínicas. La lesión inicial del Lupus vulgar es una pápula o placa eritematosa parduzca, blanda de consistencia gelatinosa en jalea de manzana asintomática que crece lentamente por extensión periférica y atrofia central, bien delimitada, con tendencia a la ulceración. Las lesiones de Lupus Vulgar se localizan en la cara, pabellones auriculares y el cuello. Pueden presentarse en miembros superiores e inferiores, tórax, inclusive puede afectar la mucosa bucal y conjuntival por extensión. Las lesiones suelen ser únicas aunque se han descritos lesiones múltiples. En la región nasal puede afectar el cartílago nasal y destruirlo (de allí su nombre).

II. *Escrofuloderma*

Son nódulos y gomas subcutáneos, no dolorosos, que generalmente crecen, se reblandecen y se abren al exterior, dejando salir pus de color amarillo claro o caseoso. Toda la región afectada se convierte en un plastrón endurecido, con úlceras, orificios fistulosos, nódulos, gomas y abscesos fríos.

La localización habitual son los ganglios linfáticos cervicales, usualmente afectan a los ganglios preauricular, postauricular, occipital y supraclavicular. También pueden afectarse los ganglios linfáticos de la axila, paraesternal, inguinal y epitroclear. En ocasiones en tronco. Se puede diseminar en forma hematógena y se puede presentar en forma de abscesos fluctuantes, fístulas y con drenaje purulento semejante a la hidradenitis supurativa.

Existe sintomatología general caracterizada por febrículas vespertinas, anorexia, adelgazamiento, y en ocasiones TB pulmonar asociada

III. *Absceso tuberculoso metastático (goma tuberculoso)*

El goma tuberculoso se manifiesta como abscesos subcutáneos, no dolorosos fluctuantes, que aparecen en forma aislada o múltiples en el tronco, en las extremidades y cabeza, pueden formar úlceras y fístulas.

PPD, generalmente negativa por la gravedad de estos enfermos.

IV. *Tuberculosis miliar aguda*

Lesiones diseminadas se producen en cualquier parte del cuerpo, sobre todo en el tronco. Consisten en máculas o pápulas eritematosas,

pequeñas de 2 a 5 mm de diámetro. Pueden formarse vesículas o necrosis central, ricas en micobacterias.

v. Tuberculosis orificial

Son lesiones que se inician como un nódulo amarillento que se úlceriza con rapidez. La lesión no tiende a curar en forma espontánea. Las localizaciones suelen ser en la cavidad oral, la lengua, paladar, labios o encías. También pueden incluir sitios del aparato genitourinario.

c) Tuberculosis debido a vacunación por BCG

La vacunación con el bacilo Calmette-Guerin ha probado ser segura incluso en personas infectadas por HIV.

Pero se ha asociado con la formación de queloides, quistes epidermales, granulomas, eczemas, eritema nodoso y otras erupciones.

Las complicaciones específicas luego de meses de la inoculación: incluyen procesos tuberculosos causados por la vacunación BCG. Son muy raras y se ha observado Inoculación primaria, lupus vulgar, escrofuloderma. La complicación más frecuente es la adenitis regional severa.

d) Tuberculides

Las tuberculides se caracterizan por presentar lesiones cutáneas generalizadas, simétricas y recurrentes. Típicamente los pacientes muestran:

- Buen estado de salud
- Sensibilidad a la tuberculina positiva
- Compromiso tuberculoso de ganglio linfático
- Lesiones cutáneas curan al remitir la infección tuberculosa
- Lesiones cutáneas se resuelven con tratamiento tuberculoso

4. Formas clínicas

- Liquen escrofuloso
- Tuberculide Pápulo Necrótica
- Vasculitis nodular
- Eritema nodoso

5. Diagnóstico diferencial de las tuberculosis cutáneas

- Sífilis
- Otras enfermedades urogenitales

- Blastomycosis
- Esporotricosis
- Herpes simple

6. Diagnóstico de la tuberculosis cutánea

Criterios diagnósticos absolutos

- Cultivo positivo para M. Tuberculosis
- PCR para M. tuberculosis positivo

Criterios relativos

- Historia clínica y examen clínico compatibles
- TB activa en otra parte del cuerpo
- PPD positiva
- Histopatología compatible
- BAAR presente en la lesión
- Respuesta al tratamiento específico

7. Tratamiento de la tuberculosis cutánea

En la TB cutánea se utilizan los mismos regímenes de tratamiento que para la TB pulmonar.

En el caso de la Escrofuloderma y la TB gomosa es necesario adicionalmente la debridación quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. GATTI, J. C. - CARDAMA, J. - PIZARIELLO, G., *A propósito de las tuberculosis cutáneas*, Ediciones Pablo Cassará, Buenos Aires, 1984, ps 1-40.
2. LAI-CHEONG, J. E. - PÉREZ, A. - TANG, V. - MARTINEZ, A. y col., *Cutaneous manifestations of tuberculosis*, Clin Exp Dermatol 2007, 32 ps. 461-466.
3. TINCOPA WONG, Oscar W. - SÁNCHEZ SALDAÑA, Leonardo, *Dermatología peruana*, vol. 13 N° 2003 ps. 195-209.

IX. PERIPLEURITIS TUBERCULOSA,por **AUGUSTO FULGENZI, ANA FRÍAS** y **LILIANA ZABALA***

La peripleura o fascia endotorácica se halla situada entre la cara externa de la pleura parietal y pared costal, y está conformada por un tejido celular laxo que no existe a nivel de las costillas¹.

El bacilo tuberculoso puede comprometer los ganglios intercostales o la parte periférica del pulmón o la pleura y a partir de allí a la peripleura. Puede acceder también por vía hematógena:

El cuadro puede presentar diversos signos y síntomas:

- 1) Síntomas generales: hipertermia, astenia, anorexia
- 2) Signos locales: dolor agudo en las zonas afectadas
- 3) Aparición de tumefacciones dolorosas que pueden fistulizarse en piel. Incluso en zonas alejadas del sitio lesional original por trayectos fistulosos prolongados
- 4) Disnea por concomitancia de lesiones pulmonares o pleurales o por reflejo antiálgico.

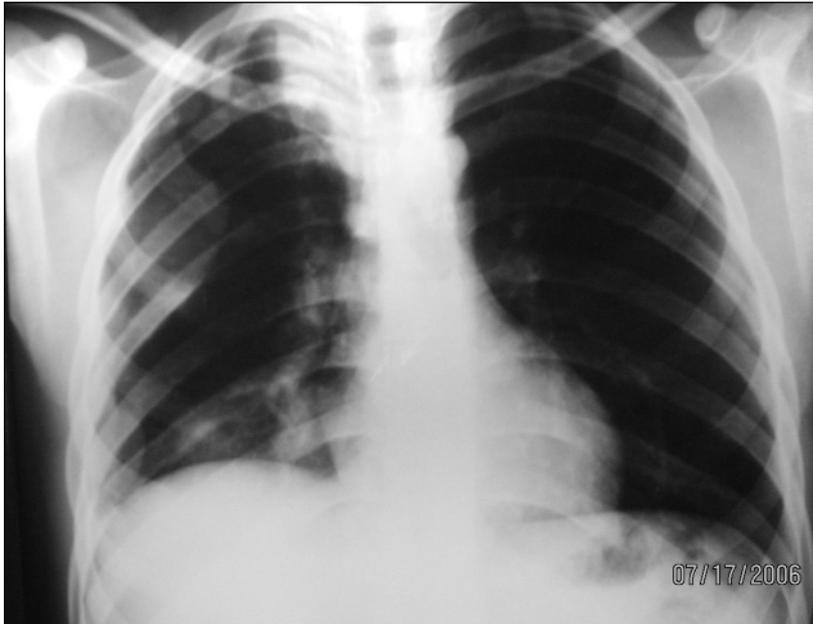


Fig. 1. Radiografía de tórax frente. Signo de Skarby.

* Médica neumotisióloga Hospital Tornú.

En las radiografías de tórax frente y perfil estos procesos se manifiestan como opacidades externas de aspecto ovoide, con diámetro mayor vertical, con límites netos que forman un ángulo obtuso con la parrilla costal. A esta imagen se la conoce por el nombre de quien la describió por primera vez, signo de Skarby o como lo llama Nelson, signo de la mujer embarazada².

La presencia de bacilos de Koch al estudio bacterioscópico o al cultivo certificará el diagnóstico

Tener muy en cuenta que otras patologías pueden afectar la pleura:

Infecciones bacterianas

Infecciones micóticas

Procesos tumorales³.

El tratamiento antituberculoso deberá prolongarse 12 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. RUBINSTEIN, P., *Patología de la pleura*, Beta, Buenos Aires 1952.497-519
2. FULGENZI, E. - ABBATE, E. - PALMIERI, O., *El Muñiz Hoy*, 2004. 4: 77-91.
3. CORTI, M. - PALMIERI, O. - NEGRONI, R. y col., *Peripleuritis por Paracoccidioides brasiliensis en un paciente con SIDA*, 2003, Medicina (Buenos Aires). 63 417-420.

X. PERITONITIS TUBERCULOSA,

por AUGUSTO FULGENZI, ANA FRÍAS y CARLOS MAGISTOCCHI*

Se puede presentar en cualquier etapa de la vida pero ataca preferentemente adultos jóvenes entre 30 a 40 años. Existe controversia con respecto a cual es el sexo más atacado siendo las casuísticas discordantes:

El bacilo puede alcanzar el peritoneo por diversas vías:

- 1) Por contigüidad a través de un ganglio peritoneal o de una tuberculosis intestinal
- 2) Canalicular: a través de la Trompa de Falopio
- 3) Hemática
- 4) Linfática retrógrada. Por la presencia de una tuberculosis ganglionar extensa torácica la que provoca que la linfa siga una vía retrógrada, se comprometan los ganglios peripancreáticos y peritoneales y a través de ellos se infecte el peritoneo.

El alcoholismo y la diálisis peritoneal son causas predisponentes. Puede cursar en forma aguda, subaguda o crónica.

* Jefe Unidad Cirugía Hospital Muñiz.

Tener en cuenta que el *Mycobacterium bovis* puede estar presente a partir de un tuberculosis intestinal, por lo general de localización ileocecal.

1) *Ascítica*: generalizada o localizada, se acompaña de fiebre, trastornos gastrointestinales y a veces simular un abdomen agudo quirúrgico

2) *Úlcero caseosa*: predominan nódulos caseosos reblandecidos y la ascitis es escasa. Se pueden palpar tumoraciones duras a predominio de hemiabdomen izquierdo. La infiltración, retracción o induración del gran epiplón es a veces palpable y constituye el signo de Velpau-Aran. El compromiso del tejido peritoneal de la región epigástrica permite palpar un plastrón epigástrico. La existencia de varios plastrones intestinales y de asas distendidas vecinas da a la percusión una matitez en damero. Asimismo la presencia de perivisceritis puede dar una crepitación nívosa. Están descriptos la presencia de flemones pioesterco-ráceos que se abrían en vagina, recto u ombligo.

3) *Fibroadhésiva*: predomina un intenso proceso plástico produciéndose con el transcurso del tiempo adherencias fibrosas. A los signos y síntomas de las formas úlcero caseosas se agregan íleos obstructivos a repetición de presentación aguda o subaguda.

4) *Tuberculosis peritoneal discreta*: con dolores abdominales difusos, difíciles de precisar que se confunden a menudo con apendicitis crónica o procesos infecciosos solapados de otros órganos abdominales.

5) *Otras modos de presentación*: formas mixtas, apendiculares, periduodenales, pericecales, sigmoideas, anxiales.

6) *Forma pleuroperitoneal de Fernet y Boulland*: presentación de ascitis tuberculosa acompañada de un derrame pleural de igual etiología.

7) *Enfermedad de Concato*: serositis que afecta pericardio, pleura y peritoneo simultáneamente¹.

Es conocida desde hace varios años la llamada Ley de Godelier: ante una peritonitis tuberculosa debe investigarse una pleuresía tuberculosa y viceversa.

Casi el 50% de los enfermos presenta otra localización tuberculosa comúnmente pulmonar o pleural. En estos casos tos, dolor torácico y disnea suelen estar presente.

La PPD en estos pacientes suele ser positiva salvo en cirróticos o en VIH positivos.

La ecografía abdominal evidenciará la existencia, distribución y volumen de la ascitis, tabicamientos, y del compromiso y características de los ganglios y/u otros órganos intra abdominales.

De existir el líquido ascítico es generalmente serofibrinoso, rico en proteínas con predominio de polimorfonucleares el principio y luego linfocitario.

El aumento de valores del dosaje de ADA en el mismo es sugestivo de tuberculosis con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96%.

Se debe investigar el bacilo de Koch al directo y cultivo del líquido ascítico y cuándo ello es imprescindible realizar por medio de video laparoscopia o laparotomía exploradora estudio anátomo patológico del peritoneo u otra lesión intra abdominal sospechosa cómo así también investigar micobacterias en las mismas.

La PCR puede ser de utilidad aunque siempre deja dudas con respecto a la evolutividad del proceso.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con infecciones de otra etiología, oblitos, carcinomatosis, sarcoidosis, perivisceritis, sigmoiditis, procesos de cavidad pelviana, enfermedades crónicas intestinales y en nuestro medio sobre todo tener en cuenta la siembra hidatídica que puede dar lugar al cuadro denominado pseudo tuberculosis hidatídica peritoneal.

Complicaciones: oclusiones intestinales en un 20%, fístulas gastrointestinales y hemorragias digestiva. Como suelen haber lesiones intestinales la permeabilidad de la pared afectada puede facilitar el pasaje hacia peritoneo de la flora habitual y dar origen a peritonitis microbianas.

El tratamiento habitual con cuatro drogas H-R-E-Z debe prolongarse durante 12 meses. A veces por la intolerancia digestiva que presentan es conveniente utilizar S. El uso de corticoides debe considerarse en las formas que cursan con ileos a repetición.

Tratamiento quirúrgico está indicado en casos de obstrucción intestinal, perforación de viscera hueca y sobreinfección por translocación bacteriana. Preferentemente realizar laparotomías amplias que permitan explorar todo el abdomen, evitar las resecciones intestinales y anastomosis. Las perforaciones son generalmente únicas y de intestino delgado y se extienden en profundidad. La mayoría de los autores contraindican la cirugía en el paciente VIH con CD4 menores de 200 cel/ml. En el Servicio de Cirugía del Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz han tenido buena evolución pacientes que tenían niveles de CD4 menores a 80 cel/ml por lo que dicho parámetro no lo toman como limitante³.

BIBLIOGRAFÍA

1. GONZÁLEZ MONTANER, L. J. - GONZÁLEZ MONTANER, P., *Tuberculosis extrapulmonares*, en GONZÁLEZ MONTANER, L. J. - GONZÁLEZ MONTANER, P., *Tuberculosis*, Buenos Aires, MC-Comunicaciones Médicas S.A., 2002, ps. 255-304.
2. SHETTY, A. - KANE, G. C., *Tuberculosis peritoneal*. In Schlossberg D. *Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosa*, México, McGraw-Hill Interamericana, 2000, ps. 266-270.
3. PIBIDA, J. C. - ARÉVALO, J., PROACI. *Ciclo 10. Programa de actualización en cirugía mediante de sistema de educación médica distancia*, 2006, ps. 73-91.

XI. TUBERCULOSIS PLEURAL,

por ANA FRÍAS, ANA GARCÍA* y AUGUSTO FULGENZI

La TB pleural ocurre en aproximadamente en el 5% de enfermos afectados por el bacilo de Koch. La pandemia de HIV ha sido asociada con una duplicación de la incidencia de la tuberculosis extrapulmonar, aún en países desarrollados.

Constituye la manifestación extrapulmonar más frecuente de dicha enfermedad y se presenta con frecuencia variable según el país en hasta un 30% de los pacientes con TB independientemente de la coinfección por HIV.

Las pleuresías con derrame se caracterizan por la aparición de exudados en la cavidad pleural que puede ser mayoritariamente serofibrinosos, purulentos, hemáticos, serohemáticos, quiliformes en caso de estar afectado el conducto torácico o pseudocolesterolínico en algunos procesos crónicos¹.

1. Patogenia

Puede ser una manifestación de una tuberculosis primaria o extraprimaria.

El compromiso se produce a través de la ruptura de focos caseosos subpleurales alrededor de 6 a 12 semanas después de la infección primaria. Los antígenos de las proteínas del bacilo inducen una reacción de hipersensibilidad tardía que estimula la secreción de citoquinas, que a su vez activan a los macrófagos, alteran la permeabilidad de los vasos pleurales y causan la formación de granulomas. El derrame pleural es consecuencia de ésta inflamación pleural granulomatosa aguda. Otras veces el bacilo llega por vía linfática, hemática y acompañado por derrames en otros órganos (peritonitis, pericarditis).

2. Cuadro clínico

El inicio puede ser agudo: dolor pleurítico intenso (75 %), tos no productiva (70%), temperatura elevada y disnea, o subagudo: pérdida del apetito, pérdida de peso y sudoración nocturna. En muchos casos de inicio agudo, la auscultación solo revela pleuresía seca, con síntomas de derrame posteriores. La mayoría de las tuberculosis pleurales se manifiestan como una enfermedad aguda donde aproximadamente

* Médica neumotisióloga Hospital Muñiz.

un tercio de los pacientes presenta síntomas de menos de una semana y dos tercios de menos de un mes de duración.

Generalmente, el derrame pleural es un derrame pequeño o moderado, usualmente ocupa menos de los dos tercios del hemitórax es unilateral, aunque infrecuentemente puede presentarse como derrames masivos y bilaterales².

El empiema tuberculoso crónico, una entidad menos común que el derrame pleural, representa una infección crónica activa del espacio pleural. Puede aparecer también posteriormente a neumonectomía u otras intervenciones quirúrgicas.

3. Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de derrame pleural también depende de la demostración del MT en el esputo, fluido pleural o biopsia pleural. Sustentada en la evidencia también se incluye la demostración de los clásicos granulomas tuberculosos de la pleura y valores elevados de ADA e interferón gama en líquidos pleurales. Cerca de la mitad de los pacientes tienen PPD negativa y los resultados de los cultivos del líquido pleural son positivos en menos del 25% de los pacientes.

El proceso diagnóstico tradicional usualmente requiere una biopsia pleural para estudio histológico y cultivo; estos estudios combinados con el cultivo del líquido pleural y de esputo proporcionan la identificación del MT en el 90% de los casos.

La radiografía de tórax usualmente revela un pequeño a moderado derrame pleural unilateral. Varios estudios reportan la prevalencia entre 20 y 50% de asociación con lesiones parenquimatosas. La ecografía y la tomografía computada facilitan el diagnóstico de los derrames de poco volumen. El hallazgo de lesiones parenquimatosas asociadas al derrame aumenta al 86% utilizando tomografía computada.

La obtención de muestras de esputo espontáneo o inducido es un método seguro, económico y muy eficiente.

Los exámenes de laboratorio son similares a los de otros enfermos de tuberculosis, la eritrosedimentación es acelerada; puede haber anemia hipocrómica, al inicio neutrofilia relativa y luego linfocitosis.

El líquido típico en la tuberculosis pleural consiste en un exudado de acuerdo con los criterios de Light. Suele ser claro y seroso y raramente turbio y seroso. Los linfocitos suelen predominar, aunque en las fases muy precoces lo hacen los neutrófilos. El pH es usualmente entre 7.30 y 7.40 aunque puede ser menor a 7.30 en aproximadamente 20 % de los casos. La concentración de glucosa es mayor a 60 mg/dl en el 80 a 85% de los casos. En el 15% se halla una glucosa de menos de 30mg/dl. En general el líquido pleural tiene < 5% de células mesoteliales. El cultivo

del líquido pleural requiere un mínimo de entre 10 y 100 bacilos viables; la mayoría de los trabajos muestran un rendimiento diagnóstico de menos del 30%.

Existen además una series de pruebas bioquímicas que pueden ayudar a determinar la causa del derrame pleural; algunas con suficientes evidencias en la literatura médica de su utilidad, tal es el caso de la adenosin deaminasa (ADA); y otras como la PCR, interferon gamma y la neopterinina, que no han demostrado su superioridad frente al ADA Esta enzima cataliza la conversión de adenosina en inosina. La actividad del ADA es muy importante en los tejidos linfoides, especialmente en los linfocitos T. Su rol es ayudar en la diferenciación de las células linfáticas y en la maduración de los macrófagos. Se ha determinado que líquido pleural con niveles de ADA mayores de 70 UI/L es altamente sugestivo de TB, mientras que un nivel de < 40 UI/L virtualmente excluye el diagnóstico. Los resultados de las pruebas de ADA deben ser interpretados en paralelo con los hallazgos clínicos y los resultados de los tests convencionales. La especificidad del diagnóstico se incrementa cuando el cociente linfocito / neutrófilo en el líquido pleural > 0.75 es considerado en conjunto con un ADA >50 UI/L. En áreas de alta prevalencia la medición del ADA llega a tener una sensibilidad de 95% y especificidad de 90%. Otras enfermedades, tales como artritis reumatoide, carcinoma bronquiolo alveolar, mesotelioma, micoplasma, clamidias, mononucleosis, micosis y en la mayoría de los pacientes con empiema puede hallarse un ADA elevado.

El interferón gama es una linfoquina producida por los linfocitos T en respuesta a un estímulo antigénico. Tiene alta sensibilidad 78 a 100 % y especificidad del 95 a 100 %.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se basa en la amplificación de fragmentos del ADN de la micobacteria,. Como el derrame pleural es una enfermedad paucibacilar, la sensibilidad puede ser mejorada con PCR. Numerosos estudios muestran un rango de sensibilidad entre 20 y 90 % y especificidad entre un 78 y 100 %.

La punción biopsia pleural con aguja de COPE o Abrams puede demostrar inflamación granulomatosa, necrosis caseosa o la presencia de bacilos ácido-alcohol resistente. La histología revela granulomas en 50 a 97 % de pacientes y el rendimiento del cultivo de la micobacteria es de un 39 a 80%. Usando ambos métodos el rendimiento diagnóstico es 60 a 95 %. Deben excluirse otras causas de pleuritis granulomatosas.

La toracoscopia es la herramienta más exacta, aunque la más cara, para establecer el diagnóstico con una exactitud del 100 % en la histología y un 76% en la positividad del cultivo³⁻⁴.

4. *Diagnósticos diferenciales*

Otras patologías pueden presentar derrame pleural tales como neoplasias, procesos agudos bacterianos o virales, colagenopatías, TEP, miocosis, pancreatitis y parasitosis, lo que obliga a un abordaje sistemático.

5. *Tratamiento*

Sin tratamiento puede haber resolución espontánea en 4 a 6 semanas, con desarrollo posterior de enfermedad tuberculosa activa en el 43 a 65 % de los casos en los próximos 5 años.

El tratamiento es el convencional de la tuberculosis (con el agregado o no de corticoides) con una duración promedio entre 6 y 9 meses (en caso de empiema), debiéndose prolongar el mismo hasta 12 meses en caso de compromiso meníngeo, renal, óseo o ganglionar periférico².

La evolución hacia la curación puede dejar diversas secuelas tales como elevación del hemidiafragma, engrosamientos pleurales, casquetes pleuríticos apicales, engrosamiento cisurales, obliteración parcial o total de la cavidad pleural y, en la evolución alejada, retracción del hemitórax. La existencia una pleura muy engrosada que no permite que el pulmón subyacente se reexpanda hace necesaria una terapéutica quirúrgica (decorticación pulmonar). El empiema tuberculoso puede requerir el avenamiento pleural.

El agregado de corticoides al tratamiento convencional suele mejorar la evolución de algunas formas clínicas de tuberculosis, entre ellas las poliserositis. En la situación específica de la pleuresía serofibrinosa el uso de corticoides ha sido controversial.

BIBLIOGRAFÍA

1. SHARMA, S. K. - MOHAN, A., *Extrapulmonary tuberculosis*, Indian J Med Res 2004; 120:316-353.
2. GONZÁLEZ MONTANER, L. J. - GONZÁLEZ MONTANER, P. J., *Tuberculosis*, Buenos Aires:MC Comunicaciones Médicas S.A. 2002 p, 261-270.
3. TRAJMAN, A. - KAISERMANN, M. - KRITSKI, A. et al., Diagnosing pleural tuberculosis. *Chest*. 2004;125: 2366-2367.
4. AMERICAN THORACIC SOCIETY, *Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adult and children*, Am J Respir Crit Care Med. 2000. 161.1376- 1395.

CAPÍTULO VII

TUBERCULOSIS PEDIÁTRICA

**I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS
DE LA TUBERCULOSIS EN LOS NIÑOS.
FORMAS DE PRESENTACIÓN,**

por ANA GIUFFRÉ* y LILIANA ZABALA

La tuberculosis (TB) en edad pediátrica presenta características peculiares, en cuanto a su abordaje, patogenia, período de incubación, presentación clínico-radiológica, posibilidad de confirmación microbiológica e implicancias epidemiológicas en relación a las formas del adulto.

El rédito bacteriológico en la infancia es escaso dada la naturaleza paucibacilar de las lesiones, agregándose la problemática en la recolección de muestras para estudio microbiológico. Por lo tanto la epidemiología de la TB primaria en un niño no tiene ingerencia en la cadena de transmisión, sino que constituye una advertencia para la búsqueda activa y exhaustiva de un caso bacilífero cercano.

Esta particularidad, nos ha llevado a considerar un abordaje especial de la TB en pediatría, a fin de aportar criterios que ayuden al diagnóstico, ya que éste es uno de los puntos críticos. En el adulto, con una signo-sintomatología típica (el clásico “síndrome de impregnación”) y una radiología casi patognomónica, podemos confirmar bacteriológicamente al 70-80% de los pacientes, mientras que en los niños, con una clínica inespecífica y una radiología muy variable, tendremos que hacer el diagnóstico sin contar, la mayoría de las veces, con la confirmación bacteriológica, que puede ser menor al 10% de los casos en las formas menos graves¹.

Recordar aspectos de la patogenia permite reconocer la diversidad de formas clínicas de presentación de la TB infantil y su desafío diagnóstico.

En el 80% de los casos, la infección TB genera una respuesta efectiva y suficiente para autolimitar el proceso en esa temprana etapa. El

* Médica pediatra Hospital Tornú.

primer contacto de un individuo con el *Mycobacterium tuberculosis* no implica enfermedad pero sí riesgo reservorio para enfermar y transmitirla en el futuro. Los eventos asociados con este proceso incluyen necrosis caseosa del granuloma, fibrosis, curación de los principales complejos con o sin calcificación. Cuando esto no se logra, el foco primario se encapsula, la reacción inflamatoria perifocal progresa ante la multiplicación bacilar y la consolidación de lesiones que forman los focos iniciales o primarios de la TB primaria se incrementa y se manifiesta radiológicamente por ejemplo en complejos primarios de Ghon, bipolar de Ranke (con adenopatía satélite).

La infección tuberculosa es el proceso resultante de la interacción bacilo-huésped que, al generar una respuesta inmunológica específica, puede ponerse en evidencia con una prueba de desafío cutáneo como el PPD (Ver capítulo de Pruebas Tuberculínicas). Esta serie de eventos que corresponden al periodo de incubación biológico, demoran de cuatro a ocho semanas hasta poder demostrarse la primoinfección tuberculosa². Puede contribuir al diagnóstico de enfermedad, pero es diagnóstico “solamente” de infección. Realmente, es mucho más frecuente el diagnóstico de las formas primarias sin complicaciones en el marco de los estudios de contactos.

El riesgo de progresión a enfermedad está en relación con distintas variables; demostrando la historia natural de la enfermedad que la edad es la más relevante. Son los niños, en especial los menores de 5 años, los que representan el grupo de mayor riesgo. Existe más riesgo de enfermar cuanto menos tiempo haya transcurrido desde la primoinfección y siendo otro grupo de riesgo aquellos niños que presentan inmunodeficiencias congénitas o adquiridas³.

1. Diagnóstico

Los escasos rendimientos del examen bacilosκόpico directo y la demora en obtener los resultados de los cultivos, obligan en la TB infantil a consideraciones epidemiológicas y a recurrir a un sistema de criterios para diagnosticar la mayoría de los casos.

En algunos países se han implementado sistemas de puntuación y/o calificación, como el de Stegen y Jones en 1969, O.M.S. en 1983, Edwards en 1987, Migliori en 1992, Fourie en 1998, Sant’Anna en 2004, Mehnaz en 2005, con diversas eficacias, según una revisión reciente⁴, sobre todo, cuando los pacientes están afectados de comorbilidades como cáncer, desnutrición, HIV, etc., que presentan estas patologías sintomatológicas semejantes a la TB.

Más allá de las calificaciones que se utilicen, podemos considerar criterios de alto valor predictivo para diagnosticar TB en niños:

- Antecedente epidemiológico de contacto con foco bacilar
- Viraje tuberculínico o hiperérgica tuberculínica
- Radiología de tórax compatible: ensanchamiento hiliomediastinal o signos de compresión bronquial, patrón miliar y/o cavidades.
- Baciloscopía positiva y/o lesión histológica de granuloma tuberculoide.

De menor valor dada su inespecificidad, la signosintomatología clínica persistente: tos, obstrucción bronquial, fiebre, astenia, anemia, peso estacionario.

Lo más relevante con respecto a la clínica es la persistencia y progresión de signos y síntomas en el tiempo, sin respuesta a las medidas terapéuticas habituales. El seguimiento clínico permite aumentar la eficacia diagnóstica, en particular en aquellos pacientes con bajo riesgo de enfermedad progresiva. El paso inicial para diagnosticar TB infantil que es la sospecha, la presunción diagnóstica que reuniendo dos o más de los criterios de diagnóstico permiten instaurar una terapéutica antituberculosa empírica.

2. Manifestaciones clínicas y radiológicas

La implicancia clínica consiste en la identificación temprana y tratamiento oportuno, en especial en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar enfermedad activa y progresiva.

Alrededor del 50% de los niños en edad escolar y 20% de los más pequeños pueden permanecer asintomáticos aún con evidencias radiológicas de enfermedad. Cuando los pacientes son sintomáticos se observan variaciones según las formas de presentación. En general, salvo en lesiones multiorgánicas o con enfermedades asociadas, en la TB infantil se observa cierta disociación entre escasos signos físicos e importante magnitud lesional orgánica⁵.

Muy tempranamente, los bacilos pueden diseminarse a los ganglio linfáticos regionales perihiliares, paratraqueales, subcarinales) o difundir silenciosamente a través del torrente sanguíneo (diseminación miliar prealérgica). La llamada forma neumoganglionar es sin duda la más frecuente forma de presentación de la TB en la infancia, superando el 80% de los casos.

Las complicaciones derivadas de la adenopatía hilar, son más frecuentes en niños pequeños dado el reducido tamaño de la vía aérea comparado con el volumen de la hipertrofia ganglionar.

Puede ocurrir:

- Obstrucción extrínseca por compresión de adenopatía sobre vía aérea con edema inflamatorio asociado.

- Obstrucción intrínseca por presencia de tejido granulomatoso o pólipos en respuesta a los cambios inflamatorios de la pared bronquial o por depósito de material caseoso dentro de la vía aérea proveniente del ganglio afectado.

Los signos radiológicos varían desde hiperinsuflación lobar o segmentaria con obstrucción parcial y efecto de válvula, hasta colapso lobar o segmentario con obstrucción total y reabsorción del aire distal.

La patología que resulta de la aspiración del material caseoso está influenciada por la virulencia del bacilo; pudiendo provocar a) una consolidación parenquimatosa unifocal, b) un proceso expansivo progresivo de neumonía caseosa en el segmento, c) afectación de un lóbulo que puede culminar en destrucción de parénquima, d) formación de cavidades y e) llegar a producir diseminación bronconeumónica⁶.

Los síntomas y signos clínicos están presentes en forma variada y son pobremente definidos. Se pueden encontrar desde síntomas inespecíficos generales como inapetencia, retraso ponderal y signos respiratorios como tos seca o húmeda, taquipnea, disnea, síndrome bronquiolítico, sibilancias localizadas y rales húmedos a la auscultación.

Mientras que la enfermedad pulmonar es algo silenciosa, las formas extrapulmonares presentan un cortejo sintomático más evidente. Estas últimas no varían de las del adulto, pero cabe señalar algunos aspectos de importancia para el pediatra.

3. Formas de hipersensibilidad

El foco subpleural produce por contigüidad, pleuritis localizada, dando lugar a un fenómeno de hipersensibilidad local que culmina en la entidad conocida como *pleuresía tuberculosa*. Ésta se manifiesta clínicamente entre los 3 y 6 meses posteriores a la primoinfección.

En los raros casos de compromiso pleural por diseminación linfohematógena suele haber compromiso de otras serosas (pericardio). El comienzo suele ser abrupto. Se ven afectados los niños mayores, con dolor torácico inspiratorio, disnea, fiebre. Los pacientes no impresionan con el compromiso toxiinfeccioso presente en los derrames que acompañan los cuadros de neumonía bacteriana por gérmenes comunes. Radiológicamente signos de derrame pleural de distinta envergadura, dada la patogenia en general, no se observa condensación pulmonar subyacente.

El líquido pleural, es de naturaleza serofibrinosa, con alto contenido en proteínas. El diagnóstico diferencial con enfermedades del colágeno, manifestaciones paraneoplásicas, reacciones de hipersensibilidad a drogas, etc. requiere una biopsia pleural.

La TB con manifestación en piel y mucosas es rara. Los pacientes pueden presentar eritema nudoso o conjuntivitis flictenular. Estas formas

clínicas se producen por un fenómeno de hipersensibilidad y no por presencia del bacilo. El eritema nudoso ocurre más frecuentemente en mujeres adolescentes y afecta a la región de muslos y antebrazos. Los nódulos que pueden permanecer 2 a 3 semanas, son duros y dolorosos.

La conjuntivitis flictenular puede ser uni o bilateral. Las lesiones son arracimadas y puede recurrir durante semanas, produciendo blefarospasmo, lagrimeo y fotofobia, no presentando dolor, ardor y prurito. El diagnóstico diferencial debe hacerse con cuerpo extraño, conjuntivitis herpética, tracoma y conjuntivitis atópica. Otras formas de compromiso ocular pueden ocurrir por compromiso directo del germen, como la uveítis y los tubérculos coroides. Estos últimos asociados a la diseminación hematogena en la TB miliar.

Las siguientes constituyen las formas más graves de presentación de TB infantil. Tienen en común su patogénesis producida por diseminación hematogena, el tiempo de aparición luego de la primoinfección, la presentación indolente de sus síntomas y finalmente, en general, la afectación de los niños más pequeños.

4. *Tuberculosis miliar*

Esta forma grave de TB se encuentra en menos del 2% de los casos. Si bien se puede ver en cualquier momento de la evolución, generalmente comienza a manifestarse dentro de los primeros 6 meses luego de la primoinfección siendo mucho más frecuente en lactantes o niños pequeños y en casos de malnutrición

Se desarrolla a partir de una siembra hematogena del bacilo, con formación homogénea de granulomas en todo el lecho vascular pulmonar, de tamaños similares hasta la periferia del pulmón;

El comienzo de la enfermedad suele ser insidioso, con sintomatología poco precisa, fiebre persistente, somnolencia, inapetencia, pérdida de peso, taquipnea, cianosis, púrpura, esplenomegalia y poliadenopatías.

La imagen radiológica es muy característica, aunque tardía, con disminución de la transparencia y opacidades micronodulares de granulosa o en vidrio esmerilado, a veces confluentes (Fig. 2).

Debe destacarse la necesidad de buscar otros focos además del pulmonar. Dado el mecanismo patogénico se encuentran afectados otros órganos en más de la mitad de los casos, sobre todo el sistema nervioso⁷.

5. *Meningoencefalitis tuberculosa*

Es la forma más severa de enfermedad con alta tasa de mortalidad. Ocurre también dentro de los primeros 6 meses luego de la primoinfección.

La meningitis se desarrolla cuando lesiones ya caseificadas en la corteza cerebral, invaden meninges y se diseminan en espacio subaracnoideo. El tuberculoma es una manifestación menos frecuente, resultado de la hipertrofia y encapsulación del foco caseoso en el parénquima nervioso.

El comienzo de la enfermedad también puede ser insidioso, con síntomas presentes de 1 a 4 semanas previo al diagnóstico. Debe sospecharse siempre en todas las meningitis a líquido claro con alto contenido de proteínas, sobre todo asociadas a hidrocefalia o aracnoiditis y con compromiso pulmonar concomitante⁸.

Los diagnósticos diferenciales: meningitis virales, por criptococo, sarcoidosis, linfoma o metástasis meníngeas no deben posponer el inicio del tratamiento antituberculoso. Tampoco el antecedente de vacunación BCG, las pruebas tuberculínicas no reactivas o la falta de foco de contagio que se detecta en el estudio de contactos posterior.

La gravedad de la TB infantil, al igual que en todas las formas de TB está determinada por la extensión lesional, la localización, la carga bacilar y la capacidad de respuesta del niño. En la práctica en las presentaciones miliar y meníngea, dada su severidad, el tratamiento se instaura en forma precoz, aún sin reunir los criterios clásicos. En las otras formas de presentación el diagnóstico puede ser tardío sin una activa sospecha, salvo los enfermos nuevos que surgen de un estudio de contactos de un caso recientemente diagnosticado.

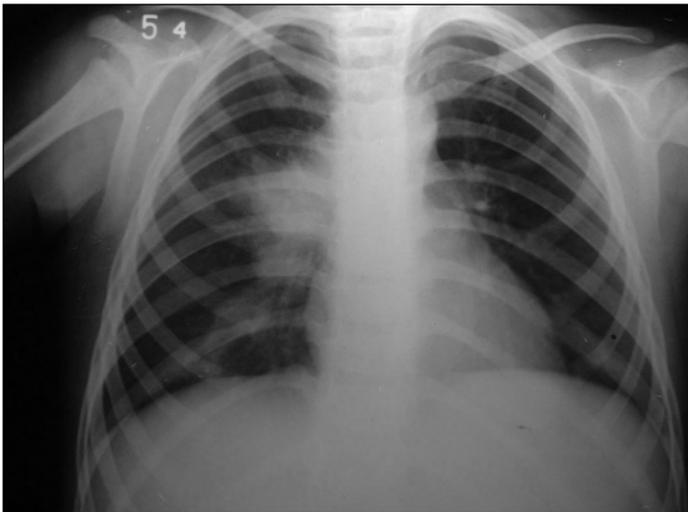


Fig. 1. Varón de cuatro años, eutrófico, asintomático, consulta por control de contactos: PPD no reactiva, opacidad hiliar derecha compatible con adenitis y periaadenitis.

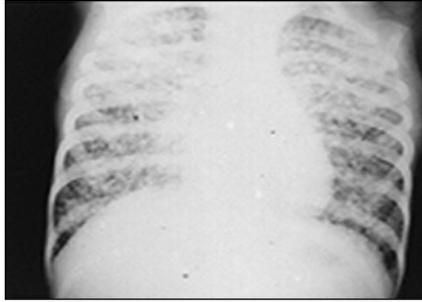


Fig. 2. Varón de tres años que consultó por síndrome febril prolongado y mal progreso de peso. Sin síntomas respiratorios ni neurológicos. Además del patrón miliar en la radiografía de tórax presentaba dos tuberculomas cerebrales.

BIBLIOGRAFÍA

1. MICELI, I. N. P. - SEQUEIRA, M. D. - KANTOR, I. N., *La tuberculosis infantil y su diagnóstico en Argentina*, Medicina (BsAs) 2002; 62: 585-592.
2. MARAIS, B. J. - GIE, R. P., SCHAAF, H. S., HESSELING, A. C., OBIHARA, C. C., STARKE, J. J., ENARSON, D. A., DONALD, P. R., BEYERS, N., *The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era*, Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8:392-402.
3. MARAIS, B. J. - GIE, R. P., SCHAAF, H. S. y col., *Childhood Pulmonary Tuberculosis*, Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1178-1090.
4. EDWARDS, D. J. - KITETELE, F. - VAN RIE, A., *Agreement between clinical scoring systems used for the diagnosis of pediatric tuberculosis in HIV era*, Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11:263-269.
5. FEJA, K. - SAIMAN, L., *Tuberculosis in children*, Clin Chest Med 2005; 26:295-312.
6. GIE, R. P., *Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children*, Paris, France: International Union against Tuberculosis and Lung Diseases. 2003; 35 y 31.
7. SCHARGRODSKY, L. - SOSA, F. - GALANO, A. - NOVOA, V. - CERQUEIRO, C., *Tuberculosis miliar em pediatria*, Rev Hosp Niños BAires 2006; 48: 70-79.
8. VAN DEN BOS, F. - TERKEN, M. - YPMA, L. - KIMPEN, L. L. - NEL, ED. - SCHAAF, H. S. - SCHOEMAN, J. F. - DONALD, P. R., *Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis in young children*, Trop Med Intern Health 2004; 9: 309-313.

II. CONFIRMACIÓN BACTERIOLÓGICA EN NIÑOS,

por ESTELA LORETO* y ZULMA PISERA**

1. *Introducción*

La Tuberculosis en pediatría suele manifestarse con compromiso pulmonar o torácico en alrededor del 80% de los casos; el 20% restante corresponde a formas extrapulmonares asociadas o no a compromiso pulmonar.

De los niños enfermos con tuberculosis de localización pulmonar, entre el 30% y el 50% aproximadamente, corresponden a formas primarias. Esta afección habitualmente se presenta con lesiones moderadas, neumoganglionares o pleurales, que suelen ser paucibacilares. Solamente entre el 1% y el 5% de las formas neumoganglionares son bacilíferas; por esta razón, en pediatría resulta difícil realizar la confirmación bacteriológica y, por consiguiente, el diagnóstico de certeza.

Los estudios bacteriológicos deben solicitarse, siempre que sea posible, junto con la prueba tuberculínica (PPD 2 UT) y la radiografía de tórax. Identificar al *Mycobacterium Tuberculosis* (MT) de secreciones orgánicas, tejidos o humores del organismo es el objetivo que debemos proponernos para conseguir un diagnóstico seguro de esta patología.

El examen bacteriológico, al demostrar la presencia del bacilo de Koch en las muestras clínicas, no sólo ofrece diagnóstico de certeza, sino que además permite valorar la sensibilidad del germen y la respuesta al tratamiento.

2. *Obtención de las muestras*

El material que debemos obtener para su análisis posterior en el laboratorio depende de la localización de la enfermedad. Teniendo en cuenta este concepto, las muestras clínicas de las secreciones respiratorias (localización pulmonar), del líquido cefalorraquídeo (meningitis tuberculosa o miliar), y de la orina (tuberculosis renal), entre otras, resultarán especímenes útiles al momento de realizar el estudio bacteriológico.

El rendimiento del examen bacteriológico depende del operador, de la calidad de la muestra obtenida y del manejo de la misma.

Una vez que se ha obtenido el material, este debe ser enviado al laboratorio rotulado con: lugar (hospital, sala, cama, consultorio etc.) nombre

* Médica pediatra Hospital Piñero.

** Médica pediatra Hospital Piñero.

apellido del paciente, número de historia clínica y fecha de la obtención del material; se debe colocar en cajas rígidas, impermeables y con cierre hermético, para evitar contaminación y pérdida del mismo.

Las secreciones respiratorias pueden obtenerse con las técnicas de esputo, esputo inducido, lavado gástrico y lavado broncoalveolar (BAL). Tanto el esputo espontáneo como el inducido, habitualmente se solicitan a niños mayores de 10 años por la dificultad que presentan los niños más pequeños para obtener muestras rentables de expectoración.

Se debe instruir previamente a los pacientes, a los padres o a quienes sean responsables de los menores, del modo de obtener la muestra para que la misma resulte útil.

Para la toma de muestra de esputo espontáneo, el niño no debe haberse higienizado la boca o ingerido alimento previo al examen.

Se le indicará que realice 3 respiraciones profundas seguidas de una fuerte inspiración y una tos profunda, expectorando inmediatamente en el frasco para la recolección.

Los esputos deben recolectarse al aire libre o en una sala con buena ventilación y a puertas cerradas. Son necesarios de 5 a 10 ml de moco bronquial, obtenidos en 3 muestras matutinas en tres días consecutivos.

Las 3 muestras, se colocarán por separado, en frascos estériles, de boca ancha y con tapa de rosca y rotulados, como se mencionó anteriormente.

Cuando es dificultoso obtener esputo espontáneo, se puede recurrir al esputo inducido. Este se realiza mediante una nebulización con solución salina hipertónica al 3% de Cl de Na y con las mismas indicaciones que para el esputo. De esta forma se puede recolectar una muestra de secreción respiratoria satisfactoria.

El material recogido con esta técnica resulta más acuoso, por lo tanto, se debe aclarar en el rótulo del frasco cómo se obtuvo la muestra, de este modo se evita confundirlo con material salivoso. El volumen, el recipiente a utilizar y las instrucciones son las mismas que para el esputo espontáneo.

En niños pequeños o lactantes, se utiliza el examen del contenido gástrico para obtener moco bronquial.

Se requiere que el paciente presente por lo menos tres horas de ayuno y de reposo en cama para estudiar las secreciones respiratorias deglutidas durante la noche, que se aspirarán con una sonda nasogástrica. De no obtenerse suficiente material se instilarán 20 ml de agua destilada y luego se volverá a aspirar.

El contenido gástrico debe procesarse de inmediato o neutralizarse con bicarbonato de Na, y refrigerarse. Son necesarios 50 ml de material y obtener 3 muestras en tres días consecutivos. Lo recolectado se manejará con las indicaciones de las muestras anteriores.

Por último, se pueden analizar muestras de BAL para especímenes respiratorios, aunque es un método menos utilizado en pediatría, debido a que el paciente, por lo general, debe ser anestesiado en forma general.

Como hemos especificado, las muestras, requieren de un volumen variable del material en estudio, técnica estéril y tubos de plásticos estériles con tapa, para evitar la fuga de material al utilizar estos métodos.

Cuando se requiera analizar líquido cefalorraquídeo o líquido pleural, los mismos se obtendrán con técnica y material estéril. La cantidad necesaria para su estudio bacteriológico es de 1 ml a 10 ml. El material debe colocarse en un tubo plástico con tapa, refrigerarse y procesarse en forma rápida.

Para muestras de sangre o médula ósea la técnica debe ser estéril. Se requieren 10 ml con material adicional para BAAR (baciloscopia directa). Lo obtenido se colocará en un frasco BACTEC o tubo plástico con heparina. No se debe utilizar frasco de hemocultivo. Es preciso inocular de 2 a 5 ml por frasco.

Si el material de estudio es orina, se tomará la muestra con técnica de urocultivo. Debe recogerse la última micción de la noche y la primera de la mañana. Hay que obtener dos muestras separadas por una semana y colocarlas en un frasco estéril con tapa a rosca y refrigerar. El volumen requerido es de 40-50 ml de orina.

Las biopsias se realizarán con técnica estéril y se mantendrán con 1 ml a 2 ml de solución salina. Esta técnica es utilizada para obtener material cuando la enfermedad presenta localización osteoarticular, ganglionar, y pleural, entre otras.

Las muestras deben conservarse en frascos de plástico, estériles, con tapa a rosca, y procesarse de inmediato o refrigerar. El volumen de la muestra necesario es variable.

Si el material obtenido a examinar es pus de drenaje, son suficientes de 1 ml a 2 ml de muestra, obtenidos con técnica estéril y aspirado con solución salina. No se debe utilizar hisopos, gasas o torundas de algodón para obtener el material. Es necesario colocarlo en un recipiente plástico, estéril, y de boca ancha, con tapa a rosca, y procesar en forma inmediata.

Los líquidos corporales, biopsias y otras muestras que requieran manipulación se extraerán con guantes y máscara.

Los especímenes de origen pediátrico siempre deben procesarse para examen directo y cultivo.

3. Examen microscópico directo o baciloscopia

Este método, como ya ha sido explicado en otro capítulo del libro (capítulo 2), consiste en poner en evidencia la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) a la observación directa.

Se utilizan técnicas de coloración, como la tinción de Ziehl-Neelsen o la modificación de Kinyoun, y auramina, auramina rodamina, cuando se examina en microscopio de fluorescencia.

Este es un procedimiento rápido, económico y sencillo, disponible en laboratorios de baja complejidad.

Dicho método es el que se considera de elección en los enfermos sintomáticos respiratorios pero, en pediatría, tiene bajo rendimiento: solamente entre el 1% y el 10.3% de las muestras son positivas. Esto se relaciona con las características de presentación de la Tuberculosis en niños.

Una baciloscopia negativa no descarta la enfermedad. Si se examina moco bronquial, deben solicitarse 3 muestras en días consecutivos para aumentar el rédito de este estudio.

Es preciso tener en cuenta que para que una muestra sea positiva con esta técnica, se requiere que la misma presente entre 5.000 a 10.000 bacilos por ml. La baciloscopia resulta una prueba poco sensible pero altamente específica.

Dado que los niños manifiestan la enfermedad generalmente con lesiones paucibacilares, el cultivo es el procedimiento de mayor rendimiento en este grupo etario.

Pero como se expresó anteriormente, en muestras clínicas pediátricas se realizará baciloscopia y cultivo en todos los casos.

4. Cultivo

El procedimiento diagnóstico que presenta mayor sensibilidad. Es positivo con la presencia de sólo 10 bacilos por ml de material. Por lo tanto, el cultivo es el método de elección para el diagnóstico de Tuberculosis.

Esta técnica brinda a las muestras pediátricas (que suelen ser paucibacilares) la mejor oportunidad para la confirmación bacteriológica.

El rendimiento de los cultivos ronda entre el 30% y el 60% para muestras clínicas pediátricas, dependiendo del origen de la misma.

Al analizar secreciones respiratorias recolectadas como esputo (espontáneo o inducido) o contenido gástrico, el cultivo puede ser positivo hasta en un 40% de los casos.

Para el lavado broncoalveolar obtenido por broncoscopia, los resultados oscilan entre el 13% y el 30%, no superando al examen de esputo o contenido gástrico en rendimiento. Por ello es una técnica menos utilizada en pediatría.

En muestras de líquido pleural, el rendimiento del método es más pobre: alrededor del 20%, dado que las pleuresías tuberculosas suelen ser paucibacilares. El diagnóstico de certeza para esta forma de localización lo proporciona la biopsia pleural.

Cuando el espécimen de estudio es líquido cefalorraquídeo, el cultivo ofrece hasta un 40% de positividad.

Al examinar material de biopsias ganglionares o pus de drenaje, alrededor de un 60% de las muestras obtiene resultados positivos.

En muestras de orina, el rendimiento del cultivo es del 50% aproximadamente.

Si la afección asienta en el sistema osteoarticular, este procedimiento diagnóstico permite confirmar la etiología en un 30% de los casos.

Actualmente el cultivo continúa siendo el método más útil para realizar la confirmación bacteriológica en niños. Si bien no modifica en un principio la decisión terapéutica por la demora en los resultados, nos permite obtener diagnóstico de certeza de Tuberculosis.

5. Otros métodos diagnósticos

Método de amplificación de ácidos nucleicos (PCR y otros): empíricamente, estas técnicas permiten obtener resultados positivos en muestras que contengan 10 bacilos. Pero en la práctica su sensibilidad es menor cuando se examinan muestras clínicas respiratorias. Por otra parte, presentan inconvenientes a la hora de reproducir los datos de muestras clínicas pediátricas y requieren de laboratorios de alta complejidad, con mayor costo.

Organismos Internacionales como OMS, OPS y UICTER no aconsejan su utilización en forma indiscriminada. El CDC recomienda el empleo diagnóstico de estas pruebas en muestras con baciloscopia positiva.

Su indicación estaría limitada a la necesidad de una definición rápida de especie de Mycobacteria o resistencia a la medicación (por ejemplo: coinfección HIV-Tuberculosis).

Se debe señalar que estas técnicas no reemplazan a pruebas de rutina como la baciloscopia y el cultivo. Además, debemos recordar que no diferencian entre bacilos vivos o muertos.

Estos métodos poseen una alta especificidad, pero la sensibilidad varía de acuerdo al laboratorio y al tipo de muestra analizada.

Por último, es importante resaltar que su utilización no se encuentra validada actualmente para el análisis de muestras clínicas pediátricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. AMERICAN THORACIC SOCIETY, *Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children*, Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1376-1395.
2. SEQUEIRA, M. D. - IMAZ, M. S. - BARRERA, L. y col., *Diagnóstico de la tuberculosis infantil en provincias de la Argentina*, Medicina Rev. 2000; 60: 170-8.

3. STARKE, JR. - MUÑOZ, F., *Tuberculosis*, BEHRMAN, R. - KLEGMAN, R. - NELSON, *Tratado de Pediatría*, Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana de España, 2002; p 972-85.
4. SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA, Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Infectología. *Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil*, Arch Soc Arg Ped 2002; 100: 159-78.
5. MICELI, I. N. P., SEQUEIRO, M. D., DE KANTOR, I. N., *La tuberculosis infantil y su diagnóstico en la Argentina*, Medicina Rev. 2002; v.62 n.6: p 585-92.
6. CERQUEIRO, M. C. - GAGNETEN, J. - MEYER, P., *Tuberculosis*. MACRI, C. - TEPPER, A. - SCIGLIANO, S. y col., *Enfermedades respiratorias pediátricas*, Mexico,DF: Mc Graw-Hill-Interamericana, 2003; p 317-35.
7. DAS, S. - NARAYANAN, S. - HARI, L. y col., *Simultaneous infection with multiple strains of Mycobacterium tuberculosis identified by restriction fragment length polymorphism analysis*, Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 267-70.
8. GOPAUL, K. K. - BROWN, T. J. - GIBSON, A. L. y col., *Progression toward an improved DNA amplification-based typing technique in the study of Mycobacterium tuberculosis epidemiology*, J Clin Microbiol 2006; 44: 2492-8.
9. ALONSO, V. - PAUL, R. - BARRERA, L. y col., *Falso diagnóstico de tuberculosis por cultivo*, Medicina Rev. 2007; v.67 n.3: p 287-94.
10. MANZANO, J. - BLANQUER, R. - CAMINERO, J. y col., *Diagnóstico y tratamiento de tuberculosis*, Arch Bronconeumonología. 2008; 44: 551-66.

III. TRATAMIENTO EN TUBERCULOSIS INFANTIL, por MARÍA CRISTINA CERQUEIRO* y ISABEL SQUASSI**

1. Introducción

Los principios básicos del tratamiento de la tuberculosis en niños son esencialmente los mismos que en los adultos, ajustando apropiadamente las dosis. Las formas primarias (adenopatía hiliomediastinal, foco pulmonar único no bacilífero, adenopatía periférica única, chancro de inoculación en piel) o las de hipersensibilidad (pleuresía, eritema nudoso, conjuntivitis flictenular) pueden ser tratadas con dos drogas: Isoniacida y Rifampicina, durante 6 meses, incluyendo Pirazinamida los primeros 2 meses. Las formas miliares, pulmonares extensas, cavitarias, extrapulmonares graves y multifocales requieren 4 drogas iniciales y posiblemente mayor duración: 9 a 12 meses dependiendo de la extensión de la lesión, la carga bacilar y la respuesta al tratamiento.

Los objetivos del tratamiento son curar al niño, evitar la muerte o secuelas, prevenir recaídas o desarrollo de resistencia a las drogas y reducir la transmisión.

Existen escasos datos disponibles sobre la farmacocinética y biodisponibilidad de las drogas en la infancia, se reconoce en general los niños toleran dosis mayores y desarrollan menos efectos adversos que los adultos.

* Médica pediatra tisiopneumóloga. Jefe Sección Hospital Gutiérrez. Docente UBA

** Médica pediatra, Hospital Gutiérrez.

2. Dificultades

* La primera dificultad es diferenciar el grado de afectación en el niño pequeño infectado y asintomático solo por la radiografía de tórax, sujeta a las interpretaciones del observador.

* La segunda dificultad es el antecedente de comorbilidades: desnutrición, inmunodeficiencias, patologías pulmonares como la obstrucción bronquial recurrente y demás que impiden además atribuir las manifestaciones clínicas sólo a la tuberculosis y caracterizar su extensión.

* La tercera dificultad es la falta de confirmación. La mayoría de los niños presentan formas paucibacilares y sus lesiones esterilizadas pueden demorar años en alcanzar su manifestación cicatrizal definitiva. Sin el aislamiento bacilar se utilizan las drogas del patrón de sensibilidad del foco de contagio, cuando está disponible. La dificultad se presenta cuando la evolución no es satisfactoria y se requiere la interpretación de las causas por falla del tratamiento, empeoramiento paradójal u otra patología asociada.

Por último y solo por citar algunas de las dificultades, la variabilidad en los requerimientos de dosis y tiempo de administración de las drogas requiere una actualización constante.

El Departamento de Alto a la TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe sobre las investigaciones necesarias para la infancia¹ planteó en el año 2007 que:

- Existen pocos estudios en niños y los esquemas, formulaciones y dosis se adaptan a los tratamientos en los adultos como un 'Talle único'.
- La absorción, interacciones y el uso en comorbilidades también se basan en los escasos estudios en adultos.
- Los mg/Kg/día utilizados resultan en concentraciones séricas menores a las eficaces en algunas drogas.
- El éxito del tratamiento se evalúa con radiología y clínica y no hay estudios de seguimiento a largo plazo.

Por otra parte los datos disponibles sobre los regimenes intermitentes son limitados y hay escasas formulaciones líquidas para la administración en los más pequeños. La Rifampicina se torna inestable en las suspensiones que contengan Isoniacida y Pirazinamida. La vitamina C reduce la concentración de las drogas antituberculosas. También la combinación de preparaciones con manzana e Isoniacida reducen los niveles séricos de la droga.

3. Dosis y esquemas

Al respecto de las drogas de primera línea orales Peter Donald², Hendrik Shaaf³, Pooja Gupta⁵ y sus colaboradores han publicado

diversos estudios en los últimos años que señalan la necesidad de mayores dosis en la infancia. También una extensa revisión del uso de etambutol, que durante tanto tiempo había estado limitado en su uso para los más pequeños, ha sido publicada por la OMS⁶. En la Tabla I se detallan las dosis y acciones de todas las drogas disponibles, adaptado según recomendaciones de la OMS^{7, 8, 9} y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica¹⁰.

En el tratamiento original de la tuberculosis los esquemas recomendados constan de dos fases^{7, 10, 11}:

- Fase intensiva o esterilizante de 2 meses en pauta diaria de Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida (categoría III) más Etambutol (categoría I) (8 semanas, mínimo 56 dosis), seguida inmediatamente por

- Fase de continuación o consolidación de: 4 meses de Isoniacida y Rifampicina en pauta diaria o trisemanal (18 semanas, 126 o 54 dosis) o 7 meses Isoniacida y Rifampicina diaria o trisemanal (31 semanas, 217 o 93 dosis) y hasta 10 meses: en la tuberculosis diseminada, meníngea, ósea, cavitaria con cultivo positivo a los dos meses de tratamiento o en inmunodeficientes.

El uso de la estreptomina ha quedado reservado para el tratamiento de la meningitis los primeros 2 meses y la categoría II.

Los esquemas en retratamientos son los mismos que en los adultos. Por ejemplo, en fallos de tratamiento con positividad al cuarto mes y sin constancia de cumplimiento o en abandonos recuperados o en recaídas (categoría II) se requieren 5 drogas: 7 meses de tratamiento con isoniacida, rifampicina y etambutol, los tres primeros meses pirazinamida y los dos primeros meses estreptomina. Siempre con verificación de sensibilidad.

Los esquemas de tratamiento en resistencias requieren drogas de segunda línea, el beneficio que brindan las quinolonas en estos regímenes de tratamiento supera el riesgo de su uso en niños. Si se confirma resistencia solo a isoniacida el tratamiento deberá prologarse a 9 meses y solo a rifampicina 12 a 18 meses.

Si bien existen esquemas estandarizados para el tratamiento de la categoría IV (pacientes con fracaso de un tratamiento adecuado después de 4 meses o pacientes multirresistentes y sus contactos) siempre es conveniente una adecuación individual y consultar con un experto en el tema.

Con respecto a las interacciones de las drogas antituberculosas con otros tratamientos, los mecanismos de toxicidad e indicaciones de interrupción o discontinuación de su uso, también son aplicables las mismas indicaciones que en los pacientes adultos.

4. Indicaciones de hospitalización

Se debe indicar la hospitalización:

- a) Cuadros clínicos graves, complicados o enfermedad diseminada.
- b) Cuando el paciente presenta comorbilidades que ensombrecen el pronóstico.
- c) Presencia de hemóptisis franca y/o toxicidad por la medicación.

En los casos de incumplimiento del tratamiento pueden interponerse el amparo legal y utilizar todos los recursos disponibles en las redes de atención.

El enfermo con sospecha de tuberculosis pulmonar que ingresa al hospital, requiere aislamiento respiratorio hasta descartar si es fuente de infección. Igualmente, los adultos responsables del niño, que son sintomáticos respiratorios con sospecha de tuberculosis pulmonar no podrán permanecer en el hospital, salvo que también requieran internación hasta descartar contagiosidad.

5. Administración de piridoxina

La mayor parte de los niños no requieren suplementación con vitamina B6 con el uso de Isoniacida o Cicloserina.

Deberá usarse dosis profiláctica de 25 mg/día en:

- * Lactantes con alimentación a pecho, sobre todo si su madre está tomando Isoniacida o Cicloserina.
- * Adolescentes en la fase de crecimiento rápido o en embarazadas.
- * Desnutridos.
- * Dietas con deficiencia de carne o leche.
- * Niños con parestesias o polineuropatías periféricas.

6. Requerimientos de corticoides

Los corticoides están indicados siempre, en altas dosis, en la insuficiencia suprarrenal secundaria a tuberculosis (Adison), siendo muy rara esta presentación en niños.

Se recomienda también por su acción antiinflamatoria, en dosis de Dexametasona 0,3 a 0,6 mg/kg/día o Prednisona 1 a 4 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) durante 3 a 6 semanas con disminución gradual hasta la suspensión en 2 a 4 semanas.

La evidencia del uso de corticoides en las respectivas formas de presentación de la tuberculosis, se detallan a continuación. (Recomendación: A uso recomendado, B moderada evidencia para recomendar su uso, C pobre evidencia para recomendar su uso).

Calidad de la evidencia: I ensayos controlados aleatorizados, II ensayos controlados no aleatorizados, caso control o cohortes, III opinión de expertos o estudios descriptivos o consensos).

En meningitis con hipertensión endocraneana, estadios I y II, tuberculomas, aracnoiditis (A I) para disminuir el edema cerebral y la frecuencia de secuelas y la mortalidad.

En la fase aguda de la pericarditis (A I) para disminuir el derrame, prevenir el desarrollo de taponamiento y la muerte. En pericarditis constrictiva para mejorar los síntomas.

En la tuberculosis pleural con derrame masivo con desplazamiento mediastinal y fiebre persistente (B I).

En la tuberculosis miliar con hipoxia o insuficiencia respiratoria respiratorio (C III).

En la tuberculosis ganglionar mediastínica con compresión bronquial (C III)

En la espondilitis con compresión medular y reacciones paradójales (C III) Uropatía obstructiva (C III).

También se han usado corticoides en las reacciones por hipersensibilidad a la rifampicina (B III) y en el empeoramiento paradójal intratratamiento (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune) y cuando las manifestaciones son graves o sistémicas (B III).

7. Requerimientos de cirugía

Derivación ventrículo peritoneal, atrial o al exterior en las meningitis con hidrocefalia.

Pericardiocentesis y pericardiotomía en el derrame pericárdico con taponamiento o en pericarditis constrictiva.

Toracocentesis evacuadoras en la forma pleural, biopsia pleural diagnóstica o toracotomía con decorticación en empiemas localizados, pnoneumotórax o paquipleuritis que no revierten con la medicación y provocan insuficiencia respiratoria restrictiva.

Punción con aguja fina (PAF) de lesiones abscedadas accesibles (ganglionares, colecciones o abscesos fríos, óseas, articulares). La exéresis ganglionar raramente es necesaria para el diagnóstico.

Puede ser necesario el abordaje quirúrgico de la columna en el mal de Pott, si con la biopsia percutánea no se ha logrado el diagnóstico o existe compresión del canal medular con déficit neurológico o inestabilidad espinal para el desbridamiento, injerto óseo o fusión ósea.

En la tuberculosis urogenital la biopsia diagnóstica percutánea o endoscópica y la exéresis quirúrgica del riñón no funcionante que provoca complicaciones (dolor, hipertensión).

En la tuberculosis abdominal la laparoscopia exploradora al diagnóstico y la corrección de secuelas o complicaciones (estrecheces, obstrucciones).

Es insuficiente la información disponible sobre el tratamiento quirúrgico de las lesiones secuelares o multirresistentes pulmonares de los niños.

8. Monitoreo del tratamiento

El monitoreo de la negativización de las secreciones respiratorias suele ser dificultosa en la infancia, la mejoría radiológica y clínica, con desaparición de los síntomas puede utilizarse como criterio para suspender el aislamiento, habitualmente al completar el primer mes de tratamiento.

La normalización de la radiografía en cambio, requiere varios meses y pueden permanecer aún lesiones cicatrizales y/o calcificaciones al fin del tratamiento. Por lo tanto sino se presentan complicaciones, los controles radiológicos pueden pautarse cada 2 o 3 meses, incluyendo las imágenes en los cambios de esquema y al finalizar el tratamiento.

Es de vital importancia la información que se le suministra, oral y por escrito, a los responsables del paciente sobre los efectos del tratamiento: intolerancias, cambios de coloración de la orina y materia fecal, fotosensibilidad, toxidermias y cantidad de drogas en uso y duración de los esquemas.

Los controles clínicos, cada 15 días en la fase intensiva y mensualmente en la de consolidación, permiten evaluar evolución, signosintomatología, progreso de peso, tolerancia a las drogas, ajuste de dosis y sensibilidad del caso índice y/o aparición de nuevos casos o abandonos de tratamiento.

La situación ideal es que todos los pacientes reciban tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES), si no fuera posible su implementación sistemática deben arbitrarse las medidas para lograrlo. Sin excepción deben recibir TAES: los enfermos bacilíferos, pacientes TB adolescentes, los que reciben retratamientos, los enfermos multirresistentes o que requieran drogas subsidiarias y/o cuando se conoce la historia personal o familiar de abandonos previos, los adictos a diferentes tipos de drogas, los HIV/SIDA, aquellos pacientes con migraciones frecuentes y los que se encuentran en situación de calle. En estos grupos es mayor el riesgo de interrupciones en el tratamiento para ellos y para la comunidad¹².

Los efectos adversos son poco frecuentes en los niños, pero pueden manifestarse con:

- Elevación asintomática de las transaminasas en 3-10%
- Hepatotoxicidad en 1%.

La función hepática debe ser monitoreada al inicio del tratamiento, a los 15 o 20 días y luego cada 2 meses si no se presentan alteraciones.

También se ha planteado no realizarlos salvo manifestación clínica y pautarlos para los pacientes desnutridos, los que reciben otros tratamientos o tienen daños funcionales previos, quienes pueden presentar toxicidad medicamentosa con mayor frecuencia.

Los controles hematológicos, endocrinos, oftalmológicos, audiométricos y de función renal dependerán de las drogas en uso y las comorbidades que presente el paciente.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que se desarrolla dentro de un contexto de riesgo individual, social y ambiental. No hay una sola droga que la cure, ni tampoco una única persona. El éxito terapéutico depende de la acción eficaz y conjunta del equipo de salud, el paciente y su familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stop TB Department and Department of Child and Adolescent Health and Development of the World Health Organization. A research agenda for childhood TB. 3. Treatment. WHO/HTM/TB/2007.381. Who/FCH/CAH/07.2
2. DONALD, P. R. - MAHER, D. - MARITZ, J. S. - QAZI, S., *Ethambutol dosage for treatment of children: literature review and recommendations*, Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10:1318- 1330.
3. SCHAAF, H. S. - PARKIN, D. P. - SEIFART, H. I. - WERELY, C. J. - HESSELING, P. B. - VAN HELDEN, P. D. - MARITZ, J. S. - DONALD, P. R., *Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis*, Arch Dis Child 2005; 90:614-618.
4. SCHAAF, H. S. - WILLEMSE, M. - CILLIERS, K., LABADARIOS, D. - MARITZ, J. S. - HUSSEY, G. D. - MCILLERON, H. - SMITH, P. - DONALD, P. R., *Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for management of severe forms of tuberculosis*, BCM Medicine 2009; 7:19-28.
5. GUPTA, P., *Pirazinamide blood concentrations in children suffering from tuberculosis: a comparative study at two doses*, Br J Clin Pharmacol 2007; 65:423 -427.
6. Stop TB Department and Department of Child and Adolescent Health and Development of the World Health Organization. Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. WHO/HTM/TB/2006.365 WHO/FCH/CAH/ 2006.3.
7. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Chapter 2: Anti-tuberculous treatment in children. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 1205- 1211.
8. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402.
9. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. WHO/HTM/TB/2008.401.
10. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la SEIP. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. An Pediatr (Barc). 2007; 66:597-602.
11. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Neumonología y Comité Nacional de Infectología. Tuberculosis infantil. Modificaciones a los criterios de

diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil Arch Argent Pediatr 2007; 105 (1):54-55.

12. MARAIS, B. J. - GIE, R. P. - SCHAAF, H. S. - BEYERS, N. - DONALD, P. R. - STARKE, J. R., *Childhood Pulmonary Tuberculosis. Old Wisdom and New Challenges*, Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1078-1090.

Tabla I
Drogas utilizadas en el tratamiento de la tuberculosis en niños

Drogas		Acción	Dosis diaria (mg/Kg/día)	Dosis trisemanal (mg/Kg/dosis)
Grupo 1 Primera Línea orales	Isoniacida*	bactericida	5 -15 máximo 300	10 - 30 máximo 900
	Rifampicina*		10 - 20 máximo 600	10 - 20 máximo 600
	Pirazinamida		25 - 30 máximo 2 g	30 - 40 Máximo 2 g
	Etambutol	bacteriostática	15 - 25 máximo 1 g	25 - 35 máximo 2,5g
Grupo 2 Agentes inyectables	Estreptomicina Kanamicina Amikacina	bactericida	15 -30 máximo 1 g	20 máximo 1 g
Grupo 3 Fluo- quinolonas	Moxifloxacina	bactericida	7,5 - 10 máximo 400	
	Levofloxacina		7,5 - 10 máximo 750	
	Ofloxacina**		15 -20 máximo 800	
Grupo 4 Subsidiarias Orales	Etionamida** Protionamida	bactericida débil	15 - 20 máximo 750 g	
	Cicloserina**	bacteriostática	15 - 20 máximo 1 g	
	PAS**		150 - 300 máximo 12 g	

* Los niños de menos de 10 kg requieren dosis más altas.

** Dos o tres dosis diarias.

IV. TUBERCULOSIS EN LA ADOLESCENCIA,

por AMANDA BRITZ* y MÓNICA SILVA**

Los adolescentes adolecen o padecen, según dice la palabra, esta época de su vida en la que se producen profundos cambios físicos y psicológicos. Si le sumamos a esto que deban transitarla con la carga de una enfermedad como la TB, nos enfrentamos a un serio problema a resolver. Es un período largo con características diferentes, entre los once y dieciocho años, en el cual se ven aspectos diferentes en sus comportamientos. En la adolescencia media, cuando ya completaron su desarrollo puberal, sus requerimientos de independencia hacen que en forma conciente o inconciente abandonen sus tratamientos y sus medicinas “por que consideran que nada malo va a sucederles”.

La TB en la infancia y adolescencia contribuye en grande a la carga de enfermedad global; los adolescentes se constituyen como un grupo numeroso entre los afectados, y con un riesgo especial para contraer la enfermedad con formas clínicas graves y contagiabiles¹.

1. *Historia de la progresión natural de la enfermedad*

Estudios pormenorizados de la era prequimioterápica muestran la evolución natural de la enfermedad sin tratamiento específico, describiendo cinco grupos de riesgo (Tabla I). El grupo de los adolescentes presenta un elevado riesgo de enfermar, diez al veinte por ciento de los infectados enferman con una enfermedad del tipo adulto².

En esos mismos trabajos la historia natural de la enfermedad muestra la evolución de los pacientes en el tiempo sin tratamiento. Se habla de cinco fases:

- 1) 3 a 8 semanas de la infección primaria marcando su fin por la positividad de la PPD y reacciones de hipersensibilidad como el eritema nodoso.
- 2) 1-3 meses de la primoinfección diseminación hematogena oculta. Alto riesgo de TB miliar o meningitis.
- 3) 3-7 meses después de la primoinfección, *derrame pleural* en los adolescentes y enfermedades bronquiales en los pequeños.
- 4) 1-3 años de la prima infección TB osteoarticular y *TB de adultos en los adolescentes*. Aparecen calcificaciones.
- 5) Más de tres años de la primoinfección se completa la calcificación. Aparece la reactivación pulmonar³.

* Médica pediatra y neumóloga Hospital Argerich.

** Médica pediatra, Hospital Piñero.

2. Presentación clínica

1. Enfermedad pulmonar

La progresión de la enfermedad se da alrededor de los dos años de la primo infección comenzando con síntomas mínimos: pérdida del apetito y fatiga. Luego, los síntomas clásicos de la tuberculosis: dolor torácico, somnolencia, pérdida de peso, sudores nocturnos sin fiebre, hemoptisis.

En la radiografía de tórax se ve una sombra redondeada de dos a tres centímetros, cercana a la clavícula, con formación de cavidades.

Están más afectados los segmentos apicales de los lóbulos superior e inferior. Este tipo de cavernas suelen no tener líquido y si estar rodeadas de una gran reacción inflamatoria y fibrosis⁴. (Fig. 1)

2. Formas extrapulmonares

Derrame pleural

También en la adolescencia es frecuente la observación de derrame pleural. Estas efusiones pleurales son el resultado de una respuesta inmune hipersensible a la tubérculo proteína del germen en la cavidad pleural. Los síntomas son fiebre sin un estado tóxico del paciente y discreta disnea. Los síntomas también dependen del tamaño del derrame que puede variar de una opacificación completa del hemitórax a la sola oclusión del ángulo costofrénico. (Fig. 2)

El líquido extraído por punción es un exudado con predominio linfocitario. En tres o cuatro semanas puede resolverse con medicación.

La tuberculosis es la mayor causa de un derrame grande en un paciente adolescente.

3. Otras formas extrapulmonares

- Tuberculosis ganglionar.
- Tuberculosis osteoarticular.

4. Mecanismos fisiopatológicos

Una presentación frecuente de la tuberculosis en la adolescencia es la forma tipo adulto. Esto debiera tener una explicación: primero como toda enfermedad infecciosa se expresa por el equilibrio entre la patogenicidad del microorganismo y la inmunidad del huésped, este equilibrio es influenciado por varios factores:

- La persistencia de los bacilos inactivos en el interior de los focos indica siempre una infección latente.

- Esto lleva una reactivación cuando el equilibrio se desplaza hacia el microorganismo.
- Los altos niveles de transmisión indican una alta probabilidad de infección.

Es decir que la enfermedad tipo adulto puede ser el resultado de: infección primaria reciente, reactivación o reinfección⁴.

En cuanto a la inmunidad se refiere, la respuesta puede ser innata, adquirida o local. La respuesta innata es muy limitada por que los bacilos crecen en el interior de los macrófagos y es frecuente la diseminación oculta. La respuesta adquirida de inmunidad celular es de suma importancia para contener al bacilo. Como la enfermedad tipo adulto aparece alrededor de la pubertad y se desarrolla rápidamente luego de la exposición (6 y 18 meses) parecería que ocurre una limitación inapropiada de la infección. Se sabe que la maduración inmunitaria ocurre en toda la infancia con cambios principales relacionados con la limitación efectiva del micobacterium tuberculosis alrededor de los dos años de edad y en la pubertad. Aquí jugaría un rol importante los cambios hormonales propios de la edad, estimulando una masiva hipersensibilidad retardada que lleva a una necrosis tisular excesiva produciendo cavidades parenquimatosas. Ante esta respuesta inmune el microorganismo aprovecha el ambiente que le resulta más favorable para su desarrollo pleno, un lugar rico en oxígeno como los vértices con poco drenaje linfático. Se combinan así los intentos de destrucción de los bacilos junto con la capacidad de proliferación y supervivencia de ellos. Esto inicia un círculo vicioso de destrucción parenquimatosa, explicando la aparición súbita de tuberculosis de tipo adulta.

3. Diagnóstico

Presencia de enfermo tuberculosos (búsqueda del foco contagiante) + Clínica + Prueba de Mantoux (PPD 2 UT) + Radiografía característica + Estudios bacteriológicos (baciloscopia y cultivos) en algunos casos se habla de una positividad cercana al 80%.

TB en adolescentes puede estar asociada a:

Infección por HIV, Diabetes, Desnutrición calórico proteica, Insuficiencia renal crónica, Cáncer.

a) Situaciones especiales durante la adolescencia

Posibilidad de embarazo: en algunos estudios se observó que adolescentes tratadas por TB no sufrían recaídas por el estrés del embarazo, a la vez que aquellas que recibieron tratamiento durante el mismo tuvieron recién nacidos sanos⁶.

Actividad social del adolescente: durante esta etapa de la vida se tiene una activa vida social. Concurrencia a la escuela, clubes, actividades de recreación y deportivas. Muchas veces, a pesar de lo complicado, se necesita el estudio minucioso de los contactos pues el adolescente pasa largas horas con sus pares.

Factores de riesgo: Alteración de los vínculos familiares. Uniones parentales disueltas. Madres solteras. Parejas disfuncionales. Problemas escolares, o deserción del sistema escolar. Trabajo ilegal o insalubre. Desocupación. Ser víctima de maltrato, abuso o negligencia. Situaciones de calle por falta de continencia familiar. Pobreza. Enfermedades mentales. Drogodependencia. Alcoholismo⁷.

Acompañamiento del adulto: debido a las características psicosociales del adolescente, con sus altibajos emocionales, actitudes de desafío, se plantea la necesidad de un adulto, ya sea pariente cercano o, en nuestra experiencia, docentes de su misma escuela, para lograr una buena adherencia al tratamiento^{1, 8, 9}.

Tabla I
Edades de riesgo para progresar hacia la enfermedad

Edad Primoinfección	Riesgo de progreso de la enfermedad en porcentaje
<1 año	No enferman 50% Enf. pulmonares 30-40% TBC miliar 10-20%
1-2 años	No enferman 75 – 80% Enfermedad pulmonar 10 – 20% TBC miliar 2 -5%
2 a 5 años	No enferman 95% Enfermedad pulmonar 5% TBC miliar 0,5%
5 a 10 años	No enferman 98% Enfermedad pulmonar 2% TBC miliar <0,5%
>10 años	No enferman 80-90% Enfermedad pulmonar 10-20% TBC miliar <0,5%

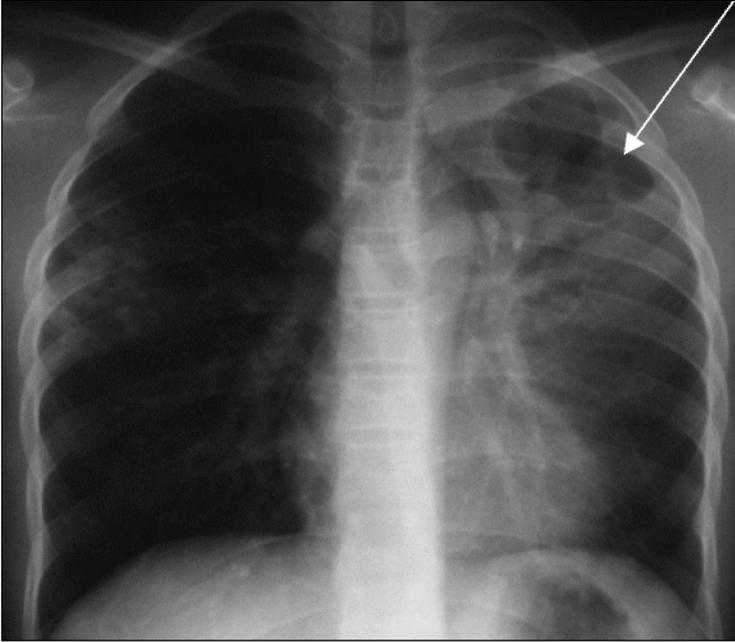


Fig. 1. *TBC tipo adulto en un muchacho de más de diez años; cavidades presentes en el lóbulo superior izquierdo*⁵

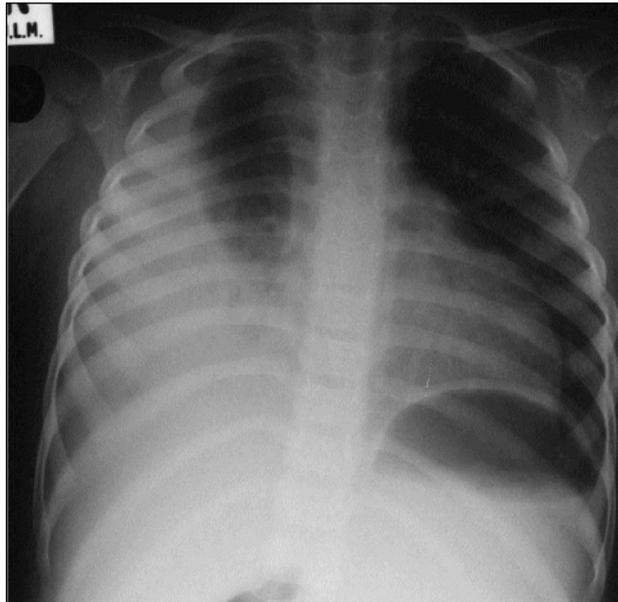


Fig. 2. *Efusión pleural del lado derecho*⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. PASQUALINI, D. - HIEBRA, M. C., *1-Atención del adolescente. Enfoque integral*. en Sociedad Argentina de Pediatría (Eds), *Atención integral de adolescentes y jóvenes*, Vol II. 1996; p 13-33.
2. MARAIS, B. J. - GIE, R. P. - SCHAAF, H. S. y col., *Childhood Pulmonary Tuberculosis*, Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1178-1090.
3. MARAIS, B. J. - GIE, R. P. - SCHAAF, H. S. y col., *The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis, a critical review of literature from the pre-chemotherapy*, Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 392-402.
4. MARAIS, B. J., *Tuberculosis de tipo adulto en los niños*, Salud y Ciencia 2007; 15: 977-982.
5. GIE, R. P., *Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children*, Paris, France: International Union against Tuberculosis and Lung Diseases. 2003; 35 y 31.
6. NEMIR, R. L., *Perspectives in adolescent tuberculosis: Three decades of experience*, Pediatrics 1986, 78:399-405.
7. GIANANTONIO, C. - GIRARD, G., 22. *El adolescente con enfermedad crónica* en SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA (Eds), *Atención integral de adolescentes y jóvenes*, Vol II. 1996; p 393-398.
8. CERQUEIRO, C. - SQUASSI, I. - LAMOTA, M., *Tuberculosis pulmonar en un adolescente*, Rev Hosp Niños BAires 2007; 49:259-263.
9. CERQUEIRO, C. - GAGNETEN, J. - MEYER, P., *36-Tuberculosis*, en MACRI, C. - TEPER, A., *Enfermedades respiratorias pediátricas*, México, Eds McGraw Hill 2003; 317-335.

V. TUBERCULOSIS PERINATAL CONGÉNITA Y NEONATAL,

por MARÍA CRISTINA BRIAN*, ANA MARÍA DORO**,
 ERNESTO ABEL FRIDMAN***, V. B. NOVOA****
 y PATRICIA VEGA*****

1. Introducción

La Tuberculosis perinatal comprende: la TB congénita, adquirida intraútero, y la TB neonatal, adquirida en forma temprana desde la madre o de otro contacto tuberculoso cercano.

Estas formas de TB, son manifestaciones poco habituales de una enfermedad muy frecuente en nuestro país. El diagnóstico de esta patología perinatal es difícil y su mortalidad del 50 %. Debemos considerar que con un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado se obtienen resultados excelentes¹.

* Médica pediatra tisioneumonóloga, Hospital Muñiz. Docente UBA y USAL.

** Médica pediatra, Hospital Alvarez.

*** Médico tocoginecólogo Hospital Muñiz. Docente UBA.

**** Médica pediatra Hospital Pirovano.

***** Médica pediatra Hospital Alvarez.

La frecuencia de esta forma de la enfermedad tuberculosa es desconocida; se han reportado en la literatura médica sólo 300 casos de tuberculosis congénita^{2, 3}. Muchos de ellos se han diagnosticado postmortem o en forma tardía, esto se debe a lo inespecífico de los signos y síntomas que se presentan tanto en el niño como en la madre; por lo tanto el desenlace fatal se debe generalmente a la demora en el diagnóstico y en el tratamiento⁴.

La gravedad de la TB perinatal, debido a que esta aumenta el porcentaje de enfermedad diseminada y muerte, hace que tenga gran importancia su identificación, diagnóstico y tratamiento precoz; por lo tanto, se requiere un alto índice de sospecha, una cuidadosa supervisión de la embarazada, conocimiento de la patogénesis de la enfermedad y sus formas de presentación.

La falta de diagnóstico de la Tuberculosis durante el embarazo, hace que el reconocimiento de la enfermedad congénita sea un mayor reto.

En principio, el diagnóstico de TB, se debe considerar en cualquier neonato enfermo con pobre respuesta a la terapia antibiótica convencional, especialmente si la madre tiene factores de riesgo de TB.

2. Definiciones

Tuberculosis Congénita: es la infección producida por *Mycobacterium tuberculosis* (MT) que se adquiere durante la vida intrauterina y se manifiesta en los primeros días de vida neonatal.

Suelen ser niños, recién nacidos prematuros, que presentan un complejo primario en el hígado y, en la madre, se demuestra tuberculosis genital y/o de la placenta. Además, debe descartarse en estos casos, la transmisión postnatal⁵.

Tuberculosis Neonatal: es la infección adquirida en forma temprana luego del nacimiento. La clínica se iniciará más tardíamente durante el período de lactancia⁵.

Tuberculosis Perinatal: es la infección que se presenta en el neonato; esta pudo haber sido adquirida tanto en forma congénita como postnatal⁵. Si no existe intención de diferenciar entre estas dos entidades, o bien no hay posibilidad de hacerlo, se puede utilizar este término que engloba ambas entidades.

3. Mecanismo de contagio

Las infecciones bacterianas de la placenta y de las membranas fetales pueden originar diseminación por vía hematógena de los Bacilos

de Koch (BK), estando las vellosidades coriónicas frecuentemente afectadas histológicamente (vellositis)⁶.

Como en otras infecciones intrauterinas, el examen histológico de la placenta es relevante en el diagnóstico de la tuberculosis congénita. La placentitis está presente con la formación de granulomas en los que se encuentran presentes los bacilos⁷.

Bjerkedal y col. observaron que en embarazadas con TB activa parecería haber una mayor incidencia de abortos espontáneos, pero no se apreciaron diferencias en cuanto a prematurez, malformaciones congénitas o bajo peso del niño al nacer. Otros autores, en cambio, sugieren un efecto nocivo de la TB materna en el feto¹.

Las infecciones congénitas pueden ocurrir en el período embrionario desde su inicio hasta la semana 12 de gestación, siendo este el tiempo en el que ocurre la formación de los órganos. Pasadas estas semanas, los órganos ya formados continúan desarrollándose y especializándose en diferentes funciones.

Durante el período fetal, la agresión infecciosa incide directamente sobre las células de los órganos, originando focos de necrosis celular (lesiones parenquimatosas); estas áreas necróticas, posteriormente se infiltran de tejidos fibrosos y en ocasiones se pueden calcificar^{8,9}.

En los fetos de la especie humana el órgano más afectado por la TB suele ser el hígado y en segundo término los pulmones.

Existen tres posibles mecanismos de contagio en la Tuberculosis congénita y neonatal (perinatal), que van a condicionar tres formas clínicas de presentación y en el tiempo.

Las dos primeras son formas congénitas y la tercera se adquiere tras el nacimiento^{2,5}.

a) Diseminación hematógena placentaria: de las lesiones maternas los bacilos de Koch pasan a la sangre llegando a la placenta y finalmente a través de la circulación sanguínea al feto. Al recibir éste los bacilos por la vena umbilical, un signo histopatológico común es la afección del hígado y de los ganglios linfáticos hiliares o del mesenterio. De esta manera el foco primario se localiza en o alrededor del hígado¹⁰.

Si los bacilos pasan el hígado y alcanzan la circulación general se produce un foco primario a nivel pulmonar. En éste, el bacilo puede permanecer inactivo hasta después del nacimiento, cuando la tensión de oxígeno y la circulación se incrementan, posibilitando de esta forma, la activación de la enfermedad.

b) Aspiración en el momento del parto: cuando la madre padece una Tuberculosis genital (endometritis tuberculosa) se contamina el líquido amniótico y las secreciones vaginales durante el parto. La aspiración

directa del líquido amniótico infectado en útero o la aspiración de este material en el momento del nacimiento originará infección directa del árbol respiratorio produciendo una enfermedad primaria en los pulmones, tracto gastrointestinal u oído medio entre otros. En este último caso no se encuentra complejo primario hepático⁵.

b) *Tuberculosis neonatal adquirida después del nacimiento*: no es una forma congénita. Es la enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* (MT) que contrae el neonato por entrar en contacto íntimo con el ambiente familiar o nosocomial, en donde se encuentra presente un adulto que cursa una TB activa.

Por lo tanto la infección postnatal puede ocurrir por:

- Inhalación de bacilo de Koch luego del nacimiento.
- La ingesta de gotas de secreciones infectadas.
- Ingestión bacilar a través de leche materna infectada (mastitis tuberculosa).
- Contaminación de mucosas, piel traumatizada o fomites con *Mycobacterium tuberculosis*; en general relacionada con pequeñas lesiones traumáticas ubicadas en la cabeza o la cara, involucradas en el contacto durante el beso.

En niños recién nacidos de madres con tuberculosis pulmonar activa, se han observado múltiples focos caseosos en hígado y pulmón, importante agrandamiento de los ganglios mediastínicos y con presencia en estos de la manifestación caseosa de la enfermedad. Cuando está presente la caseosis, no existen dudas de la adquisición intrauterina de la patología y de su naturaleza congénita⁹.

Si la madre cursa una tuberculosis activa reciente, el diagnóstico de TB congénita en el recién nacido se facilita notablemente.

Contribuyen en el diagnóstico del niño el estado clínico de la madre, los factores de riesgo a los que ha estado expuesta ésta y los estudios histológicos y bacteriológicos de la placenta¹¹.

Los criterios para diferenciar la Tuberculosis congénita de la adquirida en forma postnatal, fueron establecidos por Beitzke en 1935. Dado que estos criterios fueron planteados en la etapa previa a la existencia de la terapia antituberculosa y estaban basados principalmente en hallazgos de autopsia, en 1993, Cantwell, sugiere los siguientes criterios: los niños deben tener probadas lesiones de Tuberculosis y al menos uno de los siguientes criterios:

- Lesión en la primera semana de vida.
- Aislamiento del *Mycobacterium Tuberculosis* (lavado gástrico, LCR, orina, líquido peritoneal, aspirado endotraqueal, exudado ótico, etc.).

- Demostración del complejo primario o granulomas caseosos en el hígado, mediante ecografía abdominal.
- Infección tuberculosa de la placenta y/ o tracto genital materno.
- Hallazgos compatibles con TB extrahepática (ganglios linfáticos, piel, pulmón, etc.).
- De ser posible, la tipificación de la cepa a través de PCR, FRLP, etc. El tipaje de bacteriófagos de BK aislados, puede ayudar para identificar la fuente de infección en el niño¹⁻⁹.
- Exclusión de transmisión postnatal a través del estudio de contactos^{2, 4, 12, 13}.

Si se encuentran focos tuberculosos únicos o múltiples en el pulmón del neonato, este podría haber adquirido la infección por: a) vía placentaria, b) aspiración de líquido amniótico infectado, c) maniobras de resucitación ejercidas por un adulto enfermo en el recién nacido, d) lactancia de madre con mastitis tuberculosa y e) por tener contacto con enfermo tuberculoso activo después del parto.

De lo expuesto surge lo difícil que es diferenciar la tuberculosis congénita de la neonatal por contagio postparto¹⁴⁻¹⁵.

4. Clínica

Habitualmente no se puede identificar la vía de infección a partir de los hallazgos clínicos. La distinción entre TB congénita y postnatal, inmediata al nacimiento, tiene importancia epidemiológica y académica, pero no tiene implicancia práctica ya que el tratamiento y el pronóstico son iguales para ambas formas³.

Los síntomas de la enfermedad congénita pueden comenzar desde el nacimiento hasta los cuatro meses de vida (1-84 días), pero se ha visto una media de presentación entre las dos y cuatro semanas (24 días) de vida extrauterina⁴; en cambio en los pacientes con exposición postnatal se ha informado una media de inicio de síntomas entre 4-8 semanas¹⁶.

Los síntomas y signos más frecuentes de la Tuberculosis congénita son según diversos autores:

- Hepatoesplenomegalia (76%)
- Distress respiratorio (72%)
- Fiebre (48%)
- Linfoadenopatías (38%)
- Distensión abdominal (24%)
- Letargia o irritabilidad (21%)
- Otorrea (17%)
- Lesiones papulares en piel (14%)

Origen hematógeno	Todas menos del 10 %
Hipersensibilidad	
Vómitos	
Apnea	
Cianosis	
Ictericia	
Convulsiones	
Petequias	

Según el mecanismo de contagio la presentación clínica puede variar⁴⁻¹⁶.

Si el contagio se produjo a través de la diseminación hematógena placentaria, los síntomas pueden iniciarse en el momento del parto o en la primera semana de vida, destacándose la hepatomegalia, la esplenomegalia, ictericia, ascitis, red venosa superficial (reticulado marmóreo), signos de forma miliar pulmonar y meningitis; en estos casos, la evolución suele ser fatal⁵.

De producirse el contagio por aspiración en el momento del parto, la clínica aparece más tardíamente, entre la cuarta y sexta semana y se destacan o sólo existen las formas pulmonares (miliar), junto con pérdida de peso, rechazo del alimento, tos, dificultad respiratoria, letargia, etc.

En la forma neonatal adquirida, la clínica se iniciará más tardíamente, durante el período de lactancia⁵.

La presentación clínica de la Tuberculosis congénita en el recién nacido es habitualmente inespecífica y a veces puede simular un cuadro semejante al causado por sepsis bacteriana o infecciones congénitas que se investigan con la nemotecnia de TORCH (infección por citomegalovirus, sífilis, herpes, rubéola, toxoplasmosis) y otros, la infección por VIH inclusive³.

Diferentes autores reportan otras formas de presentación que van desde el shock séptico fulminante, con coagulación intravascular diseminada y falla respiratoria hasta neonatos con ascitis hemorrágica y parálisis del nervio facial⁴.

Dentro de otros hallazgos clínicos menos frecuentes se encuentra la coriorretinitis con el desarrollo de tubérculos coroideos en el 60% de los pacientes con enfermedad miliar, encontrados antes de que aparezca la patología radiográfica; planteando la fundoscopia como herramienta diagnóstica temprana de la TB miliar y meníngea³.

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) por el bacilo ha sido reportado, como meningoencefalitis, aracnoiditis basal o tuberculomas intracraneales.

La enfermedad adquirida durante el período neonatal a partir de un adulto enfermo, puede llegar a sufrir un curso fulminante, semejando a una infección piógena con multiplicación y diseminación de BK, con escasa formación de tuberculomas o mínima respuesta de células gigantes. La caseosis pulmonar extensa puede dar lugar a neumonías tuberculosas confluentes y la evacuación de estos focos a la formación de cavidades (cavernas tuberculosas)⁹.

Algunas veces el cuadro clínico puede ser el de una hiperinsuflación obstructiva causada por linfadenopatías mediastínicas masivas⁹.

La enfermedad puede no presentarse en niños de madres con TB Inactiva, o sea que han cursado la enfermedad antes de quedar embarazadas y que cumplieron con quimioprofilaxis preventiva desde el último trimestre del embarazo¹⁷. (Ver Capítulo de TB y Embarazo)

5. *Diagnóstico*

El criterio clínico sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de tuberculosis^{2, 3}. En el recién nacido se convierte en un desafío debido a la inespecificidad de su signosintomatología.

Se debe tener un alto índice de sospecha de enfermedad, en niños nacidos en medio epidemiológico de alto riesgo de infección². Es importante contar con una historia clínica materna completa, que incluya antecedentes personales de patología respiratoria y factores de riesgo para la enfermedad, evaluando a conciencia el medio familiar.

En el neonato la aparición de nódulo, antes de cumplirse los 10 días desde la inoculación de la BCG, se considera nódulo precoz y es el equivalente a reacción de tuberculina positiva, que manifiesta el contacto del Bacilo de Koch con el niño.

La prueba de tuberculina es universalmente negativa en el *screening* inicial del recién nacido, pero usualmente se positiviza meses más tarde^{2, 8}.

6. *Radiografía de tórax*

La radiografía de tórax es una herramienta importante para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa en el neonato ya que en la mayoría de los casos evidencia patología.

Los patrones radiológicos hallados habitualmente en orden de frecuencia son: patrón miliar, atrapamiento aéreo, consolidación lobar, linfadenopatías hiliares, paratraqueales, compresión de vía aérea de gran calibre, bronconeumonía, derrame pleural¹⁹.

Algunos lactantes muestran una radiografía normal en el período temprano de la enfermedad³, lo cual no necesariamente descarta la presencia de enfermedad, ya que puede desarrollar intensas alteraciones a lo largo de la evolución.

7. Otros estudios por imágenes

La tomografía axial computada (TAC) es útil en el infante ya que permite visualizar adenopatías mediastinales, mejor que la radiografía convencional; definiendo mejor la extensión de las lesiones¹⁹.

La ecografía abdominal nos permite revelar compromiso hepático y de ganglios abdominales y también es posible realizar diagnóstico por biopsia bajo guía ecográfica.

La ecografía, la tomografía y la resonancia nuclear magnética se han utilizado para evaluar compromiso del sistema nervioso central.

8. Bacteriología

El diagnóstico confirmatorio se establece por el hallazgo del MT en el cultivo de cualquier muestra de tejido ó líquido corporal⁹. La recolección de material de múltiples sitios comprometidos es necesaria para confirmar la enfermedad y debe realizarse de forma inmediata al conocimiento de la enfermedad activa materna.

Comparado con infantes mayores, en los lactantes enfermos es más probable encontrar cultivos (70%) y directos positivos. La razón sería que este grupo presenta una enfermedad más diseminada y rápidamente progresiva, con alta carga bacilar³. Ver Capítulo de bacteriología.

9. Tratamiento

El tratamiento de la TB en cualquiera de sus formas debe ser precoz, intensivo, combinado, prolongado y supervisado^{20 - 21}.

Si bien algunos autores mencionan con éxito el tratamiento de la tuberculosis congénita, debemos recordar que la respuesta al mismo es lenta y se han descrito algunas veces la presencia de calcificaciones en pulmón, hígado, bazo y músculos.

El tratamiento debe iniciarse con 4 drogas de primera línea: Isoniacida (H) + Rifampicina (R) + Pirazinamida (Z) + Etambutol (E) según el peso del niño, indicándose un esquema de 2 HRZE + 4 HR (Ver capítulo de Tratamiento).

Si la madre presenta una TB con algún tipo de resistencia bacteriana, el neonato deberá tratarse con el mismo esquema que su madre,

siendo conveniente en estos casos la supervisión continua del especialista.

Por todo lo expuesto, se asume a la TB congénita como una forma grave de la enfermedad²⁰.

En los niños con HIV/SIDA, o bien que presenten formas extrapulmonares o comorbilidades, el tratamiento puede prolongarse hasta un año.

Los obstetras deben estar especialmente atentos a la posibilidad de Tuberculosis activa en sus pacientes. Si la madre está sintomática la sospecha deberá ser precoz, pero se complica si el diagnóstico materno se realiza a partir del neonato³. En un neonato con un cuadro séptico, proveniente de una zona de alta incidencia de Tuberculosis, siempre debe plantearse el diagnóstico de esta enfermedad, ya sea congénita o adquirida en forma postnatal¹³.

Dada la baja sensibilidad de muchos de los exámenes utilizados para el diagnóstico, un resultado negativo no excluye la Tuberculosis y por lo tanto es necesario utilizar todos los recursos diagnósticos disponibles.

La mayor sensibilidad de los cultivos que presenta el neonato favorece la confirmación diagnóstica, pero esta resulta tardía, por esto debe iniciarse el tratamiento de inmediato, ante la sospecha por foco materno y alguna manifestación clínica.

Si bien la tuberculosis congénita es poco frecuente, debido a la presencia del aumento de factores de riesgo para la madre como la infección por el HIV, la resistencia a los tuberculostáticos, el hacinamiento, el aumento de las necesidades básicas insatisfechas, etc; puede ser que de no mejorar las causas mencionadas, en un futuro cercano en nuestro país, nos encontremos con un aumento de esta hasta ahora poco frecuente forma de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. WILLIAM, M. - BARRON MARSHALL, D. y col., LIND HEIMER, *Trastornos Médicos durante el embarazo*, Hardcourt, 3ª ed., 2001, ps. 210-213.
2. CONNELLY SMITH, K., *Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection*, *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 269-274.
3. IVANKOVICH-ESCOTO, G., *Tuberculosis congénita: Presentación de un caso y revisión de la literatura*, *Acta Pediatr Costarric* 2005; 19:1.
4. SALAZAR-HERNÁNDEZ, C. - MARTÍNEZ-PONCE, G. - LUNA-BAUZA, M., *Tuberculosis congénita. Caso clínico*, *Bol Med.Hosp.Infant Mex* 2006; 63: 115-121.
5. ANDRÉS MARTÍN, A. - GÓMEZ DE TERREROS, I. - RODENAS LUQUE, G. - SÁEZ TORRES, C. - CHINCHON LARA, I. - LÓPEZ BARRIO, A. M., *Tuberculosis Congénita. Aportación y comentarios de un caso con estudio necrópsico*, *An Esp Pediatr* 1990; 32: 357-360.
6. ROBBINS - COTRAN, *Patología Estructural y funcional*, Elsevier, 2005, p. 1111.
7. CORTÉS BUELVAS, A. - OSORIO, M. A. - BOLÍVAR, G. y col., *TBC Congénita informe de un caso de autopsia*, *Colombia Med.* 2000; 31 (4): 185-188.

8. LÓPEZ SASTRE, J. - MORO BAYÓN, G. D. - COTO COTALLO y col., *Infecciones Perinatales-Infecciones Congénitas. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría*, Año Pág. 158.
9. FEIGIN - CHERRY, *Tuberculosis Congénita y Neonatal. Tratado de Enfermedades Infecciosas Pediátricas*, Interamericana, 1983. 27: 1194-1195.
10. HAGEMAN, J. - SHULMAN, S. - SCHRIEBER M. - JUCK, S. - YOGEN, R., *Tuberculosis Congénita: Revisión crítica de la sintomatología clínica y de los métodos diagnósticos*. Pediatrics (ed. Española) 1980; 10: 450-454.
11. DAVIS, S. F., FINLEY, S. C. - HARE, W. K., *Congenital Tuberculosis*. J Pediatr. 57: 221-224, 1960.
12. CANTWELL, M. F. - SHEHAB, Z. M. - COSTELLO, A. M. - SANDS, L. - GREEN, W. F. - EWING, E. P. - VALWAY S. E., *Congenital tuberculosis*. N Engl J Med 1994; 330: 1051-1054
13. BEITZKE, H., *Über die angioborene tuberkulose infektion*, Ergeb Ges Tuberk Forsch 1935; 7: 1-10.
14. KENDING, E. L. JR, "Tuberculosis in The very young : report of three cases of infants less than one month age" Am. Rev. Tuberc. 1954 : 70 : 161-165.
15. KENDING, E. L. JR. - RODGERS, W. L., *Tuberculosis in the Neonatal Period*, Am. Rev. Tuberc. Pul. Dis. 1958; 77: 418-422.
16. CHANTA, Ch. - JARIYAPONGPAIBUL, Y. - TRIRATANAPA, K., *Congenital Tuberculosis presenting as a sepsis syndrome*, J Med Assoc Thai 2004; 87: 573-7.
17. SALAZAR-HERNÁNDEZ, C. - MARTÍNEZ-PONCE, G. - LUNA-BAUZA, M., *Tuberculosis congénita. Caso clínico*, Bol Med.Hosp.Infant Mex 2006; 63: 115-121.
18. SKEVAKI, C. L. - KAFETZIS, D. A., *Tuberculosis in Neonates and Infants, Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis and Management Issues*, Pediatr Drugs 2005; 7(4): 219-234.
19. CHEN, A. - SHIH, S. L., *Congenital Tuberculosis in two infants. Case Report*, AJR 2004; 182: 253-256.
20. BRIAN, M. C. - GAITÁN, C. - PELAYA, E. - SAÉNZ, C., *Consenso de Tuberculosis. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria*, Ciudad de Buenos Aires. Año 2009.
21. Red de Tuberculosis del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Programa de TBC. Normas 2005.

VI. TUBERCULOSIS Y EMBARAZO,

por MARÍA CRISTINA BRIAN y ERNESTO FRIDMAN

1. *Introducción*

La tuberculosis y su relación con el embarazo ha sido un tema de controversia a través de los tiempos. La discusión, se ha centrado, clásicamente, en la prosecución o interrupción de la gestación y, en los últimos años, con respecto a las drogas antifímicas y sus efectos sobre el producto de la concepción.

Hipócrates creía que el embarazo predisponía a la enfermedad, y este concepto se mantuvo durante miles de años¹⁻²⁻⁴.

En cambio, durante el siglo pasado, se creía que el embarazo mejoraba el curso clínico de la TB; más tarde la opinión cambia y se llega a pensar que la gestación era tan desfavorable para la evolución de la

enfermedad que hacía aconsejable el aborto terapéutico. En 1953 Hedvall llegó a la conclusión que el embarazo no influye en el curso de la TB y que por lo tanto no se debe interrumpir el mismo.

Si bien la gestación no es más que una situación fisiológica diferente de la mujer, este estado fisiológico, plantea algunas dificultades diagnósticas y terapéuticas.

Es importante recordar que la mortalidad materno infantil por TB activa no tratada oscila entre el 30 al 40%, y que ésta se acrecienta por retraso en la iniciación del tratamiento.

La demora, en general, obedece a que la mayoría de los síntomas son totalmente inespecíficos (astenia, anorexia, pérdida de peso, etc.) y muchas veces son atribuidos a malestares propios del embarazo².

2. Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico de la TB, no se encuentran marcadas diferencias entre las mujeres grávidas y no grávidas. Durante la gestación, se producen una cantidad de cambios importantes en el aparato respiratorio, los mismos son necesarios para poder satisfacer los requerimientos de O₂ de la circulación fetal.

Datos inferidos sugieren que el embarazo avanzado puede empeorar los efectos fisiopatológicos de varias enfermedades agudas y crónicas, entre estas la TB¹⁰.

Si nos remitimos a la historia, Hipócrates y Galeno postulaban el efecto beneficioso de la gravidez, ya que al estar los diafragmas elevados, esta presión hace las veces de neumotórax terapéutico, ayudando a cerrar las lesiones cavitarias¹⁻⁴.

En los albores del siglo XX, se aconsejaba el aborto terapéutico para mujeres con tuberculosis activa⁴

Durante la gestación las mujeres embarazadas con frecuencia tienen "sensación de falta de aire" que no se asocia con el ejercicio y con frecuencia sucede más cuando la mujer está sentada.

La mayor parte de las mujeres grávidas, notan esta disnea en reposo hacia la mitad del embarazo, si bien los mecanismos exactos no están claros, la disnea fue atribuida a una hiperventilación alveolar y una respuesta a la PO₂ muy disminuida, así como a una consecuencia de los cambios anatómicos normales en el tórax.

En cuanto al puerperio, algunos investigadores observaron que la tuberculosis empeoraba, dado esto por el descenso posparto del diafragma, las variantes hormonales, lactancia, nutrición inadecuada y alteración de la inmunidad.

La gestación se asocia a una depresión de la inmunidad celular que permite la retención del feto, pero que puede interferir con la resistencia a agentes infecciosos específicos, incluyendo ciertos virus, patógenos intracelulares, hongos, protozoos y helmintos, pero manteniéndose con normalidad la inmunidad humoral, la síntesis de interferón y las reacciones de hipersensibilidad retardada.

Las mujeres embarazadas producen anticuerpos contra los alloantígenos paternos, indicando de esta manera que la sensibilidad del sistema inmune está intacta, pudiendo ser esta la razón por la que el sistema inmune materno no rechaza al feto.

Durante el embarazo el incremento de los niveles séricos de ciertas hormonas y proteínas gestacionales como estrógenos, progesterona, mineralocorticoides, gonadotropina coriónica humana y alpha feto-proteína, parecen actuar regulando la proliferación de macrófagos y linfocitos, además de su activación y función. De cualquier modo esto no es tan significativo como para causar depresión de la inmunidad mediada por células⁸.

Los hijos de la mujeres embarazadas tuberculosas, tuvieron dos veces una mayor incidencia de partos pretérmino de niños con bajo peso y con menor talla al nacer según la edad gestacional. Así mismo se observó un aumento de la mortalidad perinatal¹⁰.

3. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en

- a) Pesquisa del foco contagiante y control de contactos
- b) Examen Clínico (Anamnesis y exploración física)
- c) Prueba de Mantoux o PPD
- d) Radiografía de tórax
- e) Otros estudios

a) Pesquisa del Foco Contagiante y Control de contactos

Es de vital importancia establecer la fuente de contagio en las pacientes, estén o no grávidas, tipo de contacto que tiene la gestante con el foco, determinar el tratamiento instituido a este último (tipo y esquema) y conocer la sensibilidad de la cepa contagiante. En cuanto al control de contactos debe realizarse en forma minuciosa dejando constancia del número y cercanía de contactos que tiene la paciente con las personas que la rodean, hogar, trabajo, escuela, etc.⁷ (Ver capítulo de contactos).

b) Examen Clínico

Como ya se ha comentado, el diagnóstico de la TB en la embarazada puede demorarse por presentar la mujer grávida síntomas inespecíficos y que se pueden confundir como propios del embarazo tales como anorexia, cansancio y anemia; siendo los síntomas específicos de la TB escasos, como pérdida de peso, sudor nocturno, fiebre, tos y hemóptisis¹⁻³⁻⁴⁻⁶.

La localización de la enfermedad más frecuente es la pulmonar, si bien un 20% de las mujeres embarazadas al momento del diagnóstico se encuentran asintomáticas, y solamente del 5-10 % presentan formas extrapulmonares²⁻⁵⁻⁸.

Debido a la importante corriente migratoria que recibe nuestro país de naciones vecinas, es importante interrogar sobre tiempo de estadía en el país, si la paciente ha realizado tratamiento o quimiopprofilaxis antibacilar en ocasiones anteriores y se debe investigar sobre determinadas comorbilidades como desnutrición, diabetes, enfermedades inmunosupresoras o tratamiento con inmunosupresores, adicciones permitidas (Alcohol-Tabaco) o no permitidas socialmente (Marihuana-Cocaína-Paco- etc.)²⁻³⁻⁸⁻⁹.

En cuanto a la exploración física es primordial controlar la curva de peso y por ecografía desarrollo del feto, ambos nos advertirán del progreso normal o patológico de la gestación⁹.

Si la localización de la enfermedad es pulmonar y bronquial, se podrán auscultar roncus, sibilancias, rales, respiración bronquial o cavernosa, soplo tubario, evidenciando estas últimas, formas de enfermedad avanzada o cavitaria pulmonar.

También puede hallarse síndrome de derrame pleural, neumónicos, etcétera.

El hallazgo de adenopatías en cuello o en otras localizaciones, pueden indicar una forma miliar o extrapulmonar¹.

Deberán examinarse las articulaciones en busca de sinovitis, inflamación articular aguda, que puedan sugerir una TB.

El examen de genitales debe realizarse a la embarazada y a su pareja, con el fin de determinar prostatitis, epididimitis, y enfermedad genital en la mujer (afectación de las Trompas de Falopio, útero, cuello, endometrio, aunque son raras)¹.

Tanto la endometritis como la mastitis tuberculosa son particularmente importantes, dada la posibilidad de transmisión al feto o al recién nacido.

Desde el punto de vista clínico las embarazadas con TB se pueden clasificar en las siguientes categorías según presenten:

1. Conversión de la prueba tuberculínica de negativa a positiva
2. Clínica asintomática con hallazgos radiológicos de estar cursando la enfermedad

3. Sintomatología con presencia de hemóptisis
4. Síntomas de enfermedad crónica y progresiva
5. Dolor torácico en forma aguda o insidiosa ¹¹.

c) Prueba de Mantoux

Pese a la depresión de la inmunidad celular que ocurre en el embarazo, las pruebas tuberculínicas siguen siendo válidas. Por lo tanto la prueba cutánea es considerada válida y segura para su aplicación durante el embarazo.

Si se realiza una prueba tuberculínica al inicio del embarazo y se le repite en el postparto, de tal forma que cada paciente sirva como su propio control, se demuestra que el embarazo no influye en la prueba tuberculínica. La prevalencia de anergia no parece aumentar ni siquiera en las embarazadas con HIV (+) ^{7 - 10 - 11}.

La PPD 2 UT no forma parte de los estudios de rutina de la mujer embarazada.

Si bien no existen riesgos en la aplicación del PPD 2UT, para la madre ni para el feto, solamente debe aplicarse la prueba tuberculínica en embarazadas en las siguientes situaciones especiales:

- 1) Signo-sintomatología sugerentes de estar padeciendo la enfermedad.
- 2) Contactos con personas con tuberculosis activa pulmonar o laríngea.
- 3) Embarazadas con radiografías de tórax compatibles con TB curadas (secuelas).
- 4) Inmigrantes de países en donde existe alta incidencia y prevalencia de la enfermedad.
- 5) Infección con HIV u otras enfermedades inmunosupresoras o bien con tratamiento con inmunosupresores.
- 6) Cuando existen otros factores de riesgo como Diabetes, Cánceres en general, leucemias, linfomas, insuficiencia renal crónica, anemias crónicas, Gastrectomizadas, síndrome de mala absorción, desnutrición, etc.
- 7) Consumidoras de drogas aceptadas o no socialmente.
- 8) Mujeres grávidas que hayan permanecido o permanezcan en Instituciones Cerradas de atención durante largo plazo (Institutos correccionales, de salud mental, etc.).

La prueba tuberculínica debe leerse dentro de las 48 a 72 hs, no existiendo diferencias en la lectura entre las mujeres grávidas y no grávidas.

Es importante recordar que en un 10 al 20 % de los casos, la Prueba tuberculínica puede ser Negativa, por lo tanto "siempre se debe

evaluar el antecedente epidemiológico, clínico, radiológico y bacteriológico de la paciente y su entorno”⁷.

(Ver Capítulo de PPD)

d) Estudio Radiológico

La radiografía de tórax, es uno de los pilares fundamentales en el diagnóstico de tuberculosis. En el caso de las mujeres embarazadas los estudios de imágenes deben realizarse con la protección abdominal adecuada. Por lo tanto, si hay indicación clínica para hacer el estudio, no se debe considerar que esté contraindicado a causa del embarazo. La exposición a la radiación por una radiografía de tórax asciende a unos 50 mrad en el tórax y 2,5 a 5 mrad en las gónadas. En un análisis detallado de la exposición prenatal a la radiación y a la aparición ulterior de malformaciones o cáncer, se estimó que el riesgo global es de 0 a 1 caso por 1.000 pacientes irradiadas con 1 rad en útero, durante los 4 primeros meses del embarazo. Como la exposición para una Radiografía de tórax es mucho menor que la dosis de 1 rad utilizada para calcular ese riesgo, estas radiografías no entrañarían ningún riesgo mensurable para el embarazo. Sin embargo, cuando está indicada, la radiografía se debe hacer con blindaje abdominal y, con preferencia, después del primer trimestre, para evitar hasta esta exposición mínima de los tejidos fetales, que están en rápida proliferación y diferenciación, siendo la exposición fetal a la radiación menor a 0.3 mrad^{5 - 12}.

La radiografía de tórax, en la mujer embarazada, sólo es necesaria en:

1. Embarazadas que han hecho una conversión reciente de la prueba tuberculínica, porque el riesgo de desarrollar una enfermedad activa es particularmente elevado durante los dos primeros años siguientes a la virada tuberculínica.
2. Grávida con prueba tuberculínica positiva, de las que se desconocen cuando hicieron la conversión, dado que la misma pudo ser reciente.
3. Mujer gestante en la que los signos y síntomas que presenta clínicamente sugieren tuberculosis, independientemente del resultado de la prueba cutánea.

Tanto en las embarazadas como en las mujeres no grávidas las manifestaciones radiológicas de la TB pueden ser varias oscilando entre las formas primarias (sobre todo en las pacientes inmunocomprometidas) como en las formas radiológicas de las TB extraprimarias (derrames pleurales, neumonías, cavidades, etc.), siendo la radiología la variable más importante en el pretest clínico de esta enfermedad. Por lo tanto, debe ser evaluada por personal con experiencia en la materia, reconociendo tanto las presentaciones clásicas como las atípicas y las formas infantiles⁷.

4. Estudios Bacteriológicos

Toda paciente embarazada, que presente sintomatología respiratoria, tos y expectoración al menos durante dos semanas, debe realizar dos muestras de esputo en días sucesivos, aunque algunas normativas internacionales sugieren tres, para determinar la presencia o no del Bacilo de Koch.

No hay diferencia sustancial en los estudios bacteriológicos de las mujeres grávidas y las que no lo están⁷. (Ver capítulo de Bacteriología)

5. Tratamiento

La enfermedad tuberculosa activa siempre requiere diagnóstico y tratamiento precoz; la TB no tratada supone un riesgo mucho mayor para la gestante y el feto que el tratamiento antituberculoso. Puesto que se dispone de un tratamiento seguro y efectivo, la TB activa NO tiene indicación de aborto.

Casi todos los fracasos terapéuticos se deben a la inobservancia del tratamiento indicado y no a la falta de eficacia del mismo.

La mujer embarazada con TB debe recibir el mismo tratamiento que la mujer no grávida, que se fundamenta en:

1. Lograr una rápida conversión bacteriológica del esputo para cortar la cadena de transmisión, por destrucción de los bacilos de multiplicación activa en las cavernas.
2. Evitar la selección de mutantes resistentes asociando fármacos bactericidas.
3. Esterilizar todas las lesiones para evitar recaídas. La persistencia de bacilos de multiplicación lenta debe evitarse con la prolongación del tratamiento en el tiempo.

Para lograr estos objetivos el tratamiento debe ser: *precoz, intensivo, combinado, prolongado y supervisado*⁷.

*Categoría de los riesgos de los antituberculostáticos
en la mujer embarazada*

Categoría FDA	Factor de Riesgo
A	Estudios Controlados sin evidencia de riesgo
B	No hay evidencia de riesgo en humanos
C	El riesgo no puede ser excluido
D	Evidencia positiva de Riesgo
X	Contraindicado en el embarazo

El régimen de tratamiento puede ser diario (autoadministrado), intermitente o mixto; la indicación depende del médico tratante y de las características psico-sociales de la paciente. El esquema de tratamiento puede durar de 6 y 8 meses para las formas pulmonares y de un año para las extrapulmonares. Los esquemas originales pueden lograr una curación aproximada del 100% de lo de los enfermos tuberculosos, con una recaída del 1% al 2%.

Existe una considerable experiencia sobre el uso de las drogas antituberculosas de primera línea y los convencionales esquemas de tratamiento durante el embarazo.

La Isoniacida (H) atraviesa la placenta, pero no parece ser teratogénica, ni siquiera en las primeras etapas de la gestación¹⁰.

La Rifampicina (R) también atraviesa la placenta y no se han descrito efectos adversos en el feto¹⁰.

El Etambutol (E) también es seguro durante el embarazo, pero sus efectos teratogénicos en animales son conocidos¹⁰.

El ácido Paraaminosalicílico (PAS) no suele usarse como droga inicial en el tratamiento de la TB en la mujer grávida, pero resulta ser una droga segura durante el embarazo.

Los efectos de la Pirazinamida (Z) y la Cicloserina (Cs) son poco conocidos, por lo que algunos autores no recomiendan su uso durante el embarazo, aunque la Z se emplea en los tratamientos originales y la Cs. como la Terizidona (Te) en los casos en que presenta resistencia el MT a las drogas de primera línea¹⁰.

La Estreptomina, Kanamicina y Capreomicina son aminoglucósidos y provocan teratogenicidad en el feto causando ototoxicidad, sordera y nefrotoxicidad.

La Etionamida (Et) y la Proteonamida (Pt) están contraindicadas por tener efecto teratogénico en los animales¹⁰.

Aunque en general las drogas antituberculosas son seguras para ser indicadas durante embarazo, debe aconsejarse a la mujer fértil que evite la concepción hasta haber completado el tratamiento. La administración de Rifampicina reduce la eficacia de los anticonceptivos orales, por lo tanto conviene en el caso de que la paciente reciba ambas medicaciones, prescribir un método de barrera¹⁰.

Se debe tener presente que si bien los fármacos antifímicos están presentes en pequeñas concentraciones en la leche materna, estos niveles son bien tolerados por los lactantes por lo tanto no se debe suspender la lactancia por este motivo.

La estrategia TDO o TAES (Tratamiento Abreviado Estrictamente Supervisado), es la recomendada y promovida oficialmente por la OMS desde 1995⁷.

Droga	Categoría FDA*
Isoniacida	C
Rifampicina	C
Pirazinamida	C
Etambutol	B
Estreptomycin	X
Kanamicina	X
Capreomicina	X
Cicloserina	C
Terizidona	C
Etionamida	X
Proteonamida	X
Ac. Paraaminosalicílico	B
Quinolonas	X

6. Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis es una medida preventiva que se indica a toda persona que sea contacto de alto o mediano riesgo de un foco bacilífero. Las embarazadas también se encuentran incluidas en esta norma.

La indicación de quimioprofilaxis no debe omitirse a causa del embarazo, si bien hasta hace unos años era un tema de controversia, hoy no lo es. Conviene recordar que la gestante tuberculosa puede ser asintomática o bien que los síntomas propios del embarazo puedan llevar a confusión, como ya se ha explicitado anteriormente, o que pueda presentar una enfermedad no cavitaria con baciloscopías negativas del esputo, todo lo cual hace que la detección sistemática de la enfermedad sea especialmente importante.

Las pacientes embarazadas con TB pulmonar “inactiva”, como aquellas que han cursado anteriormente la enfermedad, deben recibir QP en los últimos meses de la gestación y durante 4 a 6 meses posteriores al parto, según indicación médica ¹¹.

Si el hijo de una madre tuberculosa no recibe quimioprofilaxis, el riesgo de enfermedad activa llegará incluso al 50%.

La prevención se realiza con Isoniacida con una dosis diaria a razón de 5 mg/kg/día sin sobrepasar los 300 mg diarios.

Ante casos de resistencia a isoniacida ó antecedentes de reacciones graves a este fármaco, puede reemplazarse por rifampicina diario, a 10 mg/kg/día durante 4 meses.

La tuberculosis neonatal exige un alto índice de sospecha. Si la madre recibió un tratamiento eficaz y los cultivos de esputo se han negativizado, el riesgo de enfermar al neonato será menor y no será necesario separarlo de su madre siempre que esta última haya seguido un tratamiento eficaz durante al menos 2 semanas⁷.

(Ver capítulo de quimioprofilaxis)

7. Lactancia y tuberculosis

Cuando se diagnostica TB en una embarazada, se indica el esquema estándar de tratamiento que incluye las drogas de primera línea, salvo la estreptomycin (S) que es teratogénica. Al recibir la paciente Isoniacida (H), se debe agregar al tratamiento piridoxina a 25mg/día.

Las drogas antifímicas se presentan en pequeñas concentraciones en la leche materna, en niveles que no afectan al lactante, pudiendo recibir este en forma simultánea quimioprofilaxis o tratamiento según el caso.

Los medicamentos que están presentes en la leche materna no constituyen un tratamiento eficaz para un bebé enfermo de tuberculosis o con la infección de tuberculosis latente, por lo tanto en estos casos se deberá indicar tratamiento o quimioprofilaxis según requiera el paciente.

El tratamiento antibacilar en la madre no es indicación para suspender la lactancia, salvo que la paciente presente mastitis tuberculosa o una forma diseminada grave de la enfermedad.

En las pacientes con tuberculosis activa sin afectación de la mama, se les indica la extracción de leche o la lactancia con barbijo micro-particulado o doble en presencia del niño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lancet infect Dis. 2004 Mar; 4 (3): 155-165.
2. NAHABEDIAN, S. - GAITAN, C. - ORTIZ, C., *Tuberculosis*, BERTORELLO, A. y col. *Manual de Embarazo y enfermedades Respiratorias*, Ciudad de Buenos Aires. Estudio Sigma SRL. 2007. 6: 29 – 40.
3. PILLAY, T. - KHAN, M. et al, *Perinatal Tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited-setting*, Lancet Infect Dis. 2004 Mar, 4(3): 155-165.
4. MILLER, K. - SCOTT, M. D. et al, *Tuberculosis in pregnancy: interactions, diagnosis, and management*. *Clinical Obstetrics and Gynecologic*, March 1996, vol 39(1) pp 120-142.
5. JANE CARTER, E. - MATES, Susana, *Tuberculosis during pregnancy*, The Rhode Island experience. 1987 to 1991. *Chest* 1994; 106 . 5: 1466-1470.
6. ORMEROD, P., *Tuberculosis in Pregnancy and puerperium*, *Thorax* 2001. 56: 494-499
7. BRIAN, M. C. - GAITÁN, C. - PELAYA, E. - SAENZ, C. B. y col., *Consenso de Tuberculosis*, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. 2009.

8. LLEWELYN, M. - CROPLEY, Ian et al., *Tuberculosis diagnosed during pregnancy. A prospective study from London*. Thorax 2000; 55: 129-132.
9. SIMPKINS, S. - HENCH, C. et al., *Management of Obstetric Patient with Tuberculosis*, Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing. May 1996. Volume 25(4), pp 305-312.
10. WILLIAM, M. - BARRON MARSHALL, D. - LIND HEIMER, *Trastornos médicos durante el Embarazo*, Hardcourt, 3ª ed., 2001, 210-213.
11. BOTERO URIBE, J. - JUBÍZ HAZBEÍN, A. - HENAO, G., *Obstetricia y Ginecología. Complicaciones Médicas-Quirúrgicas de la Gestación*, 2004.
12. BURROW FERRIS, A., *Complicaciones Médicas durante el Embarazo*, Panamericana, 1984, 459-460.

VII. TUBERCULOSIS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO HIV/SIDA,

por ROBERTO HIRSCH* y HÉCTOR RALLI**

1. Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad endémica en la mayoría de los países en desarrollo, que se creía controlada. En las últimas décadas, ha reaparecido producto de diversos factores, siendo la infección por HIV uno de los más importantes, sumado a la pobreza, la limitada atención de la salud, el hacinamiento y las constantes migraciones¹.

Los infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), tienen 5 a 7 veces mayor posibilidad de adquirir la TB que la población general, donde la frecuencia es de 3 a 5% versus 17 a 37% cuando coexisten ambas infecciones. La tuberculosis puede aparecer en cualquier etapa de la infección HIV y no constituye tampoco una enfermedad indicadora de SIDA².

En la Argentina, hay poco más de 10,2 millones de chicos de hasta 14 años. De ellos, el 26,2 por ciento se encontraba en condición de pobreza en 2006, mientras que un 14,3 por ciento provenía de hogares sin los recursos para satisfacer sus necesidades básicas. En tanto, el 52 por ciento de la población carece de cobertura de salud, casi 13 niños por cada mil fallecen durante el embarazo, parto o puerperio. Los chicos tampoco están exentos de situaciones de violencia, de trabajar y de ser víctimas de la trata con fines de explotación. Ese año, la inversión de los gobiernos provinciales en infancia alcanzó en promedio los cien pesos mensuales por niño.

* Jefe División Pediatría Infecciosa, Hospital Muñiz. Profesor Titular UBA.

** Jefe Unidad Pediatría, Hospital Muñiz. Docente UBA.

De acuerdo con el último censo del Indec de 2001, la población de niños y jóvenes está compuesta por casi 3,4 millones de niños de hasta 4 años; 3,5 millones de entre 5 y 9 años; 3,4 millones de chicos de entre 10 y 14 años; y 3,2 millones de adolescentes de entre 15 y 19 años.

En materia de pobreza, los índices más actuales del Indec, pertenecientes al segundo semestre de 2006, indican que el 26,2 por ciento de los chicos de hasta 14 años vive en situación de pobreza, y el 14,3 por ciento en condición de indigencia.

Si bien no existen datos precisos a nivel país sobre el trabajo infantil, la Encuesta de Actividades de Niños, Niñas y Adolescentes (EANNA) realizada por la cartera laboral y la Organización Internacional del Trabajo (OIT), basada en datos de seis provincias, señala que unos 456 mil chicos de entre 5 y 17 años se desempeñan en alguna actividad laboral. De ellas, las tareas en negocios, talleres o fincas son las más frecuentes (27 por ciento), seguidas por la recolección de papeles y cartones (13,8 por ciento). Entre los chicos de 5 y 13 años que trabajan, el 35 por ciento asiste a la escuela, aunque repite el grado.

El Barómetro de la Deuda Social de la Infancia, elaborado por la Universidad Católica Argentina (UCA), señala que el 53 por ciento de los niños y adolescentes (de hasta 17 años) de los grandes conglomerados urbanos del país padecía en 2007 algún grado de déficit habitacional. Y de ellos, los niños de hasta 5 años son los más perjudicados ya que el 59,4 por ciento sufría problemas de vivienda.

A su vez, el 44 por ciento de ellos reside en hogares que tuvieron que restringir su consumo de alimentos en el último año, y un 9 por ciento proviene de familias que experimentaron episodios de hambre.

Cifras similares se observan en materia de vestimenta, según el estudio de la UCA: El 46,4 por ciento de los niños y adolescentes relevados se hospedan en casas que dejaron de comprar ropas en el último año por problemas económicos³.

Casi un tercio de la población de la ciudad de Buenos Aires está formada por niños y adolescentes menores de 20 años. La situación de calle, la falta de una vivienda digna, el cartoneo, las condiciones de hacinamiento y las dificultades de acceso a la salud son sus principales problemáticas, aunque se tornan relativas comparadas con la magnitud que adquieren en el interior del país, especialmente en las regiones NEA y NOA.

Con poco más de 200 kilómetros cuadrados, la ciudad de Buenos Aires es la jurisdicción argentina más poblada en relación a su capacidad territorial. Según proyecciones oficiales, actualmente viven tres millones de personas, cuando en la provincia de Buenos Aires –la más grande del país– residen unas 14 millones a lo largo de sus 307 mil kilómetros cuadrados. Esta condición de sobrepoblación sumado a los altos índices de

hacinamiento y emergencia habitacional sacuden a la Capital Federal, teniendo a los niños más pequeños como los más perjudicados⁴.

La incidencia de TB en menores de 5 años en la Argentina fue de 24.3/100.000 habitantes en el año 2000, y la tasa global de 31.8/100.000. Un 17% de los casos fueron menores de 15 años, lo que indica una activa transmisión de la infección, que se diagnostica generalmente ya con enfermedad avanzada, por la historia de foco, la reacción tuberculínica, los signos y síntomas clínico radiológicos y los estudios bacteriológicos.

Los niños infectados por HIV tienen mayor probabilidad de adquirir TB que la población pediátrica general con características clínicas particulares:

- 1) pueden padecer una infección tuberculosa primaria en un terreno inmuno-deficiente.
- 2) puede corresponder a la consecuencia de la reactivación de una infección tuberculosa previa.
- 3) podrían presentarse características clínicas atípicas, con predominio de formas extra-pulmonares.

En estos niños existe un bajo nivel de cumplimiento del tratamiento lo que favorece la aparición de resistencias adquiridas a las drogas antituberculosas.

2. Diagnóstico

El diagnóstico de tuberculosis en estos pacientes se basa habitualmente en una fuerte presunción que surge de una suma de elementos: ser hijo de padres conviviendo con HIV/SIDA, antecedentes de contacto con foco tuberculoso, por enfermedad en el núcleo familiar y radiografía de tórax anormal. Pero la única forma de confirmar la enfermedad es el hallazgo del bacilo de Koch en las secreciones, en los tejidos o en el contenido gástrico o en hemocultivos.

3. Diagnóstico clínico

Se realiza la más de las veces en el seguimiento de los Niños afectados por el HIV/SIDA en el curso de la Internación Abreviada Programada (IAP).

Este sistema implementa en cada paciente, en forma trimestral, una internación de 1 a 3 días de duración, ya sea permanente o en forma de "hospital de día", en la cual se abordan inter y multidisciplinariamente diversos aspectos del seguimiento de los niños: evaluación clínica, evaluación e intervención en adherencia al tratamiento antirretroviral, así como control y ajuste de sus dosis, evaluación de reacciones adversas a

medicamentos, estudio de aspectos nutricionales, psicológicos, psicopedagógicos y de estructura familiar. A su vez se realizan estudios de laboratorio –entre ellos lavados gástricos en los más pequeños y esputo en los mayores capaces de expectorar– e interconsultas con diversos especialistas⁵.

a) Antecedentes de contacto

El hallazgo del foco de contagio es de gran importancia para el diagnóstico en pacientes HIV/SIDA. Cuanto más pequeño es el niño, mayor es la posibilidad de encontrar la fuente contagiante en la familia. Los padres conviviendo con el HIV tienen alta probabilidad de enfermar de tuberculosis y contagiar a sus hijos, más aun si son HIV positivos.

b) Antecedentes personales

Vacunación BCG previa: si bien no está indicada en los hijos de madres conviviendo con el HIV, hay que tener presente que muchos niños nacen de partos sin controles previos de esos embarazos y reciben la vacuna. Está demostrado que esta vacuna no previene la tuberculosis y, en estos niños, es muy difícil que evolucione el nódulo como en los inmuno-competentes. Los bebés portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del SIDA, corren el riesgo de contraer una forma mortal de tuberculosis si se les inoculara la vacuna BCG, preparada a partir del bacilo Calmette-Guérin.

Según la organización sanitaria, la vacuna BCG es administrada al 75% de los recién nacidos en el mundo, pero un estudio realizado en Sudáfrica demuestra que “podría ser más peligrosa que benéfica para los bebés contaminados por el VIH”.

Esa vacuna es administrada de manera casi universal en África subsahariana, donde se concentra la carga mundial de infecciones pediátricas del VIH.

Según los datos del Programa de Naciones Unidas contra el SIDA, entre 390.000 y 420.000 niños menores de 15 años contraen cada año la infección.

Por esa razón, los científicos autores del estudio recomiendan retrasar la vacunación hasta que se conozca el estado serológico del bebé afectado.

“Es urgente evaluar el riesgo con respecto a las ventajas de la vacuna en los lugares con importante carga de infección por el VIH y la tuberculosis”, explica el profesor Simon Schaaf, del Centro Antituberculosis Desmond Tutu de la Universidad Stellenbosch (Sudáfrica).

En cambio, el estudio recalca que “la vacuna BCG es eficaz para prevenir la diseminación de la tuberculosis en niños pequeños sin la infección del VIH”⁶.

Pruebas tuberculínicas positivas: es frecuente que estos pacientes no presenten reactividad tuberculínica, por lo que es necesario en estos niños, un alto índice de sospecha para diagnosticar correctamente su tuberculosis.

Enfermedades previas: es muy frecuente la asociación desnutrición (de causa exógena o endógena) y HIV/SIDA, lo que favorece la infección por el bacilo tuberculoso.

c) Manifestaciones clínicas

Los niños HIV/SIDA enfermos con tuberculosis pulmonar pueden presentarse asintomáticos, con pocos síntomas o con manifestaciones de enfermedad grave; pero su signo-sintomatología, en general, es proleiforme e inespecífica.

Radiología: aporta imágenes que fácilmente se confunden con secuelas y/o patologías que acompañan a la inmunopatía de base.

Prueba tuberculínica:

Sólo evidencia el contacto previo del niño con el bacilo de Koch. En los pacientes HIV/SIDA el tamaño de la pápula para considerar a un paciente infectado es igual o mayor a 5 mm. Como en los casos de pacientes inmunocompetentes se pueden observar falsos positivos y falsos negativos.

4. Diagnóstico bacteriológico

a) Obtención de muestras

Las muestras pueden ser: a) esputo, b) contenido gástrico, c) hemocultivo, d) de otros lugares como líquido cefalorraquídeo, punciones de ganglios o del drenaje de supuraciones.

* **Esputo:** está limitado a los pacientes HIV/SIDA mayores de 10 años. Puede también valerse de la técnica del “esputo inducido”, que consiste en realizar una nebulización con solución salina, previa a la obtención de la muestra.

* **Contenido gástrico:** de utilidad en niños pequeños por la falta de expectoración. La misma debe realizarse a la mañana, en ayunas y con sonda nasogástrica, aspirando de 5 a 10 ml. del contenido gástrico.

b) Examen directo:

Baciloscopia: Es un método de detección rápida; requiere 15 minutos para su lectura pero menos sensibilidad que el cultivo. Adquiere gran importancia epidemiológica ya que detecta a los pacientes HIV bacilíferos, fuente de transmisión de la enfermedad.

c) Cultivo:

Es el método de elección para el diagnóstico e identificación del bacilo, ya que es la técnica de mayor sensibilidad en la detección del *M. tuberculosis*.

5. Formas clínicas

a) Infección tuberculosa (o primoinfección)

En los niños HIV/SIDA no suelen presentar manifestaciones clínicas, radiológicas ni bacteriológicas de la enfermedad y su diagnóstico precoz depende del seguimiento. Las pruebas tuberculínicas suelen ser negativas. En esta etapa el estudio del foco es de capital importancia para el diagnóstico.

b) Forma moderada (común)

Los pacientes HIV/SIDA pediátricos pueden presentar manifestaciones respiratorias inespecíficas, las pruebas tuberculínicas suelen ser negativas, pero las manifestaciones radiológicas están presentes.

c) Forma grave

Todos los pacientes inmunocomprometidos son sintomáticos, la radiología es patológica y la prueba tuberculínica sigue siendo negativa por la inmunodeficiencia; pertenecen a éste grupo la tuberculosis miliar, la broncogena y cavitaria y las formas complicadas con atelectasia y perforación gangliobronquial. También se consideran formas graves, la tuberculosis extrapulmonar y la meningoencefálica ⁷.

6. Tratamiento

El éxito del tratamiento de la tuberculosis en los pacientes pediátricos HIV/SIDA depende del diagnóstico precoz, la elección adecuada del esquema terapéutico, la correcta dosificación de las drogas y de su efectivo cumplimiento, así como de la combinación con un correcto y adecuado esquema ARV ⁸.

Los principales medicamentos utilizados en los pacientes inmunocomprometidos no resistentes son: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), esptreptomina (S) y etambutol (E). Existen otras drogas, denominadas de segunda línea y que se indican en caso de intolerancia a algunas de las de primera línea o resistencia comprobada a alguna

de ellas y son: etionamida, protionamida, terizidona, rifabutina, rifampentina, morfozinamida, capreomicina, cicloserina, kanamicina, viomicina, quinolonas y PAS.

El esquema de tratamiento en estos pacientes debe incluir cuatro drogas iniciales durante los dos primeros meses, prosiguiendo con dos de ellas hasta cumplir el año de medicación.

Al iniciar un tratamiento, en los niños HIV/SIDA, se deben considerar no sólo los efectos adversos de cada uno de ellos, la sumatoria de toxicidades con la terapéutica ARV y la interrelación entre algunos tuberculostáticos, como la rifampicina con los antirretrovirales no nucleósidos e inhibidores de la proteasa que, al inducir o inhibir las enzimas pertenecientes a la familia del citocromo P-450, afectan los niveles sanguíneos tanto de los antirretrovirales, como los de las drogas anti-tuberculosas⁹.

7. Prevención

La prevención de la infección por el bacilo de Koch, en los pacientes pediátricos HIV/SIDA, cuenta con tres estrategias:

a) Búsqueda activa de casos en el núcleo familiar del niño e inicio inmediato del tratamiento, con la finalidad de reducir la fuente de infección.

b) Quimioprofilaxis: indicada en los contactos con una fuente infecciosa cercana y, en todo niño afectado por el HIV/SIDA que presente inmunodepresión grave. En ambas situaciones se indican dos tuberculostáticos durante un año¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. DE COCK, K. - BINKIN, N. - ZUBER, P. - TAPPERO, J. - CASTRO, K., *Research issues involving HIV-associated tuberculosis in resource-poor countries*, JAMA 1996; 276: 1502-7.
2. VILLARROEL BARRERA, Julia, *Tuberculosis y SIDA en el niño* 2165 disponible en <http://www.neumologia-pediatria.cl> ISSN 0718-3321 NEUMOLOGIA PEDIATRICA.
3. COSTANTINO, Rosalía, *Los chicos de Argentina*, 18 de Junio de 2009, REPORTAJES cortesía Red Isolidaria (Argentina) Los contenidos de esta página son provistos por la revista Tercer Sector.
4. COSTANTINO, Rosalía, *Los chicos de la ciudad*, Risolidaria Argentina – Noticias del Sector Social Nº 271 06-07-2009 Informe especial (Rosalía Costantino).
5. RALLI, H. - HIRSCH, R. y Col., *Internación Abreviada Programada en Niños HIV/SIDA*, 5º CONGRESO ARGENTINO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA Jornadas de Enfermería en Infectología 27 - 30 /04/ 2005 –Mendoza, Argentina.
6. ONU, *La vacuna BCG puede ser perjudicial para los bebés con VIH*, 1 de julio de 2009 Fuente: Centro de Noticias ONU.
7. PAGANINI, H., *Tuberculosis en pediatría. Avances en el diagnóstico y tratamiento*, Medicina Infantil 1996; 8: 195-200.
8. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Red Book. *Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 26º Ed., Panamericana, Madrid, 2005.

9. CDC. *Updated guidelines for the use of rifampicin for the treatment and prevention of Tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or non nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, MMWR Morb. Mortal Wky Rep 2000; 49 (9); 185-188.
10. ASOCIACIÓN HIV Y TUBERCULOSIS, *Guía Técnica basada en la guía técnica OPS/OMS*, Bol. Of. Panamericana. 1993; 115: 4-10.

VIII. CONTROL DE FOCO EN PEDIATRÍA,

por ELBA PELAYA*

Control de foco, es el estudio de las personas que se hallan en contacto con el enfermo de tuberculosis, para evaluar en que condiciones de salud o enfermedad se encuentran.

Aproximadamente el 30% de los contactos cercanos o convivientes de bacilíferos, tienen infección TB o TB latente (TBL) cuando el caso presenta baciloscopía y cultivo positivos (B+, C+) y un 17% si solo tiene C+ y entre 3-5% han progresado a enfermedad TB en el momento que se realiza el estudio. Sin tratamiento aproximadamente el 5% de los contactos adultos inmunocompetentes, con (TBL)¹⁻²⁻³ desarrollan enfermedad TB dentro de los 2 años posteriores a la exposición.

En los niños estos porcentajes son mayores. En la tabla I se observa la probabilidad infección en población infantil según se registre o no el antecedente de contacto con un enfermo de TB⁴. En la tabla II se observa el riesgo de enfermar según la edad, siendo mayor que en la población general, sobre todo en los menores de 5 años⁵.

La prevalencia de TB entre los contactos cercanos es aproximadamente 1.000/100.000 habitantes (>100 veces que en la población general)¹.

1. *Transmisión*

Las prioridades de posibilidad de transmisión deben decidirse según las características del caso índice, de los contactos y el ambiente de exposición.

a) *Del caso índice*: dependerán de la forma clínica y presencia e intensidad de la tos, su bacteriología y los hallazgos radiográficos en el tórax.

Los pacientes con TB pulmonar, baciloscopía positiva (B+) y presencia de cavidades en la radiología de tórax (RxTx) y/o laringitis son

* Médica pediatra tisioneumonóloga Hospital Elizalde.

más contagiosos y representan una alta prioridad en el estudio de sus contactos.

Los pacientes con baciloscopía negativa (B-) y C+ tienen una capacidad infectante no despreciable, pero menor y categorizada como media e incluye B+ de muestras obtenidas por lavado bronquio-alveolar (BAL), y esputo inducido.

Los que tienen B- y C- la infectividad es baja; en las formas extrapulmonares, con esputo negativo es despreciable⁶.

El uso de Amplificación de ácidos nucleicos cuando sea posible, tiene alta utilidad para diferenciar rápidamente entre *Mycobacterium tuberculosis* de otros bacilos ácido alcohol resistentes y evita la realización de estudio de contactos innecesarios, en especial en medios comunitarios, hospitales etc. si se disponen de los recursos necesarios.

Cuando se realiza el diagnóstico del caso índice inicial, al determinar la presencia de signo-sintomatología, las características RxTx y el resultado bacteriológico nos permite calcular el período de contagio, orientándonos hasta donde o hacia quienes extenderemos la búsqueda:

a) Tos, B+ y cavidades en la RxTx; b) B+ y cavidades en RxTx o c) sólo presencia de tos: la búsqueda debe hacerse en los contactos, los 3 meses anteriores al diagnóstico del caso índice.

d) Si tiene B-, sin cavidades en la Rx de tórax y no presenta tos, la búsqueda debe hacerse el 1 mes anterior al diagnóstico⁶⁻⁷.

En el estudio realizado por M. Reichler et.al⁸, sobre 2085 contactos, los expuestos a pacientes tuberculosos con B+ y cavidad en la RxTx presentaban una probabilidad mayor de presentar TBL o enfermedad TB 62%, disminuía a 33% en los contactos de pacientes sólo con B+, a 44% para cavidad solo y un 37% sin ninguna de estas características.

Los que tienen B- suelen ser menos infecciosos y sus contactos pueden ser estudiados; la decisión esta determinada por las características de riesgo de los contactos: edad, enfermedades asociadas y estado inmunitario, pues se ha registrado un 17% de transmisión³⁻⁹.

Cuando el caso índice tiene TB extrapulmonar, se debe descartar si concurrentemente padece TB pulmonar, pleural o laríngea; en niños con TB, en especial los menores de 5 años, independientemente de la forma clínica, se debe realizar el estudio de contactos, para identificar el verdadero caso índice³.

II) Del ambiente de exposición: dependerán de la frecuencia y duración de la exposición, de la ventilación, las condiciones de hacinamiento etc.

III) De los contactos: la predisposición a infectarse, enfermar o conservar su salud, depende de factores como: infección previa, condición inmunológica y edad¹⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹.

2. Estudio de contactos

El estudio convencional de contactos tiene objetivos bien definidos. (Ver estudio de contactos)^{2 - 10 - 11 - 12 - 13 - 14.}

Para realizar el estudio de contactos y decidir a quien se dirige, se aplica un esquema de círculos concéntricos como esquematiza la figura 1. Comienza con los contactos intradomiciliarios (1º círculo máximo riesgo, mayor a 6 hs diarias) pero en ocasiones se incluyen en este nivel los contactos laborales y/o escolares, de un paciente bacilífero, dependiendo del tiempo de exposición.

En otras es conveniente ampliarlo hacia contactos menos frecuentes (2º círculo, mediano riesgo: menor a 6 hs) por la existencia de ambientes cerrados, reducidos, con elevada cantidad de personas, se refiere a contactos en general laborales con distintas condiciones, escolares y sociales; se recomienda evaluar si se incluyen los esporádicos (de bajo riesgo, menores de 4hs). Es importante que quien lo lleve a cabo, disponga de toda la información del caso índice y de los contactos; debe manejar un registro centralizado de los mismos que será remitido al programa de TB.

Los menores de 15 años con positividad de una prueba tuberculínica, los convertidores o virajes recientes, pacientes con eritema nudoso en los que se sospecha etiología tuberculosa, debe realizarse el estudio para hallar el caso índice. En la práctica y en los países con recursos limitados se priorizan a los contactos íntimos o frecuentes de enfermos *bacilíferos*, ya que el rendimiento es mayor. Es decir es obligatorio el estudio en contactos de alto riesgo (contactos con bacilíferos) y deseable en los contactos con no bacilíferos. Si mientras se realiza el estudio, se detecta un nuevo paciente bacilífero, se iniciará otro esquema de círculos concéntricos a partir de este hallazgo.

3. Expansión en la investigación del estudio de contactos

Suele ampliarse si se registra una excesiva transmisión, determinada por:

- 1) La identificación casos de TB secundaria, en la investigación iniciada entre los contactos, significa que es necesario examinar los contactos del siguiente círculo.
- 2) Identificación de virajes tuberculínicos
- 3) Hasta que la prevalencia de infección sea la esperada para esa población.
- 4) Como parámetro, se amplía el estudio entre los contactos casuales, si el caso de TB, contagió a más del 10%, de los contactos próximos^{1 - 15.}

El estudio de contactos comprende 5 fases o etapas a seguir: (ver Estudio de Contacto) desde la selección, registro, estudio y seguimiento de los contactos hasta su cierre.

La PT debe realizarse en todos los contactos seleccionados, excepto en los que presenten una PT positiva anterior.

Las PT se deben repetir entre 8-10 semanas¹⁶⁻¹⁷, en los contactos con resultados iniciales negativos, ya que podrían encontrarse en el período de incubación.

A todos los contactos se les realiza una RxTx; del mismo modo, si hay sintomatología extratorácica se les solicitará los exámenes correspondientes.

Todos los contactos con sintomatología respiratoria deben realizar el estudio bacteriológico de secreciones respiratorias, en pediatría esto resulta más dificultoso y está limitado por la edad del paciente, pero en los más pequeños se realiza mediante el lavado gástrico (LG). (ver diagnóstico bacteriológico).

En los niños, en particular que presenten formas, mínimas de TB, cerradas, el diagnóstico suele basarse en la conjunción de PT (+), RxTx anormal, el fuerte antecedente de contacto con un enfermo Bacilífero y en ocasiones clínica anormal, en formas más avanzadas.

En los pacientes HIV+ el diagnóstico suele ser más complejo, porque una RxTx normal no descarta TB y una patológica puede deberse a otra etiología; se debe realizar el estudio bacteriológico de esputo, LG y BAL si fuera necesario y descartar otras localizaciones.

Los resultados del estudio de contactos nos permitirán clasificarlos como *no infectados o expuestos, infectados y nuevos enfermos*.

Los niños deben recibir tratamiento en todos los estados: Exposición, Infección y Enfermedad porque: tienen mayor riesgo de infección, mayor riesgo de diseminación bacilar hematogena temprana y mayor riesgo de enfermar.

Los niños con TBL representan el reservorio de futuras TB. La TB pediátrica es considerada un centinela en la comunidad, ya que refleja una transmisión reciente, desde una fuente infecciosa no diagnosticada¹⁵.

4. Tratamiento preventivo. Quimioprofilaxis (QP)⁹⁻¹⁰⁻¹²⁻¹⁵⁻¹⁷

El objetivo de la QP es: en los Expuestos prevenir la infección (QP primaria), y en los Infectados la Enfermedad, (QP secundaria).

Clasificados los pacientes, se les debe indicar QP (ver capítulo correspondiente) principalmente a los siguientes grupos:

- Contactos íntimos menores de 35 años
- Inmunodeprimidos

- Contactos íntimos de cualquier edad, en situación de microepidemia. (Detección de 2 o más enfermos de TB secundaria generados por el mismo caso índice o 2 enfermos de TB luego de 1 año y encadenados con el mismo caso índice).

5. Expuestos

a) Todos los menores de 35 años contacto con enfermo B+, que: No presenten TB, ni hubieran recibido tratamiento por enfermedad TB, ni hayan recibido QP, excepto los que estuvieran muy expuestos a una nueva infección en especial niños e inmunodeprimidos.

b) En los pacientes Expuestos: a las 8-10 semanas^{16 - 16} se repite la PT, si vira (positiviza) y continúa con Rx Tx normal y asintomático completa la QP hasta 6 meses en total; si la PT persiste negativa se puede suspender la QP, considerando siempre los factores de riesgo y control de la enfermedad en el medio (negativización de caso índice).

c) Contactos íntimos o frecuentes con paciente B+ (de cualquier edad) pertenecientes a un grupo con microepidemia^{2 - 12}.

6. Infectados

Son pacientes que no están enfermos, presentan solo PT +, asintomáticos, con RxTx normal, y no contagian. Los inmunocompetentes con infección no tratada, tienen una probabilidad entre un 5% a 10% en su vida, de desarrollar enfermedad TB, por lo cual debe valorarse los beneficios versus riesgo de toxicidad y efectividad de la QP.

7. Personas con alto riesgo de infección

- Contactos cerrados.
- Personas con enfermedades crónicas o condiciones médicas que alteren su inmunidad.
- Extranjeros procedentes de países con alta incidencia de TB.
- Residentes y personal de comunidades cerradas.
- Trabajadores de la salud.
- Personas con bajos ingresos.
- Grupos de alto riesgo social (sin hogar, adictos EV).
- Jóvenes expuestos a adultos pertenecientes a comunidades con alto riesgo.

8. *Personas infectadas con alto riesgo de desarrollar enfermedad*

- Coinfectados HIV-TB.
- Infectados recientes (dentro de los 2 últimos años).
- Menores de 5 años.
- Personas con enfermedades crónicas o condiciones médicas que alteren su inmunidad^{1 - 16 - 17}.

Por lo tanto la opción de QP en infectados debería ofrecerse a:

a) Contactos íntimos o frecuentes de cualquier enfermo de TB menores de 35 años, con una duración de al menos 6 meses.

b) Inmunosuprimidos (por tratamiento o enfermedad): se administra QP, una vez descartada la enfermedad TB, por un período de 9-12 meses. En los pacientes coinfectados HIV-TB, el riesgo de desarrollar enfermedad TB asciende al 10% anual.

c) Virajes tuberculínico Se deben estudiar los contactos de los menores de 15 años con PT+, en busca de la fuente de infección.

d) Prevención en el recién nacido con madre tuberculosa: Si la madre realiza tratamiento algunas semanas antes del parto, es menos probable que el niño se infecte o enferme; el riesgo es más alto si el diagnóstico se hace en el parto o poco después; la placenta debe investigarse, para descartar la infección TB congénita, se evidencia lesión placentaria o los estudios son sospechosos de enfermedad, el neonato debe recibir tratamiento para enfermedad TB. Por tratarse de pacientes con inmadurez inmunológica siempre se debe descartar enfermedad TB.

Ante la dificultad de discernir en la RxTx la presencia de rasgos patológicos, se recomienda Qx con HR 6meses y controles estrictos.

Debe continuar con lactancia materna y recibir BCG (ver TB en el RN)

La Organización mundial de la Salud recomienda administrar Isoniacida (H), por ser de probada eficacia en la prevención, en menor medida la rifampicina (R); en los pacientes coinfectados debemos recordar las interacciones medicamentosas entre esta última y los anti-retrovirales que reciben. No está recomendado el uso de drogas de 2ª línea si el contacto es con un paciente multirresistente (recomendación que se extiende a contactos no inmunodeprimidos). Los pacientes deben continuar en control clínico por lo menos 2 años¹⁸.

El estudio observacional en niños con TBL, controlado durante 15 años, realizado en el Reino Unido por L. P. Omerod¹⁹, introdujo tratamientos acortados de 3 o 4 meses con HR. No se requirieron suspensiones por efectos adversos y no se registraron casos de TB en el período de seguimiento.

9. Organización

El éxito del estudio de contactos depende de políticas coordinadas desde el nivel central: normatización consensuada, cumplimiento ordenado de las distintas etapas, disponibilidad de recursos: humanos (promover la formación y capacitación profesional), técnicos: PPD 2 UT, fácil acceso a la realización de RX y microbiología, suministro permanente de medicamentos²⁰.

Todos los contactos censados deben controlarse, y recuperar los que no concurren. Como se mencionó es necesaria una hoja integrada de registro de los mismos, que incluya todos los datos y resultados que se van obteniendo, y de las visitas posteriores de control de QP.

Cuando se completó el estudio de contactos censados, y el de los casos de TB secundaria hallados, establecidos los distintos tratamientos, según cada diagnóstico, estamos en condiciones de concluir sobre lo realizado.

Se utilizan indicadores con sus respectivos objetivos. Deben lograrse los siguientes porcentajes en los distintos indicadores:

Mayor al 90% de cobertura de los contactos censados en el primer y segundo control, mayor del 75% de cumplimiento de contactos que deben realizar QP etc.¹²

Tabla I
Probabilidad de Infección Tuberculosa con y sin contacto TB

PPD en mm	Sin Contacto (%)	Con Contacto (%)
0 -4	1	10
5-9	5	45
10 - 13	25	85
14 - 21	50 - 80	96 - 100
+ 21	100	100

Tabla II
Riesgo de enfermar según edad en niños infectados

< de 1 año	23 - 43 %
1 a 5 años	11 - 24 %
6 a 10 años	8 - 25 %
11 a 15 años	15 %

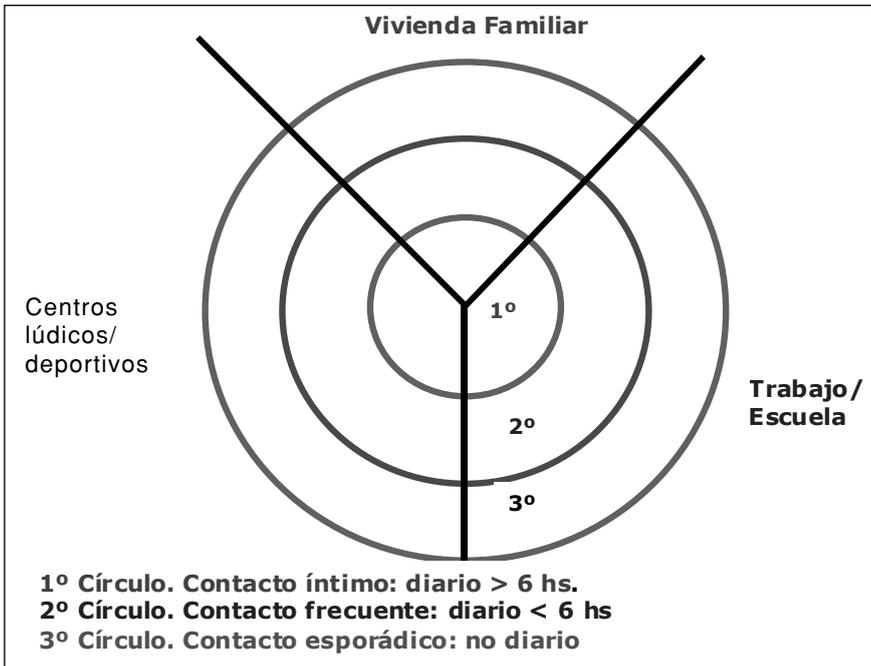


Fig. 1. *Estudio de Contactos. Esquema de Círculos Concéntricos*

BIBLIOGRAFÍA

1. TAYLOR, Z. - NOLAN, C. M., *Recommendations and report Controlling Tuberculosis in the United States Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America.* MMWR Nov 4, 2005; 54 (RR12); 1-81.
2. US Department of Health and Human Service CDC for Disease Control and Prevention National Center for HIV/ AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. Self – Study Modules on Tuberculosis. Infectiousness and Infection Control Atlanta Georgia 2008; 5: 1-57.
3. BEHR, M. A. - WARREN, S. A. - SALAMON II, et al. *Transmission of Mycobacterium Tuberculosis from patients smear negative for acid-fast bacilli.* Lancet 1999; 353: 444-49.
4. REICHMAN, L. B., *Tuberculin skin testing,* Chest 1979; 76:764.
5. STARKE, J. R. - JACOBS, R. F. - JEREB, J., *Resurgence of tuberculosis in children,* J Pediatr 1992; 120(6):839– 55.
6. CDC. Management, Control and Prevention of Tuberculosis Guidelines for Health Care Providers (2002–2005). Department of Human Services http://www.dhs.vic.gov.au/tb/mgmt_guide.htm.
7. California Department of Health Services Tuberculosis Control Branch; California Tuberculosis Controllers Association. Contact investigation. Guidelines. Berkeley, CA: California Department of Health Services; 1998.
8. REICHLER, M. R. - REVES, R., *Evaluation of Investigations Conducted to Detect and Prevent Transmission of Tuberculosis.* JAMA 2002; 287:991–5.

9. CDC Control and Prevention Division of Tuberculosis Elimination Additional Frequently Asked Questions (FAQ) for Clarification of Recommendations in the "Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005" 1-9.
10. TERUEL, F. - CASTILLA, J. - HUETO, J., *Abordaje de la Tuberculosis en atención primaria. Estudio de contactos*, Ann. Sist. Sanit. Navar. 2007 vol 30, Suplemento 2.
11. SVEA *Estudio de Contactos*. TB Protocolos Atención Alertas P2. 14- 12. <http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/profesionale> -
12. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc) 1999; 112: 151-156 <http://www.aspb.es/uitb/docs/consenso.htm> (1 de 12) update 13/02/2007 15:55:16.
13. SALINASA, C. - CAPELASTEGUIA, A. - ALTUBEA, L. - ESPAÑA, P. P. - DÍEZA, R. - ORIBECA, M. - URRUTIA, I., Incidencia longitudinal de la tuberculosis en una cohorte de contactos: factores asociados a la enfermedad. Arch Bronconeumol. 2007; 43 (6):317-23.
14. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la Prevención de la Tuberculosis. Arch Bronconeumol 2002; 38(9):441-51 62
15. RUIZ RODRÍGUEZ, F. - LÓPEZ PALACIO, G. et.al., Grupo de Trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Documento de Consenso para el control de la Tuberculosis en las Prisiones Españolas. ArchBronconeumol.2009; 45(3): 139-144 <http://www.archbronconeumol.org>.
16. CDC *Guidelines for Preventing the Transmission of M. tuberculosis Health-Care Settings, 2005. Transmission and Pathogenesis*, MMWR 2005; 54 (No. RR-17): 1-141.
17. CDC. Guide for Primary Health Care Providers: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection 2005
18. WHO/FCH/CAH/2006.7 Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children.
19. ORMEROD, L. P., *Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis*, Arch Dis Childh1998;78(2):169-171.
20. Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. Med Clin (Barc) 1999; 113: 710-715.

CAPÍTULO VIII

COMORBILIDAD MÁS FRECUENTE

I. TUBERCULOSIS E INFECCIÓN POR HIV, por CELIA WAINSTEIN*, HUMBERTO METTA** y MARCELO CORTI***

1. Introducción

La tuberculosis es en nuestro medio la enfermedad infecciosa oportunista más frecuente en el paciente con infección por VIH-Sida. Se presenta con cualquier nivel de linfocitos TCD4, y el riesgo de enfermedad es 5-10 veces mayor en el paciente con infección VIH que en la población general. Asimismo el riesgo de morir por TB es 4 veces mayor que en pacientes VIH negativos.

La TB se asocia con aumento de la carga viral y evolución más rápida de la infección por VIH, asimismo se considera que es la causa más frecuente de fiebre de origen desconocido en estos pacientes.

El número de personas infectadas por el HIV en el año 2007 se estimaba en 33 millones¹, más del 95% de ellas viven en países de bajos recursos, el 50% son mujeres y 2.3 millones son niños menores de 15 años. Desde el inicio de la pandemia por HIV/ Sida y en forma creciente, la TB representa la principal causa de enfermedad y muerte entre los infectados por el HIV en los países en desarrollo²⁻³.

En la actualidad la TB ocupa el primer lugar entre las infecciones oportunistas marcadoras del SIDA⁴ y en nuestro medio la infección por HIV es la primera de las patologías que se presenta como comorbilidad en casos notificados de TB (10,4%)⁵.

* Médica infectóloga. Profesora adjunta UBA.

** Médico Infectólogo. Jefe unidad, Hospital Muñiz. Docente UBA.

*** Jefe División Infecciosas Hospital Muñiz. Profesor Adjunto (UBA).

2. Interacción entre el *Mycobacterium tuberculosis* y el HIV

El *M. tuberculosis* y el HIV interactúan de forma tal que potencian la acción patógena de cada una de ellas. El HIV modula sobre los receptores CD14 con lo que determina incremento en las tasas de reactivación de la TB, aumenta la frecuencia de anergia cutánea y de las formas extrapulmonares de la enfermedad y condiciona la malabsorción de la medicación para la TB. A su vez el bacilo activa la respuesta macrofágica por lo que aumenta la expresión del HIV, facilita la expresión de los correceptores CCR5 y CXCR4 en los linfocitos y acelera la progresión de latencia clínica de la infección viral hacia la etapa de Sida⁶⁻⁷.

La infección por el HIV deteriora la producción de interferón gamma específico para la micobacteria de modo no reversible por el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)⁸.

La enfermedad tuberculosa puede producirse por reactivación endógena o reinfección exógena⁹.

3. Cuadro clínico

La expresión clínica de la TB difiere de los cuadros habituales en pacientes no infectados por el retrovirus. Esta diferencia se acentúa de acuerdo con el grado de deterioro inmunitario del paciente. En estadios tempranos de la infección viral, cuando existe relativa preservación del número de linfocitos T CD4 + (LT CD4 +) el cuadro clínico de la TB se asemeja al del paciente HIV negativo, con predominio de formas pulmonares típicas. Entre un 10% y 20% de los casos pulmonares no se evidencia expresión radiológica de la enfermedad^{10, 11}. Ante el deterioro progresivo de la subpoblación de LT CD4+ por debajo de 200 células/ml, se manifiestan con mayor frecuencia formas extrapulmonares, multibacilares con escasa reacción granulomatosa y con pobre respuesta inmunitaria del huésped (enfermedad diseminada)¹¹.

Las manifestaciones radiológicas pulmonares que se pueden observar en pacientes con cifras de LT CD4+ inferiores a 200 células/ml son adenopatías hilares y mediastínicas, derrame pleural y pericárdico, formas hematógenas (miliares), opacidades en segmento anterior de lóbulo superior y segmentos basales de lóbulo inferior y ausencia de cavitación¹⁰.

Resulta frecuente observar localizaciones pulmonares en forma simultánea con las pulmonares.

En nuestro país se acepta clásicamente que la TB extrapulmonar (TB EP) constituye aproximadamente el 10% de los casos de TB en la población general¹¹. Entre los coinfectados la proporción de TB-EP

oscila desde un 4,6% hasta un 80% del total de los casos de TB según las distintas series^{12 - 13 - 14}.

En un estudio de nuestro medio la TB EP fue la primera enfermedad marcadora del SIDA, con un 42,25% del total de los casos de TB. En esta cohorte el compromiso ganglionar (35,71%) constituyó la forma de presentación más frecuente entre las formas extrapulmonares, seguida por las formas neurológicas de la enfermedad¹⁵.

Las TB EP en los pacientes coinfectados con VIH predominan en sujetos jóvenes (menores de 30 años), varones y se asocian con mayor porcentaje de cepas multirresistentes, con tratamientos antibacilares previos de baja adherencia, adicción a drogas intravenosas, adquisición del HIV por relaciones heterosexuales y antecedente de permanencia en prisión^{13, 14}.

La localización intestinal (ileocecal) es la más frecuente entre las formas digestivas^{17, 18}. Dentro de ellas la forma de presentación común es la de un cuadro de enterocolitis o abdomen agudo médico, que evoluciona favorablemente en la mayoría de los casos con tratamiento específico y sin necesidad de intervención quirúrgica. Asimismo se describen casos de espondilitis bacilar con absceso epidural. Otras localizaciones extrapulmonares que observamos en nuestra práctica en el coinfectado, son la hepática, la esplénica, la cutánea y las poliserositis¹⁵.

Debe incluirse en la consideración clínica la aparición de fiebre, adenopatías necróticas e incremento de la hipersensibilidad retardada en aquellos pacientes que han iniciado el tratamiento para la micobacteria y el TARGA, como expresión de un síndrome de reconstitución inmune^{19, 20}.

4. Diagnóstico

El diagnóstico de confirmación en pacientes HIV positivos no difiere del que se realiza en paciente con serología negativa y que se comenta en otros capítulos de esta obra.

En las formas pleurales la presencia del *Mycobacterium* se sospecha con la elevación de la lácticodehidrogenasa (LDH > de 200 U/L) y de la adenosinadeaminasa (ADA > 45 U/L) en líquido pleural obtenido por punción, si se excluyen el empiema, la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico, en el caso de la ADA. Son asimismo representativos la hiperproteínorraquia con pleocitorraquia mononuclear, con o sin disociación albuminocitológica e hipoclorurorraquia en aquellos pacientes con compromiso neurológico. En estos casos corresponde establecer el diagnóstico diferencial con meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*¹⁵.

Es de destacar la importancia que adquiere la ultrasonografía como método orientador para el diagnóstico, en aquellos casos en los que no es posible identificar la micobacteria en los exámenes directos de las muestras clínicas y en las formas diseminadas. En este contexto resultan fuertemente sugestivos de compromiso por *M. T.*, la identificación de adenopatías retroperitoneales (correlación etiológica del 60%), las lesiones esplénicas focales hipoecogénicas y la presencia de ascitis^{21, 22}.

5. Tuberculosis resistente y multiresistente en el paciente con HIV

A partir de la década de 1990 se detectaron brotes de TB resistente (TB R) y multiresistente (TB MR) asociados con el SIDA en diversas instituciones cerradas de distintos países, junto a un incremento de las tasas de resistencia de esas cepas²³. En la ciudad de Nueva York las tasas de prevalencia de TB MR se modificaron a partir de los primeros años de esa década. Tasas del 3% en 1987 se incrementaron a 18% en 1994. Este incremento se relacionó con la presencia de infección por HIV-1, adicción a drogas de uso endovenoso, sexo femenino, residencia en barrios pobres y tipo racial^{24, 25}.

Si bien la pandemia de HIV/SIDA no provoca la resistencia del bacilo, amplifica el problema, particularmente en grandes centros urbanos²⁶.

A partir del año 1994 se comenzó a detectar un brote de TB MR en la División B de asistencia de pacientes infectados por HIV / SIDA del Hospital F. J .Muñiz de la ciudad de Buenos Aires. Durante 2 años se registraron 130 casos con compromiso pulmonar (49.3%), extrapulmonar (6.9%) y enfermedad diseminada (43.8%). La tasa de letalidad en esta población fue del 87% y poco más del 70% de las cepas evidenciaron resistencia a 5 o más drogas. Por el método de RFLP pudo comprobarse homología de bandas en el 94.7% de los aislamientos, a los que se denominó cepa M, lo que confirmó la diseminación intranosocomial del bacilo^{27, 28}.

La cepa de este brote no solo se diseminó entre pacientes HIV positivos sino entre personas no infectadas por el retrovirus²⁹.

La prevención de la transmisión institucional de la TB incluye la rápida identificación del caso índice, el correcto aislamiento respiratorio con la prescripción del tratamiento específico y la protección y control del personal de salud en riesgo de adquirir la infección³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS/WHO, 2008. http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/GR08_2007_HIVPrevWallMap_GR08_en.jpg
2. MOORE, D. - LIECHTY, C. - EKWARU, P. et al., *Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda*, AIDS 2007; 21: 713-9.
3. QUY, H. T. - COBELENS, F. G. - LAN, N. T. et al., *Treatment outcomes by drug resistance and HIV status among tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam*. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 45-51.
4. PERLMAN, D. C. - EL HELOU, P. - SALOMON, N., *Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus Infection*, Sem Respir Infect 1999;14:344-52.
5. Red para la atención de la tuberculosis. Ministerio de Salud. Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Año 2006.
6. MARIANI, F. - GOLETTI D. - CIARAMELLA, A. y col., *Macrophage response to Mycobacterium tuberculosis during HIV infection: relationships between macrophage activation and apoptosis*, Curr Mol Med 2001; 1: 209-16.
7. ROSAS-TARACO, A. G. - ARCE-MENDOZA, A. Y. - CABALLERO-OLIN, G. - SALINAS-CARMONA, M. C., *Mycobacterium tuberculosis upregulates coreceptors CCR5 and CXCR4 while HIV modulates CD14 favoring concurrent infection*, AIDS Res Hum Retroviruses 2006; 22: 45-51.
8. SUTHERLAND, R. - YANG, H. - SCRIBA, T. J. y col., *Impaired IFN-gamma-secreting capacity in mycobacterial antigen-specific CD4 T cells during chronic HIV-1 infection despite longterm HAART*. AIDS 2006; 20: 821-9.
9. VAN RIE, A. - WARREN, R. - RICHARDSON, M. y col., *Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment*, N Engl J Med 1999; 341: 1174-9.
10. SHARP, V. - LOCKHART, B. - SQUIRES, K. E., *Pulmonary tuberculosis with a normal admission chest X-ray: incidence and clinical characteristics*, Abstr. PO-B07-1243, p. 342. In Program and abstracts of the 9th International Conference on AIDS 1993.
11. AARON, L. - SAADOUN, D. - CALATRONI, I. et al., *Tuberculosis in HIV infected patients: a comprehensive review*, Clin Microbiol Infect 2004; 10: 388-98.
12. PALMA BELTRÁN, O., *Tuberculosis extrapulmonares*. En: GONZÁLEZ MONTANER, L. J. y cols., *Compendio de Tisiología*, 3ª reimpression, López Libreros Editores, Buenos Aires, 1986; 8:105-145.
13. GONZÁLEZ MONTANER, L. J. - ABBATE, E. H. - DAMBROSI, A. O. y col. *Tuberculosis multirresistente: la amenaza en ciernes*, Rev Asoc Med Arg 1996; 109: 5-18.
14. FONSECA, M. - GORRETTI, P. - VON BORRIES, G. F. et al., *Change in tuberculosis mortality in Brazil due to the AIDS epidemic*, XI International Conference on AIDS, Vancouver, 1996 (Abstract Mo C 1640: 164).
15. METTA, A. - CORTI, M. E. - AMBROGGI, M., *Aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la tuberculosis extrapulmonar en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana*, Rev Panam Infectol 2006; 8(4):21-26.
16. GARCÍA ORDÓÑEZ, M. A. - COLMENERO, J. D. - VALENCIA, A. - PÉREZ FRIAS, J. - SÁNCHEZ GONZÁLEZ, J. - ORIHUELA, F. y cols., *Incidencia y espectro clínico actual de la tuberculosis en un área sanitaria metropolitana del sur de España*, Med Clin (Barc) 1998; 110: 51-5.
17. VAN LOENHOUT ROOYAKERS, J. H. - RICHTER, C., *Diagnosis and treatment of tuberculous lymphadenitis of the neck*, Ned Tijdschr Geneesk 2000;18; 2243-7.
18. ACEA NEBRIL, B. - ROSALES JUEGA, D. - PRADA PUENTES, C. - AMAL MONREAL, F. - GÓMEZ FRELJOSO, C., *Tuberculosis yeyunal perforada en paciente con infección por HIV*, Rev Esp Enferm Dig 1998; 90:369-71.
19. COLEBUNDERS, R. - JOHN, L. - HUYST, V. - KAMBUGU, A. - SCANO, F. - LYNEN, L., *TBC immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources*, Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 946-53.

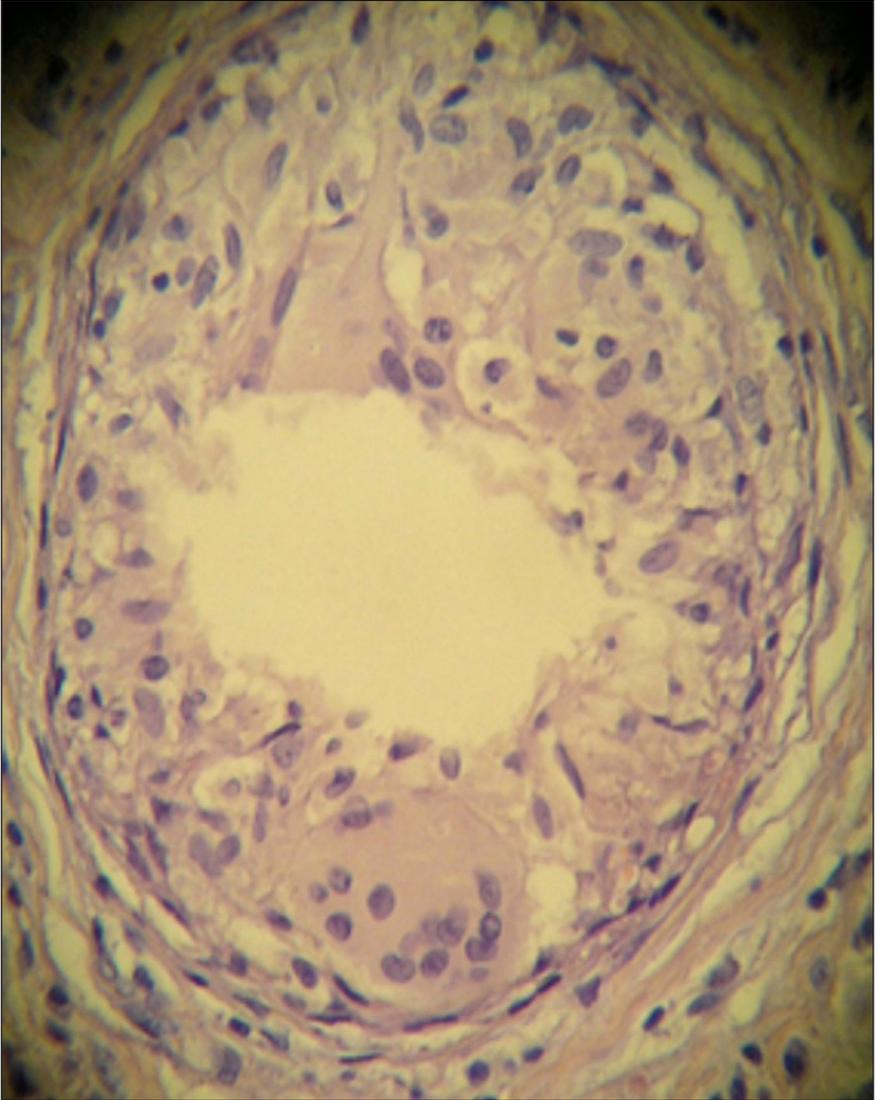
20. KUMARASAMY, N. - CHAGUTURU, S. - MAYER, K. H. y col., *Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/ tuberculosis co-infected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India*, J Acquir Immune Defic Syndr 2004, 37:1574-1576.
21. MÉNDEZ, N. - DI LONARDO, M. - SAWICKI, M. - GANCEDO, E. - RASGIDO, A. - FAINBOIM, H., *La ultrasonografía abdominal como método orientador en tuberculosis y/o micobacteriosis en pacientes HIV*, Rev Argent Radiol 1995,57:87-91.
22. MÉNDEZ, N., *Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Utilidad diagnóstica de la ecografía abdominal*, Ultrasonus 2000, 1:171-194.
23. BLOCH, A. B., *Multidrug resistant TB survey in United States*, JAMA 1994; 271: 665-667.
24. SALOMON, N. - PERLMAN, D. C. - DE PALO, V. A. et al., *Drug-resistant tuberculosis: factors associated with rise in resistance in an HIV-infected urban population*. Mt Sinai J Med 1994; 61: 341-348.
25. WELTMAN, A. C. - ROSE, D. N., *Tuberculosis susceptibility patterns, predictors of multidrug resistance, and implications for initial regimens at New York City hospital*, Arch Intern Med 1994; 154: 2161-2167.
26. O'BRIEN, R. J., *Drug-resistant tuberculosis: etiology, management and prevention*, Semin Respir Infect 1994; 9: 104-112.
27. MASINI, R. - METTA, H. A. - CORTI, M. E. y col., *Nosocomial outbreak of multidrug resistant tuberculosis. Evaluation of control measures*, Abstr Mo-C1656, p. 167. In: Program and abstracts of the 11th International Conference on AIDS 1996.
28. RITACCO, V. - DI LONARDO, M. - RENIERO, A. et al., *Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires*, J Infect Dis 1997;176: 637-42.
29. PALMERO, D. - RITACCO, V. - AMBROGGI, M. et al., *Multidrug-resistant tuberculosis in HIV negative patients*, Buenos Aires, Argentina. Emerg Infect Dis 2003; 9: 965-9.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005. MMWR 2005; 54 (RR-17):1-141.



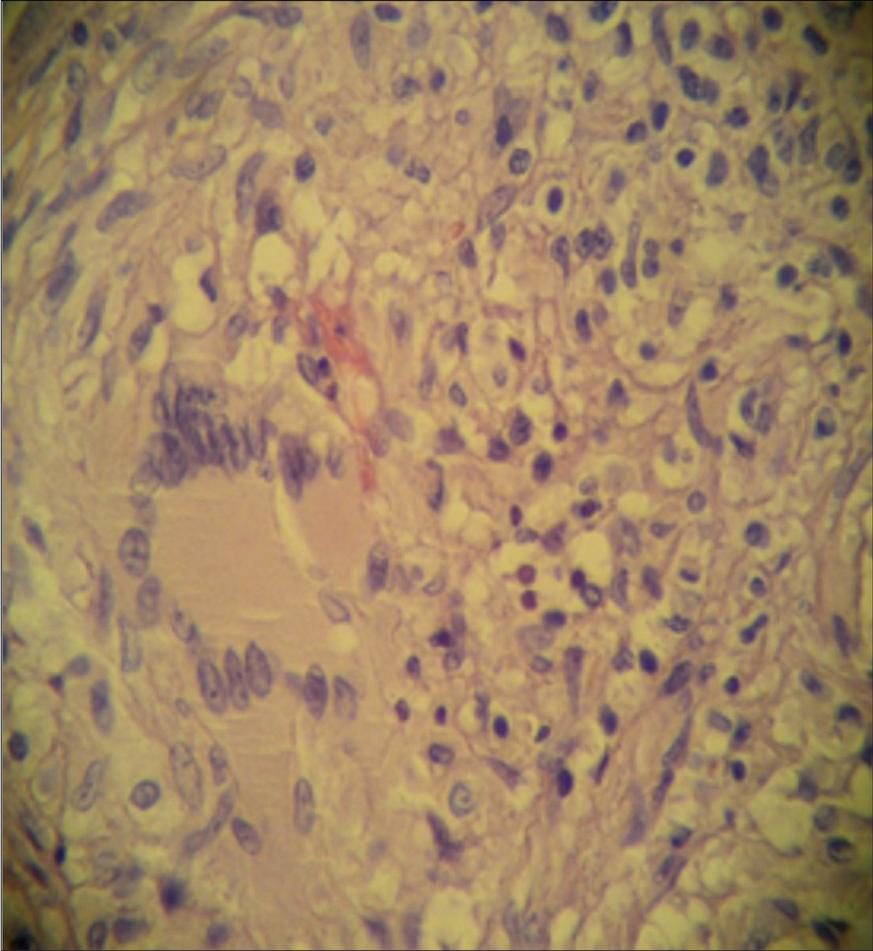
Pulmón destruido TB:
Se observan cavidades, bronquiectasias, tuberculomas
y focos de neumonía.



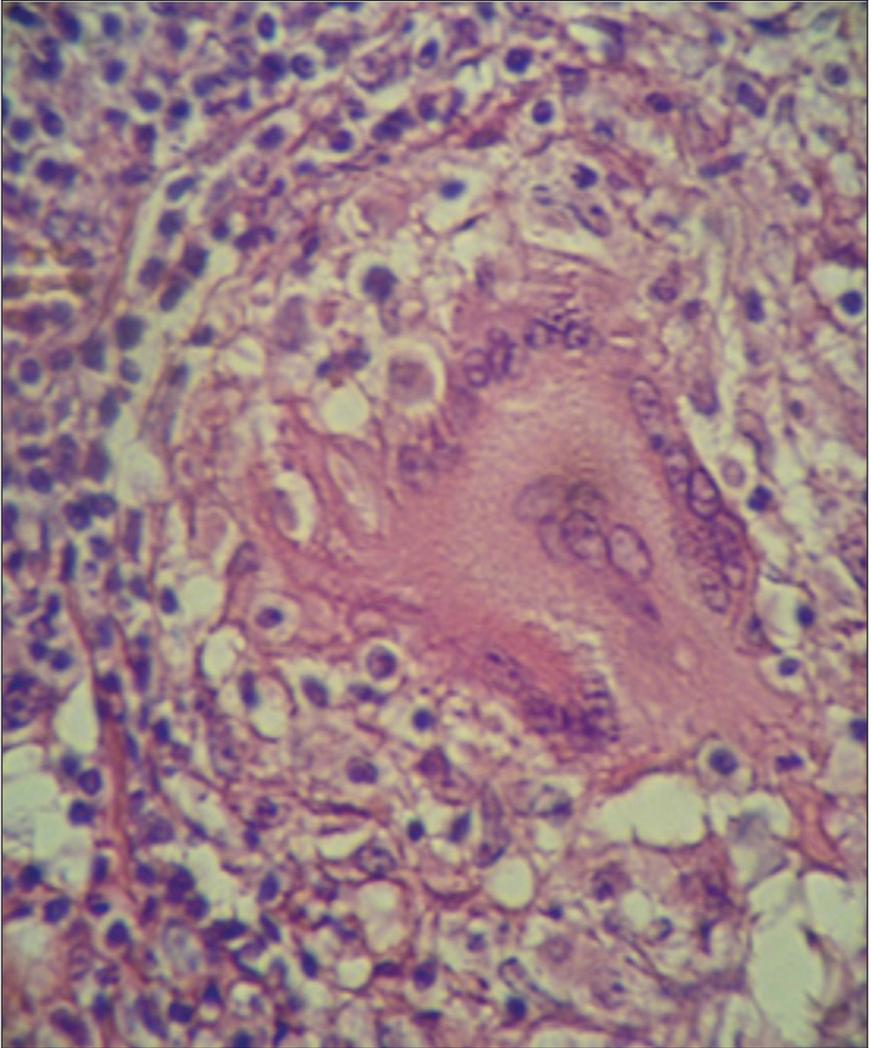
Pieza de Lobectomía superior izquierda,
con cavidad detergida ocupada por *Aspergillus fumigatus*



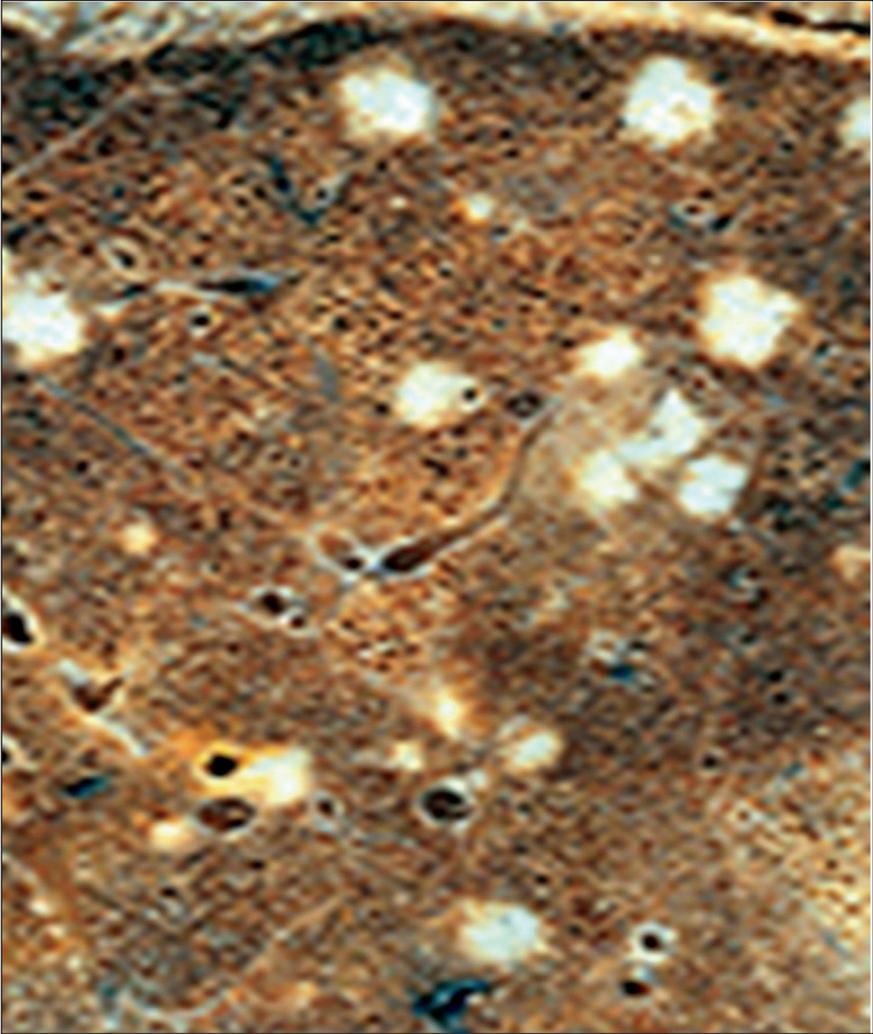
Granuloma caseoproducente:
Corona linfoepiteloidal y células gigantes



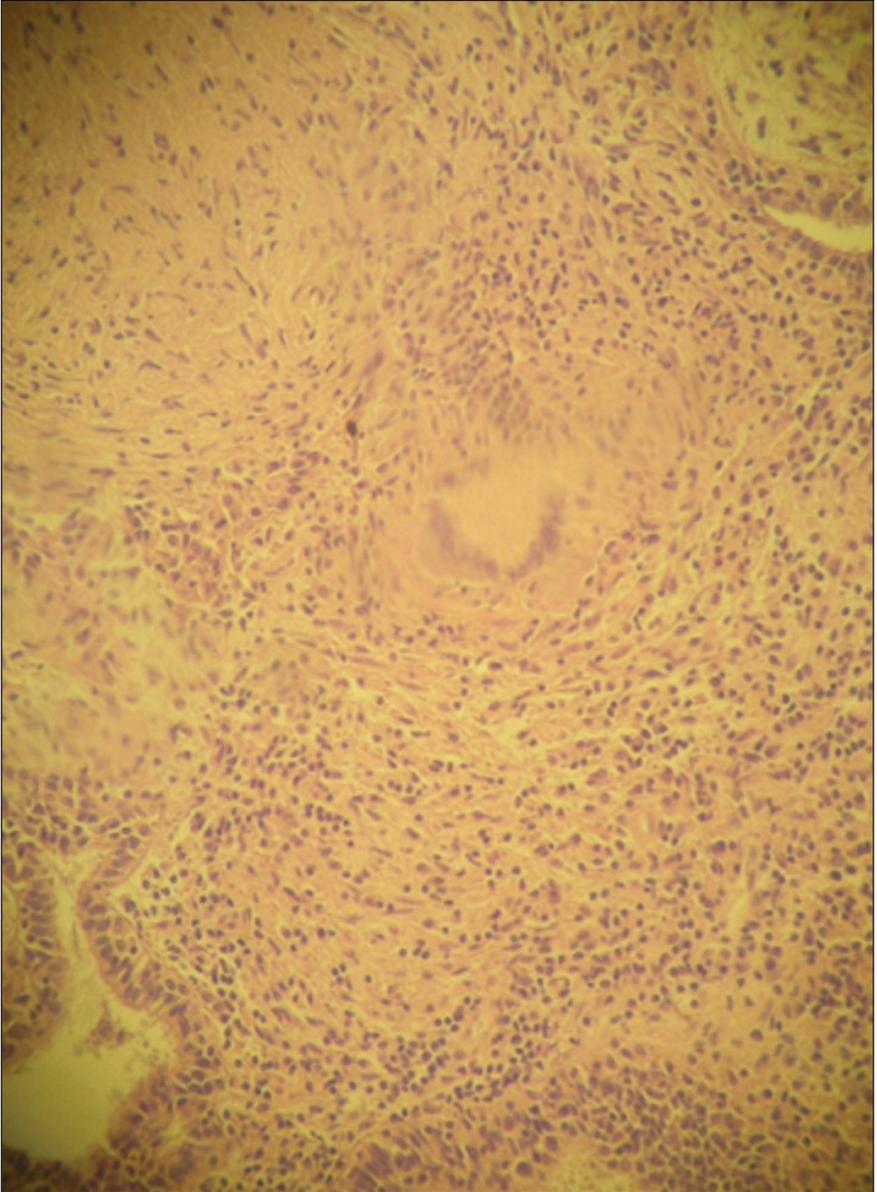
Célula gigante, epiteloideas y linfocitos



Corte en parafina H/E 100x:
Célula gigante y corona de células epiteloides



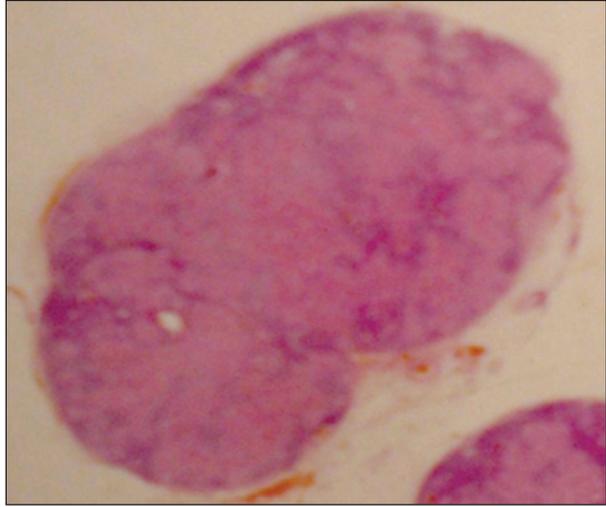
MACROSCOPIA:
Neumonía tuberculosa: Nódulos blanquecinos caseosos



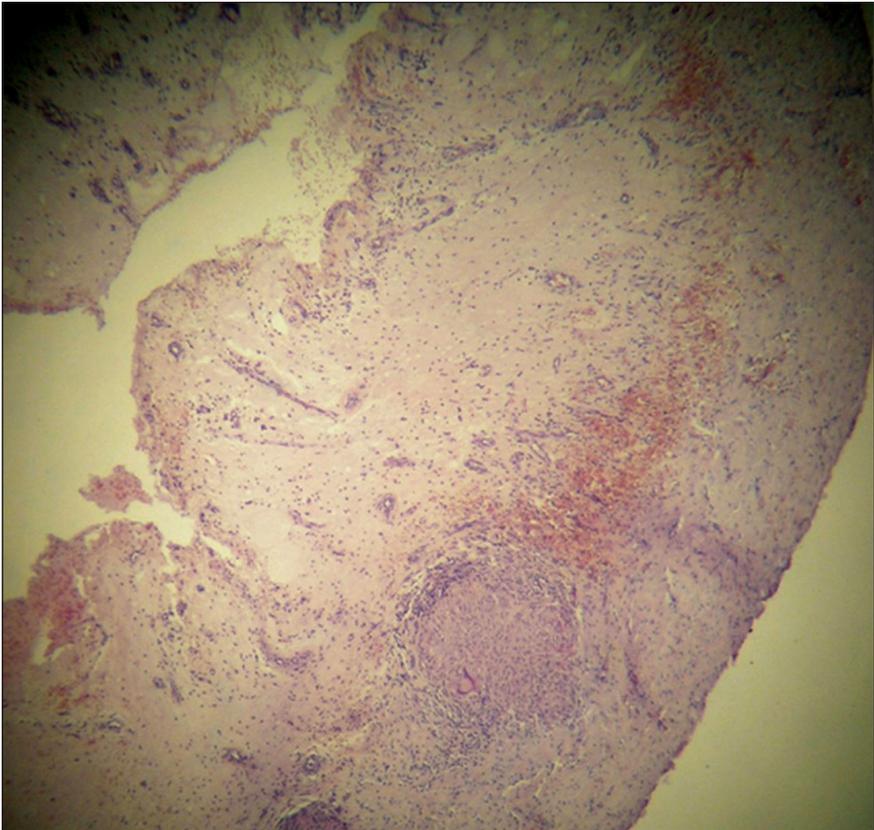
Salpingitis tuberculosa: se observan luces tapizadas con epitelio tubario, en el estroma granuloma productivo con célula gigante.

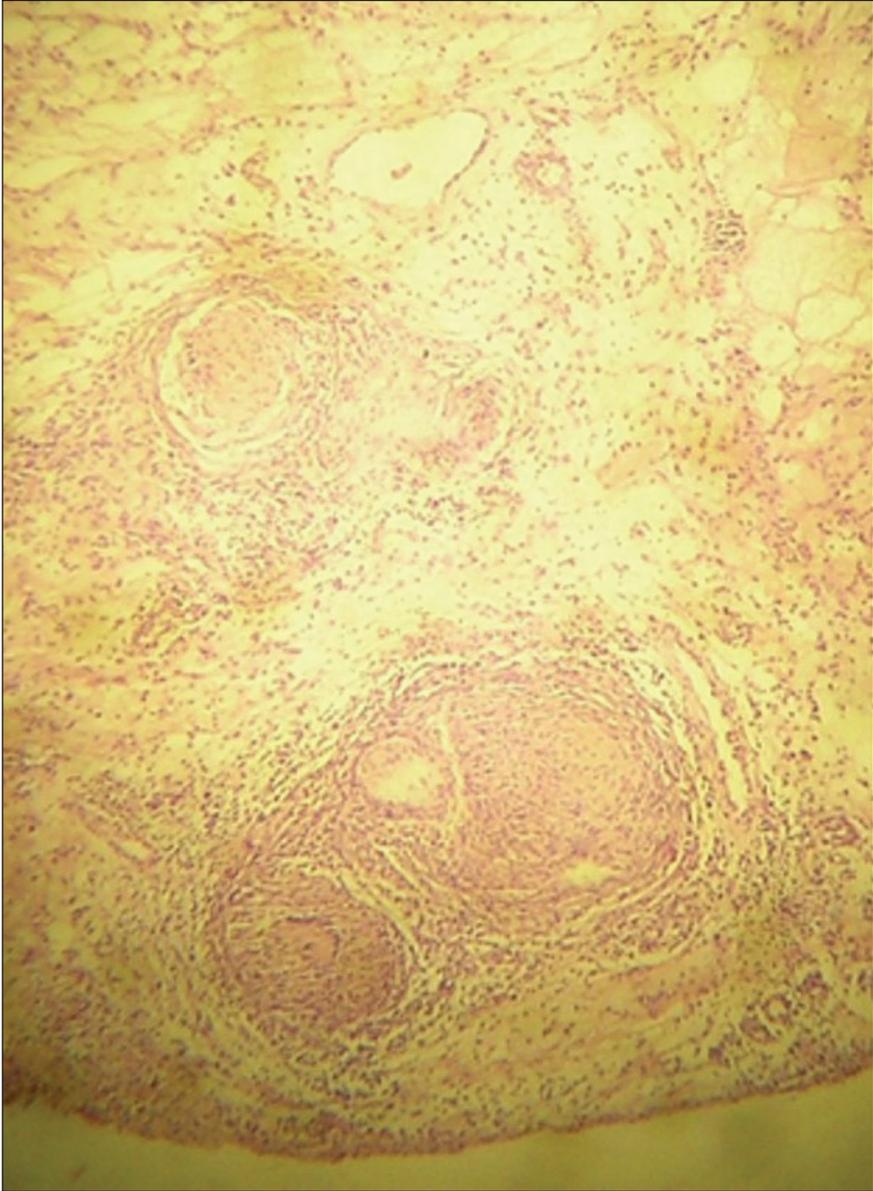
H/E 60x

Corte Histológico
(10x) de adenopatía:
Granulomas intra-
parenquimatosos
por TB
caseoprodutiva
(derecha)

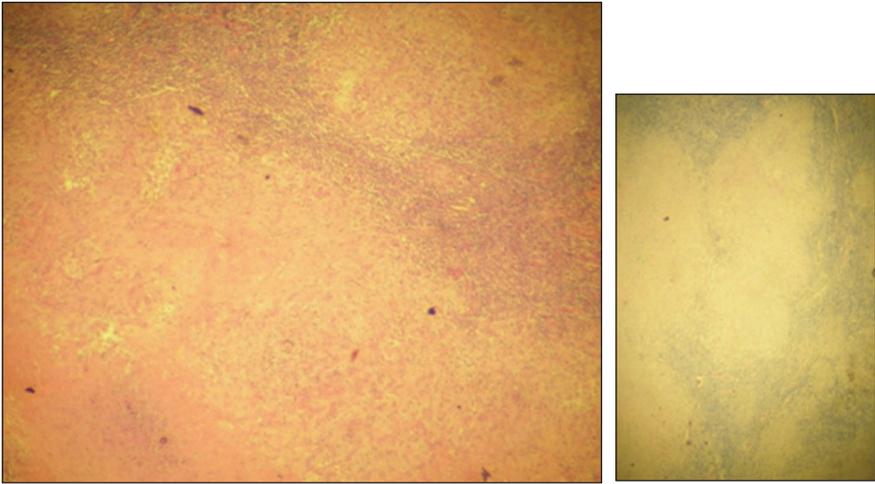


Pleura parietal
con dos granulomas
intraparenquimatosos
tuberculosos,
se visualiza en el
granuloma de
mayor tamaño célula
de Langhans. H/E
(abajo)

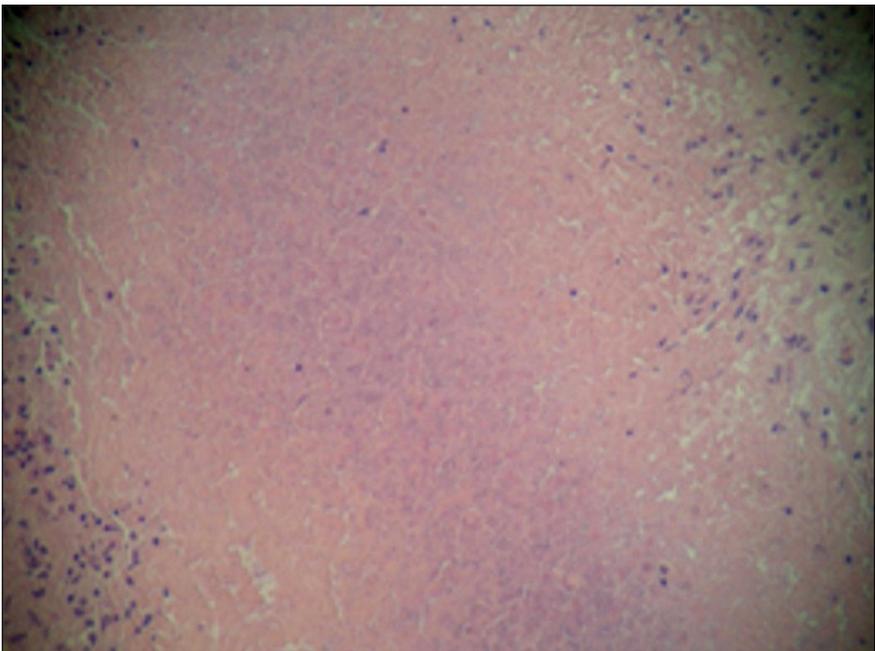




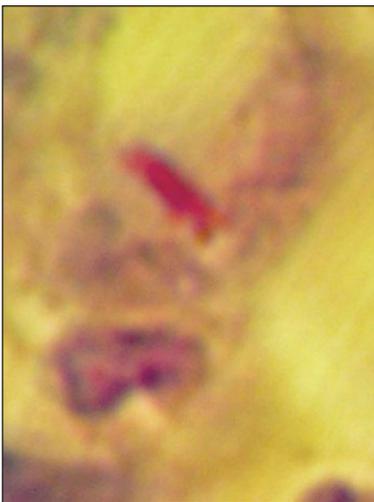
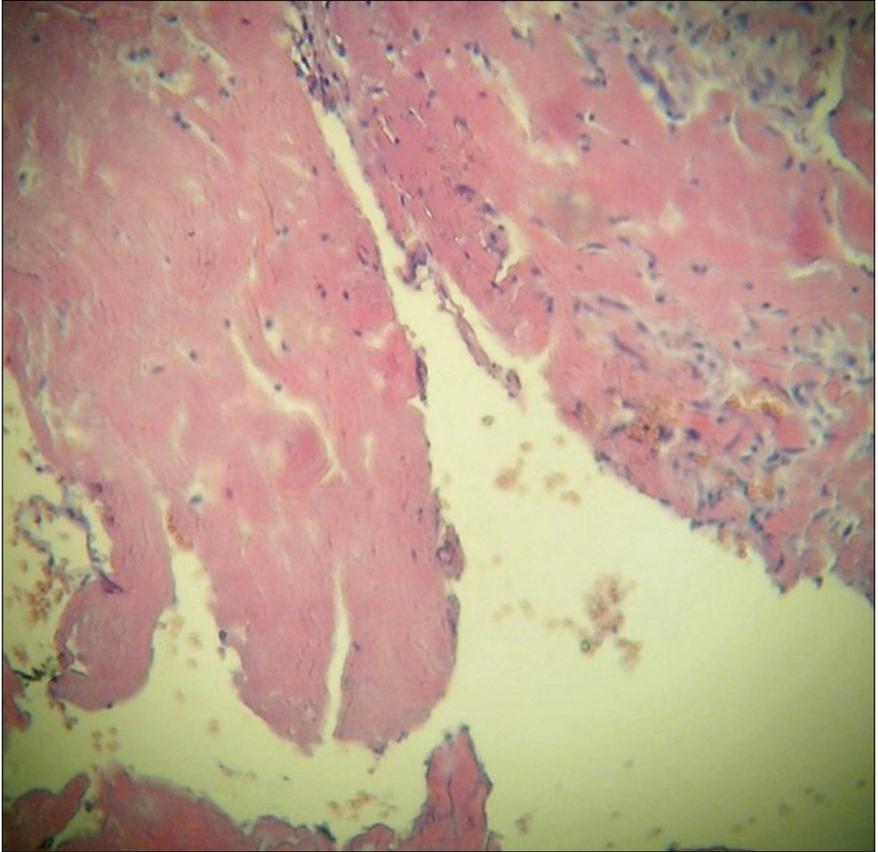
Siembra miliar TB en peritoneo: granulomas confluentes



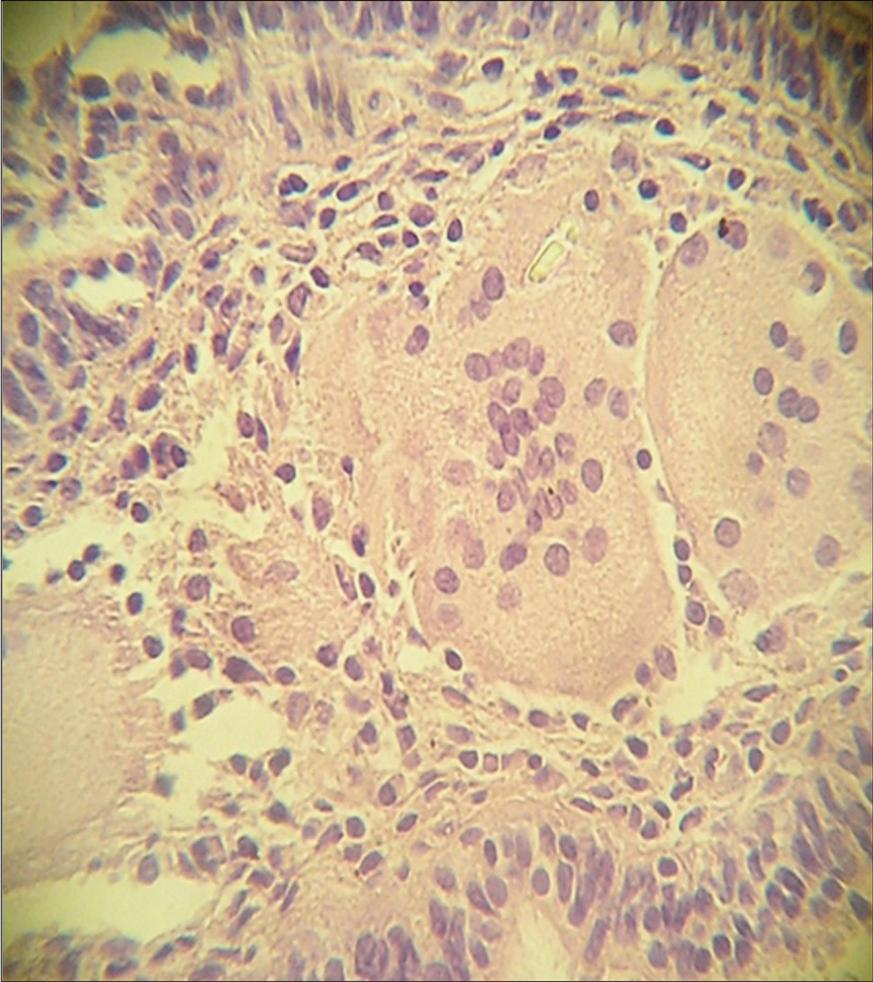
Granulomas TB en adenopatía: Caseum central, célula gigante y corona linfoepitelial H/E.
Margen derecho Imagen con Técnica de Ziehl Neelsen 10x



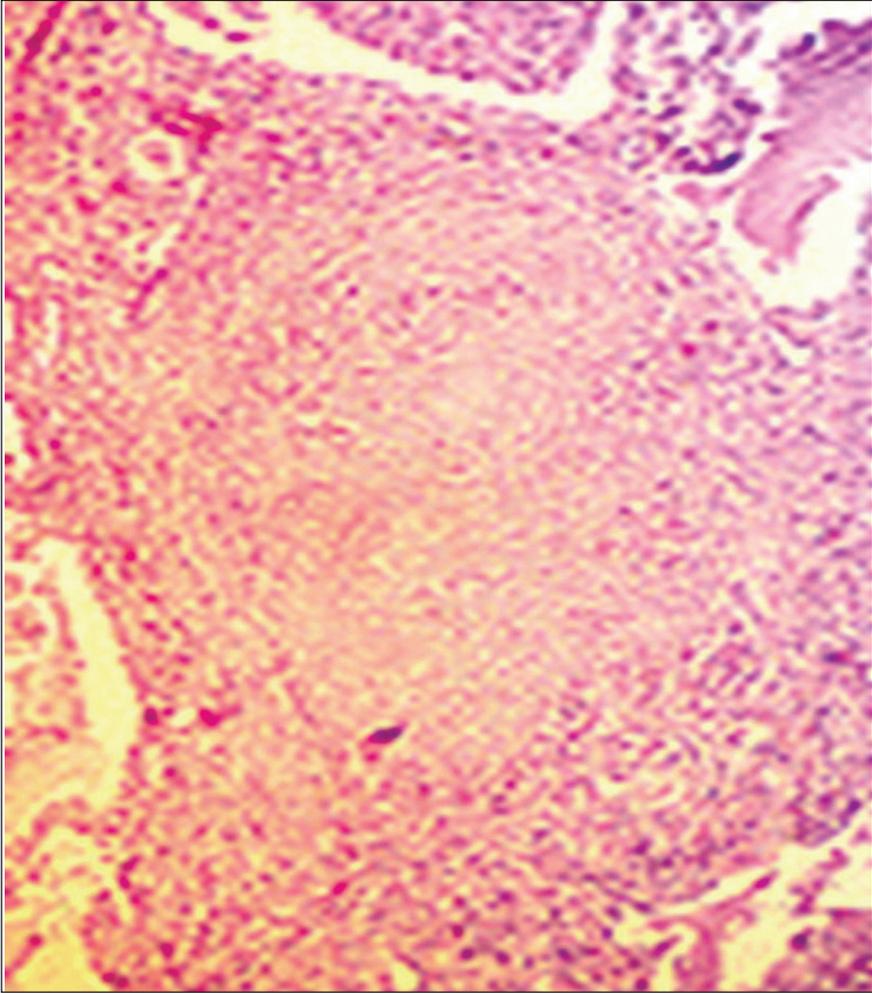
Microscopía (60x) H/E: Granuloma caseoso, en margen superior y lateral izquierdo células linfoepiteloides



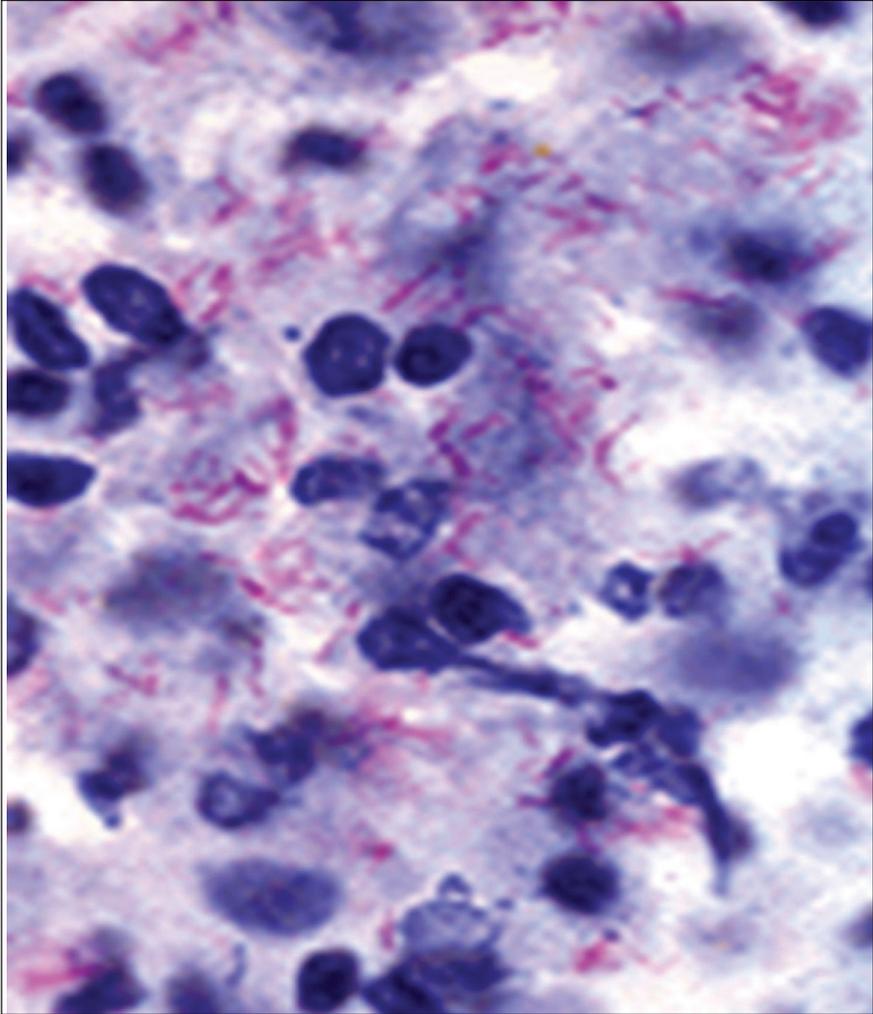
Material de Empiema TB incluido en parafina, caseum y células linfoides
En recuadro menor Bacilo Ácido Alcohol Resistente observado en el mismo por Inmersión



Salpingitis tuberculosas: Epitelio de trompa uterina (en ambos laterales) en estroma células de Langhans rodeadas por células epiteloideas H/E



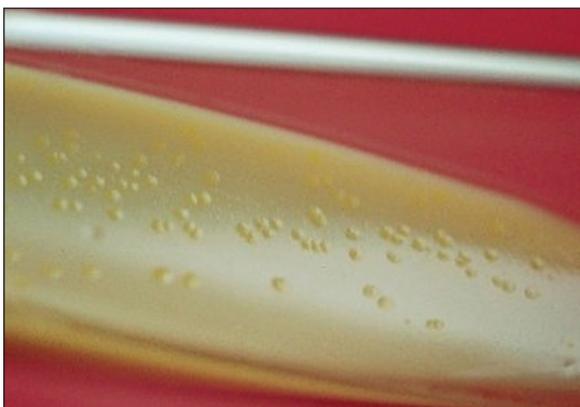
Foco de Ghon: Granuloma tuberculoso con centro caseificado, células gigantes de Langhans y corona de células epiteloideas, en tejido pulmonar. Corte en parafina H/E



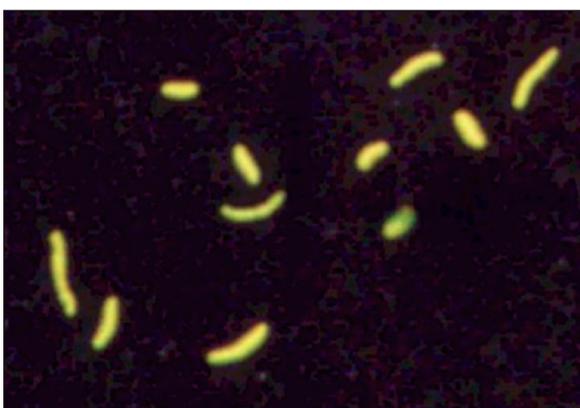
Bacilos ácido-alcohol resistentes.
Corte en parafina. Coloración de Ziehl-Neelsen



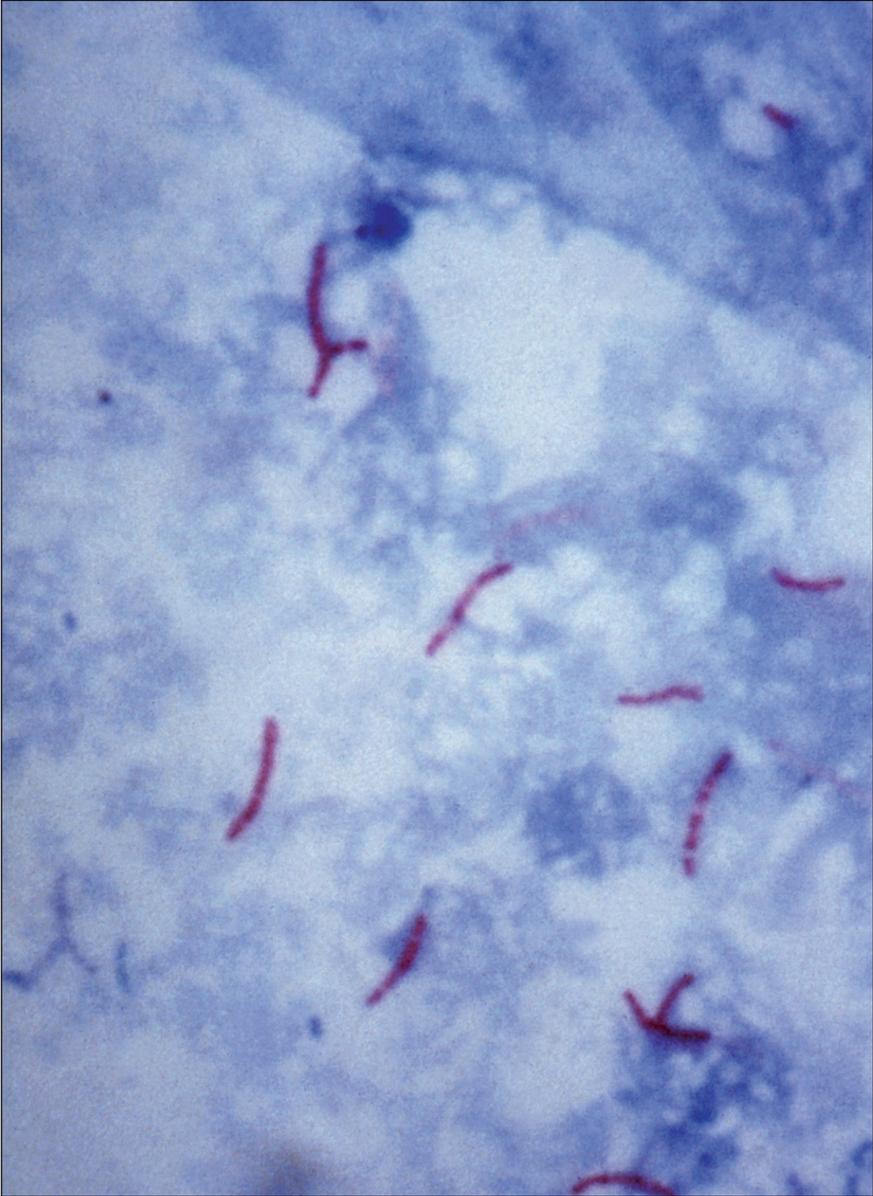
Colonias de *Mycobacterium tuberculosis complex*
en medio de Lowenstein Jensen



Colonias de *Mycobacterium avium complex* en medio de Lowenstein Jensen



Frotis coloreado con Auramina Rodamina,
visto con microscopio de fluorescencia



Coloración de Ziehl Neelsen

CAPÍTULO IX

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

I. BASES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS, por MIGUEL FEOLA* y ANA LÍA CASUSO**

1. *Historia*

A lo largo de la historia de la TB, el hombre sólo ha contado con sus mecanismos de defensa para enfrentarse a *M. tuberculosis*.

En esta lucha ha ganado, en la mayoría de los casos, las defensas orgánicas y por ello tan sólo una pequeña parte de los que se infectan se enferman

Sin embargo, cuando la enfermedad se producía, el pronóstico era malo en la mayoría de los casos.

El destino de los pacientes con TB era realmente malo, ya que la enfermedad mataba más del 50% de los enfermos a los 5 años de su comienzo y un 25% habían fallecido antes de los 18 meses.

La curación sólo se conseguía en el 25-30% de los enfermos, quedando el resto en situación de cronicidad a lo largo de los años, diseminando la enfermedad en la comunidad.

Este pronóstico fue el que motivo numerosos intentos de tratamiento, la gran mayoría de ellos empíricos y sin que se pudiese probar su eficacia.

Por esto cuando se revisa la historia del tratamiento de la TB, es necesario realizar dos grandes divisiones, los intentos terapéuticos realizados antes de la introducción de la quimioterapia, y los últimos 70 años, en los que la posibilidad de tratar y curar con fármacos se ha hecho realidad.

* Médico tisiopneumólogo Jefe Sección Hospital Durand. Docente UBA.

** Médica neumotisióloga Hospital Durand.

Al descubrimiento de la estreptomina (S) por Waksman y Schatz en 1943 y su uso en TB humana desde 1944, seguiría la investigación y el descubrimiento de otros en los años y décadas posteriores que conseguirían que la TB se convirtiera en una enfermedad curable desde mediados de la década de los 50. Se había iniciado la fundamental era quimioterápica de la TB.

Cabe comentar que antes de que estos avances se produjeran, la TB había comenzado a controlarse en los países más ricos, sin que se ejecutara ninguna medida de control. La mejora de las condiciones de vida que se estaban dando en los países desarrollados desde mediados del siglo XVIII empezaba a efectuar un ligero control de la enfermedad, con una baja sostenida del 4-6% anual en las tasas de morbilidad.

Uniendo los efectos de la mejora de las condiciones socioeconómicas y de la quimioterapia, se pueden conseguir descensos continuos del riesgo de infección de un 12-14% anual, que es lo que han conseguido la mayoría de los países desarrollados en los últimos 30-40 años y que ha acentuado más las diferencias con las zonas pobres del planeta.

2. Tratamiento

En la actualidad está ampliamente aceptado que la quimioterapia de la TB, debe basarse en dos importantes consideraciones;

- 1) bacteriológicas: la asociación de fármacos para prevenir la aparición de resistencias
- 2) la necesidad de mantener durante un tiempo prolongado la quimioterapia a fin de evitar la recaída.

3. Asociación de fármacos para prevenir resistencia

Los bacilos que forman una colonia, a pesar de proceder de una sola célula, no tienen un comportamiento homogéneo frente a todos los medicamentos anti-tuberculosos y así, a partir de un determinado número de microorganismos surgen, en sucesivas divisiones, mutantes naturales espontáneos que se comportan como resistentes a alguno de los fármacos.

La mutación es al azar, independiente del medio, está en función del número de la población bacilar, el tipo de medicamento administrado y de la concentración de éste.

En un cultivo de bacilo salvaje, aparece, por mutación espontánea natural, un microorganismo resistente a H por cada $10^5 - 10^6$ bacilos. Esta mutación de los bacilos es independiente para cada uno de los medicamentos, pues se da en diferentes puntos genéticos.

El número aproximado de bacilos que son necesarios para que aparezca uno que sea mutante resistente natural a cada uno de los fármacos se muestra en la siguiente tabla.

Bacilos necesarios para la aparición de un mutante resistente

• H	$1 \times 10^5 - 10^6$ bacilos
• R	$1 \times 10^7 - 10^8$ bacilos
• S	$1 \times 10^5 - 10^6$ bacilos
• E	$1 \times 10^5 - 10^6$ bacilos
• Z	$1 \times 10^2 - 10^4$ bacilos
• Quinolonas	$1 \times 10^5 - 10^6$ bacilos
• Resto	$1 \times 10^3 - 10^6$ bacilos

La posibilidad de que aparezca una resistencia a dos fármacos es igual al producto de sus tasas respectivas de mutación.

Toda *monoterapia* llevara a la selección de resistencias. Por lo que esta totalmente desaconsejada.

Al administrar dos o tres fármacos, la probabilidad de aparición de resistencias es prácticamente nula.

4. Poblaciones bacilares de *M. tuberculosis*

Se dan cuatro posibilidades de crecimiento, que condicionan los fundamentos de las actuales asociaciones de fármacos y la duración del tratamiento. Son las denominadas poblaciones bacilares, y son:

a) Metabólicamente activas y en crecimiento continuo

Representa la mayoría de los bacilos, con una población de $10^7 - 10^9$. Son fácilmente detectables en esputo y están situados en el interior de las paredes de la cavernas, donde las condiciones de pH y presión de oxígeno son ideales. Son extracelulares y causan los fracasos del tratamiento y la aparición de resistencias si no son eliminados en forma uniforme.

Esta población se elimina rápidamente por la acción bactericida de H y, con menor rapidez, por S y R. A la capacidad de eliminar esta población bacilar se le llama acción bactericida y se puede valorar por el porcentaje de negativización de los cultivos al final del segundo mes de terapéutica.

b) Gérmenes en fase de inhibición ácida

Población poco numerosa, de aproximadamente $10^3 - 10^5$ bacilos. Su crecimiento es inhibido por el medio ambiente ácido del interior de los

macrófagos en los intracelulares, o por el pH ácido que existe en zonas inflamatorias de la pared cavitaria. La deficiente oxigenación de su entorno también inhibe su crecimiento. Al no tener actividad metabólica, difícilmente pueden ser eliminados por la acción de los fármacos. Constituyen, junto a la población bacilar en fase de multiplicación esporádica, la denominada flora bacilar persistente, fuente de las recaídas bacteriológicas de la TB. El medicamento más activo frente a esta población bacilar es la pirazinamida (Z). La actividad de la Z se incrementa con la acidificación del medio. La capacidad de los fármacos de poder eliminar esta población y la de multiplicación esporádica se le denomina actividad esterilizante y puede cuantificarse por el número de recaídas que aparecen después del tratamiento.

La actividad esterilizante de la Z ha conseguido disminuir la duración del tratamiento hasta 6 meses.

c) Gérmenes en fase de multiplicación esporádica

Población de aproximadamente $10^3 - 10^5$ bacilos, localizados preferentemente en el caseum sólido, donde el pH es neutro. Tienen largos períodos durmientes, con ocasionales períodos metabólicos. Por ello, los fármacos sólo pueden eliminarlos en estos escasos períodos, no presentándolos, a veces, a lo largo de todo el tratamiento. Por ello, son los causantes, junto con los gérmenes en fase de inhibición ácida, de las recaídas bacteriológicas después de finalizar el tratamiento. Su escasa actividad metabólica impide la posibilidad que desarrollen resistencia.

El fármaco de elección para eliminar esta población es R, fundamentalmente por la rapidez del comienzo de su acción esterilizante (15-20) minutos, en comparación con las 24 horas que a veces necesita H.

d) Población persistente o totalmente durmiente

No tienen actividad metabólica, por eso no existe acción destructiva de los fármacos y es probable que solamente los mecanismos de defensa individuales sean capaces de controlarlos. En teoría esta población sería una de las responsables de las recaídas en situaciones de inmunodeficiencia severa.

5. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se efectúa con drogas quimioterapicas que se clasifican en:

a) *Drogas antituberculosas principales o de primera elección terapéutica*

Este grupo incluye dos drogas muy activas, la *isoniacida* y la *rifampicina* y otras tres menos activas, la *estreptomina*, la *pirazinamida* y el *etambutol*.

b) *Drogas antituberculosas subsidiarias o de segunda elección*

El segundo grupo incluye drogas de menor acción antituberculosa y de mayor toxicidad, como *etionamina* y *protionamida*, *cicloserina* y *terizidona*, *kanamicina*, *capreomicina* y *ácido para-amino-salicílico*.

Se incluye en este grupo los derivados de la *rifamicina SV*, *rifapentina* y *rifabutina*.

También forman parte del grupo las quinolonas: *moxifloxacina*, *ciprofloxacina* y *ofloxacina*.

c) *Drogas antituberculosas de uso restringido*

El tercer grupo incluye drogas que son escasamente utilizadas, ya sea por su baja acción sobre el *M. tuberculosis* o por ser muy tóxicas para el organismo, tales como la *tiacetazona*, la *tiocarbanilida*, la *viomicina* y las *oxitetraciclinas*.

d) *Drogas antituberculosas en experimentación*

El cuarto grupo de drogas corresponde a las que están en fase de experimentación clínica.

6. Esquema terapéutico

La OMS/WHO recomienda como tratamiento de categoría I en dos fases.

a) *Primera fase*

El esquema ideal de tratamiento deberá incluir siempre una primera fase de 2 meses con *H+R+Z+E*. de toma diaria.

b) *Segunda fase*

En cuanto a la segunda fase, esta va a depender de si se puede asegurar o no la supervisión estricta de toda la toma de la medicación.

En el caso afirmativo, la segunda fase deberá llevar *H+R* durante 4 meses, administrados diariamente, o en forma intermitente para

facilitar la supervisión. Se trataría, con los siguientes esquemas 2HRZE/4HR, o 2HRZE/4H2R2, o 2HRZE/4H3R3.

En caso de resistencia a alguno de los fármacos se podrán utilizar los siguientes esquemas alternativos

Esquemas alternativos en caso de resistencia alguno de los fármacos

- Si no se puede usar Z 2HRE/7HR
- Si no se puede usar H 2REZ/10RE
- Si no se puede usar R 2HEZ(S)/10HE
- Si no se puede usar E1 2HRZS/4HR

Además del tratamiento farmacológico debe educarse al paciente para que comprenda la necesidad del cumplimiento estricto del mismo y la ingesta regular de los fármacos, esto es el tratamiento directamente supervisado.

BIBLIOGRAFÍA

1. CAMINERO LUNA, J. A., *Guía de la tuberculosis para médicos especialistas* (2003) en http://www.tbrieder.org/publications/specialist_sp.pdf
2. GONZÁLEZ MONTANER, L. J. - PALMERO, D. y col., *Tuberculosis* (2001) en <http://www.dic.org.ar/libros.htm>
3. FARGA, Victorino, *Tuberculosis*, 2ª ed., Mediterráneo.
4. Programa nacional de control de la tuberculosis. Normas Técnicas 2002.

II. RIFAMPICINA,

por ANA PUTRUELE* y LETICIA LIMONGI**

Es un agente de primera línea para el tratamiento de todas las formas de tuberculosis causadas por organismos con la sensibilidad conocida o presunta a este fármaco. Tiene actividad contra los organismos de reproducción rápida (actividad bactericida temprana) y contra las poblaciones de bacterias así durmientes por lo que tiene una importante actividad esterilizante.

La R es un derivado semisintético de la rifamicina B, extraída del *Streptomyces mediterranei*. Tiene un amplio espectro frente a gérmenes gram positivos y gram negativos. Actúa inhibiendo la síntesis del ADN por inactivación de la polimerasa ARN dependiente del ADN micobacteriano.

Su notable efectividad se basa en la rapidez de su acción ya que es capaz de destruir Micobacterias a los pocos minutos de exposición a la droga. La R tiene acción sobre las subpoblaciones bacilares que por estar

* Médica tisioneumonóloga Hospital de Clínicas.

** Médica tisioneumonóloga Hospital de Clínicas.

atrapadas en las lesiones caseosas o en el interior de los macrófagos viven en bacteriostasis y se multiplican solo esporádicamente por períodos breves.

La R tiene muy buena absorción por vía oral, se distribuye unida a las proteínas plasmáticas en un 90%, la absorción es prácticamente completa, aunque las concentraciones plasmáticas son menores cuando se administra con comidas grasas, no pasa la barrera hematoencefálica normal y sólo atraviesa en menores concentraciones que las sanguíneas, las meninges inflamadas. Su gran liposolubilidad le permite alcanzar concentraciones tisulares similares a las plasmáticas. Tiñe de color rojo anaranjado todos los líquidos orgánicos, incluyendo orina, lágrimas y sudor. Su vida media es de 2 a 5 horas. Es desacetilada por el hígado y eliminada por la bilis siendo reabsorbida en parte por el intestino, un 60% es eliminada por las heces y un 30% por la orina.

La farmacocinética no varía en ancianos, niños, ni pacientes con insuficiencia renal. La dosis recomendada es de 10 mg./K en una toma única preferible antes del desayuno. No es necesario subir la posología por sobre 600 mg. cuando se administra en forma intermitente.

Presentación: cápsulas de 300 mg. Existen en otros países soluciones para uso por vía parenteral. Hay jarabes para pediatría.

Efectos adversos: La toxicidad hepática de la R per se es cuestionable pero cuando se asocia con isoniácida alcanza del 2 al 3%. La R puede ejercer dos acciones sobre el hígado.

- Aparición de ictericia transitoria por competencia con la conjugación y eliminación de la bilirrubina. Se trata generalmente de una ictericia breve, que desaparece al disminuir la dosis de la droga e incluso espontáneamente.
- Hepatitis tóxica que se manifiesta por ictericia franca, malestar general, náuseas, dolor en el hipocondrio derecho, y elevación de las transaminasas varias veces por encima de su valor normal. Es esta una hepatitis más precoz en su aparición que la producida por la isoniácida; en general es más benigna y puede mejorar espontáneamente.
- La R al igual que la isoniácida durante las primeras semanas de su empleo puede determinar pequeñas elevaciones aisladas y transitorias de las transaminasas.

Se han descrito manifestaciones de hipersensibilidad con el empleo de esta droga en forma intermitente.

Después del cuarto mes de tratamiento algunos enfermos desarrollan un cuadro de fiebre, escalofríos, cefaleas, dolores osteoarticulares y malestar general que aparece entre la primera y segunda hora de ingerida la droga es lo que se denomina cuadro gripe-símil.

Otros efectos adversos relacionados con esta medicación son la presencia de púrpura y hemorragia. Tabla I

La R es un potente inductor del citocromo P-450, así como la P-glicoproteína. Varios ejemplos bien documentados de interacciones clínicamente significativas incluyen warfarina, anticonceptivos orales, ciclosporina, itraconazol, digoxina, verapamilo, nifedipino, simvastatina, midazolam e inhibidores de la proteasa. Tabla II

Con la constante disponibilidad de nuevos medicamentos, existe un número creciente y significativo de interacciones medicamentosas nuevas con rifampicina, así por ejemplo cuando R y claritromicina se dan concomitantemente, se reduce significativamente las concentraciones séricas de esta última, lo mismo sucede cuando se utiliza trime-troprima/sulfametoxazol.

La alta frecuencia de asociación HIV/tuberculosis plantea un constante desafío al tomar la decisión de tratar estos enfermos por la conocida interacción de R y antiretrovirales. Tabla III

Las interacciones farmacológicas entre las rifamicinas los nuevos antirretrovirales son complejas y están lideradas a través de la potente inducción del complejo enzimático P450 (CYP450) por parte de las rifamicinas. Tabla IV

Tabla I
Efectos adversos de la Rifampicina

PORCENTAJE NO CONOCIDO

Enrojecimiento, cefalea, mareos, somnolencia, confusión, cambios en el comportamiento, prurito, urticaria, pénfigo, eosinofilia, leucopenia, hemólisis, trombocitopenia (especialmente con altas dosis), hepatitis (rara, menos del 1% cuando se utiliza sola), ataxia, mialgia, debilidad, osteomalacia, alteraciones visuales, conjuntivitis exudativa.

1 a 10 %

Dermatológica: Rash (1 a 5 %)

Gastrointestinal: (1 a e %): Epigastralgia, náuseas, vómitos, diarrea, colitis pseudomembranosa, pancreatitis.

Hepático: Incremento de enzimas hepáticas (por encima de 14 %)

Hepatotoxicidad (cuando se asocia a isoniacida 2%)

Tabla II
Interacciones medicamentosas

Acido Aminosalicílico	Disminuye absorción de Rifampicina
Amprenavir	Posible aumento de la toxicidad
Anticoagulantes Orales	Disminuye efectos anticoagulantes
Anti depresivos	Disminuye efectos antidepresivos

Benzodiazepinas	Disminuye efecto β bloqueantes
Cloranfenicol	Disminuye efecto de benzodiazepinas
Clofazimine	Disminuye efectos de cloranfenicol Posible disminución del efecto de la rifampicina
Clofibrate	Disminuye efectos de clofibrate
Anticonceptivos Orales	Disminuye efectos anticonceptivos
Corticoesteroides	Marcada disminución efectos corticoesteroides
Cyclosporina	Disminuye efectos de cyclosporina
Dapsona	Posible disminución de efectos de dapsona
Delavirdine	Marcada disminución de efectos de delavirdine.
Digitoxina	Efectos de digitoxina disminuidos
Digoxina	Disminuye efectos de digoxina
Diltiacen	Disminuye efectos de diltiacen
Efavirenz	Disminuye efectos de efavirenz
Estrogenos	Disminuye efectos de estrogenos
Fluconazol	Disminuye efectos de fluconazol
Halopidol	Disminuye efectos de halopidol
Indinavir	Posible aumento de la toxicidad
Itraconazol	Disminuye efectos de itraconazol
Ketoconazol	Disminuye efectos de ketoconazol
Mefentoina	Disminuye efectos de mefentoina
Metadona	Disminuye efectos de metadona con rifampicina
Metoprolol	Posible aumento betabloqueante
Mexiletine	Disminuye efectos antiarrítmicos
Nelfinavir	Posible aumento de la toxicidad disminución efectos Nelfinavir Probable disminución efectos de rifabutina
Niferipina	Disminuye efectos antihipertensivos
Fentoina	Disminuye efectos de fentoina
Probenecid	Posible aumento de efectos rifampicina
Progesterona	Disminuye efectos progesterona
Quinidina	Disminuye efectos de quinidina
Ritonavir	Disminuye efectos de ritonavir (rifampicina)
Saquinavir	Marcada disminución efectos de saquinavir
Sulfonilurea	Disminuye efectos de sulfonilurea
Tetraciclina	Disminuye efectos de tetraciclina
Teofilina	Disminuye efectos de teofilina
Tocainida	Posible aumento de los efectos de tocinida
Trimetoprin - Sulfametoxazol	Posible toxicidad a rifampicina
Verapamilo	Disminuye efectos de verapamilo

Tabla III

Porcentaje de caída de concentración plasmática de antiretrovirales con uso de Rifampicina

Indinavir	89
Ritonavir	35
Ritonavir/Lopinavir	75
Nelfinavir	82
Atazanavir	72
Fosamprenavir	82**
Ritonavir/Darunavir	NR ND
Ritonavir/Tipranavir	NR ND
Saquinavir	84
Delavirdine	96
Nevirapine	20–58 6
Efavirenz	25

Tabla IV

Interacciones Rifampicina-Nuevos antiretrovirales

www.interaccionesshiv.com

NO Utilizar	SI Utilizar
Vicriviroc	Enfuvirtide
Etravirina	Maraviroc (600 mg c/12h)*
Rilpivirine	Alpricitabine
Elvitregavir	Elvucitabine
Atazanavir	Racivir
Darunavir	Raltegravir (800 mg c/12h)*
Tipranavir	

* Modificar dosis

BIBLIOGRAFÍA

1. *Tratamiento de la tuberculosis*, Guía práctica elaborada por la Sección Tuberculosis, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.
2. ABBATE, E. H. - PALMERO, D. J. - CASTAGNINO, J. - CUFRE, M. - DOVAL, A. - ESTEVAN, R. - KURIGER, A. - LIMONGI, L. - MORAÑA, E. - MUSELLA, R. - PIBIDA, C. - PUTRUELE, A. M. - TANCO, S. - VESCOVO, M., *Update on Rifampin and Rifabutin Drug Interactions*, Medicina (B. Aires) v. 67 n.3 Buenos Aires mayo/jun. 2007,
3. BACIEWICZ, A. M., *Am J Med Sci* 2008; 335 (2):126–136.
4. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 167. pp 603–662, 2003.

III. ISONIACIDA,

por LILIANA GARCÍA* y LORENA LENGE**

En 1945, Chorine comprobó que algunos derivados de la piridina eran tuberculostáticos, como ya se conocía de la tiosemicarbazona. Se llega así a la hidracida del ácido isonicotínico y a un derivado isopropílico, la iproniacida. De ambas, se comprobó una intensa acción bactericida para el m. tuberculosis, sobre todo la segunda, descartada luego por su potente efecto inhibidor de la mono amino oxidasa (IMAO).

1. Acción farmacológica

El mecanismo de acción de la isoniacida es una unión covalente de la droga activa con el anillo dinucleótido de adenina nicotinamida unido dentro del sitio activo de la *InhA* que es una proteína reductasa de cadena larga transportadora de acyl-enoyl, que actúa en la síntesis de los ácidos micólicos a partir de ácidos grasos y que integran la membrana celular de la micobacteria, responsables a su vez de la ácido resistencia.

Actúa *in vivo* e *in vitro* con una CIM de 0,025-0,05 microgramos por mililitro.

Sin embargo se estima una resistencia natural a la droga en 1/1.000.000 de gérmenes. Alrededor del 50% de las cepas aisladas isoniacido-resistentes tienen mutaciones en el Kat G, y raramente los aislamientos resistentes han tenido mutaciones en *inhA*.

La isoniacida tiene alta actividad bactericida temprana, calculada en uno o dos días ya que los bacilos extracelulares se dividen una o dos veces luego de entrar en contacto con la droga. Se lo mide por la que esta ejerce en la caída de las unidades formadoras de colonias por ml de esputos en los primeros dos días de tratamiento.

Al usar la asociación isoniacida-rifampicina, la isoniacida contribuye poco a la actividad esterilizante total, pero sí lo es en regímenes donde no esté la rifampicina, como ser asociada a etambutol, estreptomycin, ya que estas no tienen ninguna actividad esterilizante.

2. Farmacocinética

Se absorbe por vía oral o parenteral, difundiendo rápidamente a todos los tejidos, siendo su concentración en LCR un quinto de la sérica.

* Médica Tisioneumonóloga Jefe Sección, Hospital Zubizarreta. Docente UBA.

** Médica neumotisióloga Hospital Durand.

Su acción se hace a todo pH y es activa tanto extra como intracelular.

Entre el 70 y el 95% de la isoniacida se excreta el 24 horas por la orina. La mayor parte lo hace acetilada como acetilisoniacida y el resto conjugada con glicina o hidrolizada.

Diversas observaciones desde hace décadas sospecharon la presencia de acetiladores lentos y rápidos de isoniacida, y con la llegada del conocimiento del genoma humano y de la farmacogenómica se conocen los llamados polimorfismos de una sola base, hoy detectables por sencillas pruebas, que pueden con la adaptación de las dosis evitar fracasos terapéuticos y efectos adversos.

3. Dosis

La dosis es de 5 mg/kd con lo que se obtiene una concentración plasmática de 2 microgramos por ml.

Interactúa con diversos fármacos. Los más característicos son:

Fármaco	Competencia	Efecto
Cumarínicos	Citocromo450 2C8/9	aumenta
Alprazolán	Citocromo450 3A4	aumenta
Alcohol etílico	Desconocido	disminuye
Amiodorona	Citocromo450 3A4	aumenta
Antiácidos	Inhibe absorción	disminuye
Antidepresivos tricíclicos	Desconocido	aumenta
Bromazepán	Citocromo450 3A4	aumenta
Codeína	Citocromo450 2A6	disminuye
Cotrimoxazol	Citocromo450 2C8/9	aumenta
Fenotoína	Desconocido	aumenta
Fenobarbital	Citocromo450 2C8/9	aumenta
Glimeridina	Citocromo450 2C8/9	aumenta
Itraconazol	Desconocido	disminuye
Paracetamol	Toxicidad hepática	aumenta
Prednisona	Desconocido	disminuye
Quinidina	Desconocido	aumenta

4. Efectos adversos

Produce fenómenos adversos, a veces significativos. Las polineuritis, especialmente en alcoholistas, se previenen administrando clorhidrato

de piridoxina (vitamina B6) en dosis de 30 a 50 mg por día. Se han comunicado una serie de neuropatías periféricas en pacientes tratados con dosis altas de isoniacida, siendo principal el denominado «síndrome doloroso hombro-mano».

Cuando aparece hepatitis tóxica, hecho no muy frecuente, esta tiene alta mortalidad habiendo obligado a rever los planes de quimioprofilaxis, con isoniacida, adecuándolos a la edad del enfermo, mayor o menor de 35 años, y vinculándolo con el riesgo de contraer hepatitis tóxica.

Otras acciones colaterales son dermatopatías desde el acné cutáneo hasta las dermatitis de Light y aún Steven Johnson.

Desaparecen al suspender el medicamento.

Tiene interacciones, especialmente con hidantoínas.

La gestión de inhibidores de la MAO, más la isoniacida, junto a alimentos ricos en aminas biógenas, tiramina e histamina en especial, puede dar lugar a una interacción con manifestaciones tóxicas (quesos).

BIBLIOGRAFÍA

1. GONZÁLEZ MONTANER, L. J. - PALMERO, D. y col., *Tuberculosis* (2001), en <http://www.dic.org.ar/libros.htm>.
2. Programa nacional de control de la tuberculosis. *Normas Técnicas*, 2002.

IV. ETAMBUTOL,

por MIGUEL IGLESIAS, ANA FELDMAN y NORMA AMBROSINO

1. Origen y química

Es un antibiótico bacteriostático, sintético, hidrosoluble y termoestable, derivado de la etilenodiamina, formado por 2 radicales butanol y 2 radicales imino, cuyo isómero dextrógiro corresponde a la forma activa.

A concentraciones elevadas, también se comprobó un efecto bactericida.

Se sintetizó por primera vez en 1961.

2. Generalidades

Se considera como un fármaco antituberculoso de primera línea en el tratamiento de infecciones por micobacterias tuberculosis, *M. kansasii*, *M. Bovis*, otras *M.* del complejo avium y micobacterias atípicas.

3. Acción farmacológica

In Vitro: inhibe el crecimiento del micobacterium tuberculosis luego de varias horas o días a una concentración entre 0.2 - 2 mcg/ml, siendo menor su potencia con respecto a la Estreptomina y a la Isoniacida, existiendo un sinergismo cuando se asocia con esta última.

En los animales de experimentación, se observó con altas dosis y con una administración continua de etambutol, la aparición de ataxia e hiperreflexia, constatándose a través de la anatomía patológica cambios degenerativos en el SNC, sobre todo a nivel del tapetum lucidum ubicado en el ojo, entre la coroides y la retina.

4. Mecanismo de acción

El etambutol es eficaz en la fase de división celular activa, donde inhibe, por un lado la transferencia del ácido micólico hacia la pared celular de la micobacteria, y por otra parte, impide la síntesis de un polisacárido (arabinogalactano) que forma parte de dicha pared. Se observa, también la disminución del ARN en el bacilo tuberculoso.

5. Farmacocinética

Se administra por vía oral, con una absorción en el tubo digestivo del 80% de la dosis ingerida.

En dosis de 15 a 20 mg/kg se alcanzan niveles terapéuticos en suero, de 2 a 5 mcg/ml en 2 a 4 hs.

Se aloja en los eritrocitos, observándose en éstos, una concentración del fármaco ocho veces superior a la circulante en el plasma.

La vida media es de 2 a 4 hs., aumentando hasta 15 hs. en la insuficiencia renal.

Se distribuye por todo el organismo, encontrándose principalmente en riñones, pulmones y la saliva, también llega al líquido cefalorraquídeo, ya que traspasa las meninges inflamadas.

El etambutol atraviesa la placenta encontrándose en el feto el 30% de los niveles observados en la madre.

También se excreta en la leche materna, donde alcanza concentraciones iguales a las plasmáticas. Sin embargo, no se han demostrado reacciones adversas sobre el feto o el lactante.

Se metaboliza en el hígado, y se elimina principalmente por riñón a través de la filtración glomerular y la secreción tubular.

Aproximadamente el 50 a 75% se excreta sin modificar en la orina de 24 horas y un 15% se elimina como aldehído y ácido dicarboxílico, hasta algunos días después.

Alrededor de un 20% se excreta con las heces, también sin cambios.

6. *Indicaciones y Posología*

Se utiliza en la primera fase (60 días de duración) del tratamiento primario de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, conjuntamente con otros fármacos antituberculosos de primera línea, como son la isoniacida, rifampicina, pirazinamida y/o estreptomycin, a los que acompaña evitando la resistencia bacteriana.

Se administra en el retratamiento acompañando a drogas subsidiarias o de segunda línea.

La dosis es de 25 mg/kg vía oral, hasta un máximo de 1600 mg, aunque habitualmente la toma diaria no sobrepasa los 1200 mg.

Se presenta como clorhidrato de etambutol en comprimidos de 200 y 400 mg, que deben ser conservados a temperatura ambiente, no más de 30° y en lugar seco.

7. *Efectos adversos*

Se reportan relativamente pocos casos, el efecto adverso más importante es la neuritis óptica retrobulbar, que se manifiesta por una disminución de la agudeza visual, y del campo visual, con pérdida de discriminación a los colores en el eje rojo-verde y en ocasiones, la aparición de escotomas centrales o periféricos. Estas reacciones pueden ser uni o bilaterales (en este último caso, puede presentarse como unilateral y luego en forma súbita afectar el ojo con visión conservada), siendo proporcionales a la dosis y generalmente reversibles cuando se suprime la administración del fármaco. Hay un pequeño porcentaje de casos irreversibles.

La forma en que actúa el etambutol para producir esta reacción adversa no es del todo conocida, posiblemente actúe como un quelante del cobre en las células ganglionares de la retina y en las fibras del nervio óptico. El cobre es un cofactor necesario para la citocromo oxidasa, que es una enzima fundamental en el metabolismo celular oxidativo de las mitocondrias y en la transferencia de electrones.

En pacientes que reciben más de 15 mg/kg/día de etambutol se recomienda el control oftalmológico previo y luego mensual. Ante la aparición de cualquier alteración, el tratamiento debe ser interrumpido. Se observa en el 5% de los pacientes que reciben 25 mg/kg/día y 1% de los que reciben 15 mg/kg/día.

No se administra en menores de 5 años, y es dudosa su administración a menores de 13 años ya que es difícil controlar, en estos casos, los cambios en la agudeza visual.

Otras reacciones adversas observadas durante el tratamiento con etambutol han sido erupciones cutáneas, prurito, fiebre, cefalea,

malestar general, confusión, mareos, trombocitopenia, nefritis intersticial, artralgias, neuropatía periférica, parestesias, molestias gastrointestinales, anorexia, vómitos, e hiperuricemia.

Esta última debido a que el etambutol aumenta la concentración de ácido úrico sanguíneo por disminución de la excreción renal de los uratos. Corresponde controlar los valores de uricemia durante el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia renal se deben administrar dosis reducidas teniendo en cuenta el aclaramiento de creatinina:

CrCl >50 ml/min: no se necesita reajustar la dosis

CrCl 10-50 ml/min: aumentar el intervalo entre dosis a 36 horas

CrCl < 10 ml/min: aumentar el intervalo entre dosis a 48 horas

8. *Contraindicaciones*

Hipersensibilidad a la droga.

Neuritis óptica preexistente, retinopatía diabética.

Niños o individuos incapaces de reconocer alteraciones visuales.

9. *Interacciones*

Las sales de aluminio reducen la absorción del etambutol. Se recomienda esperar un mínimo de 3 o 4 horas después de la ingestión del fármaco para administrar un preparado a base de aluminio.

El etambutol puede reducir la eficacia de la inmunización con la vacuna BCG.

10. *Sobredosificación*

No existe ningún antídoto específico. El vómito provocado y el lavado gástrico pueden ser útiles si se aplican dentro de las primeras 2 horas de la ingestión. Más tarde, puede ser conveniente realizar diálisis. Se recomienda un cuidado principalmente sintomático y de sostén.

BIGLIOGRAFÍA

1. LITTER, M., *Quimioterapia de la tuberculosis y de la lepra*. LITTER, M., *Compendio de Farmacología*, Buenos Aires, El Ateneo, 1979, ps. 571-85.
2. GOODWIN, R., *Tuberculosis pulmonar*, BEESON, P. B. - McDERMOTT, W., *Tratado de Medicina Interna* de Cecil - Loeb, Madrid, España, Importécnica, 1978, ps. 464-73.
3. SANTAELLA, R. M. - FRAUNFELDER, F. W., *Ocular Adverse Effects Associated with Systemic Medications*, *Drugs* 67(1): 75-93, 2007.
4. TCHOULAMJAN, A. - SARRASQUETA, P. DE, *Actualización en Quimioantibióticoterapia Infecciológica*, Buenos Aires, Ediciones Riosil S.A., 1983.

5. MANDELL, G. L. - BENNETT, J. E. - DOLIN, R. - *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, New York, United States of America, Editorial Churchill Livingstone, 1995.
6. DE SALVO, M. C., *Drogas antituberculosas*, DE SALVO M. C., *Neumotisiología en la Práctica Clínica*, Buenos Aires, 1ª ed., 2003, ps. 135-142.
7. ABBATE, E. H., *Tuberculosis*. ABBATE, E. H. - GENE, R. J. - JOLLY, E. C., *Medicina Respiratoria. Texto de Neumonología*, Buenos Aires, Akadia Editorial, 1998, ps. 167-183.
8. STRUTHERS, J. K. - WESTRAN, R. P., *Bacteriología Clínica*, Barcelona, Masson, 2005.
9. DANIEL, M. A. - PASCAL, D. I. - DEHM, E. J., *Ocular Tuberculosis*. SCHLOSSBERG, D., *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*, Philadelphia, Saunders Company, 1999, ps. 164-74.

V. PIRAZINAMIDA,

por ROSSANA BILLONE*, ÁNGEL TURGANTI**
y GUILLERMO MAIDANA***

La pirazinamida es una droga de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis. Es un derivado del ácido nicotínico, particularmente activo a pH ácido, lo que le confiere propiedades esterilizantes. Tiene una marcada actividad sobre las poblaciones bacilares que se encuentran en el interior de las células y de los macrófagos, así como en el ambiente ácido de los focos caseosos.

Resulta sumamente eficaz durante los dos primeros meses de tratamiento, mientras persisten los cambios inflamatorios agudos, y su uso permite acortar las pautas terapéuticas y disminuir el riesgo de recaídas.

La pirazinamida se absorbe bien por el tracto gastrointestinal y difunde ampliamente a todo el organismo. La concentración media plasmática se alcanza a las 2 horas y la vida media es de 10 horas. Por hidrólisis se transforma en el hígado en el ácido pirazinoico, que es el metabolito activo. La droga se excreta por filtración glomerular.

La dosis diaria es de 25 mg/kg, máximo 2 gr/día.

Es activa sobre el bacilo *Mycobacterium Tuberculosis* variedad humana, siendo inactivo contra otras micobacterias, incluyendo *M. Bovis*, que tiene resistencia natural a pirazinamida.

1. Efectos adversos

La toxicidad hepática fue el efecto secundario más grave cuando se inició el uso de la pirazinamida a dosis altas. En la actualidad con las dosis utilizadas la hepatitis es mucho menos frecuente, alrededor

* Médica tisiopneumóloga Hospital Ferrer.

** Médico neumotisiólogo Hospital Ferrer.

*** Médico neumotisiólogo Hospital Ferrer.

del 1%. Las elevaciones de las transaminasas séricas son la primera manifestación, por lo que se recomienda efectuar controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y repetirlos a intervalos frecuentes mientras dure el mismo. Se puede producir ictericia en un 5%.

Las manifestaciones secundarias más frecuentes son las poliartalgias que pueden ocurrir en un 40% de los pacientes. Por lo general mejoran con aspirina o antiinflamatorios no esteroides, y rara vez requieren suspensión del tratamiento.

Se pueden producir síntomas gastrointestinales como náuseas y con menor frecuencia vómitos.

El ácido pirozinoico inhibe la secreción tubular de ácido úrico a nivel del túbulo renal lo que puede conllevar hiperuricemia, que por lo general es asintomática. Rara vez se desencadenan ataques de gota, por lo general en pacientes con antecedentes previos.

Pueden producirse en algunos casos erupciones cutáneas por lo general autolimitadas, y fotosensibilidad, por lo que se aconseja a los pacientes no exponerse al sol.

2. Uso de la pirazinamida en situaciones especiales

En los niños la dosis es de 25 mg/Kkg. Se absorbe menos que en los adultos y con mayor lentitud. Los efectos adversos son muy poco frecuentes.

Con respecto a su uso durante el embarazo, hay poca información por lo que en USA no se la recomienda. Sin embargo la Organización Mundial de la Salud la incluye en el tratamiento de la embarazada con tuberculosis.

En la insuficiencia renal, si bien el metabolismo de, la pirazinamida se produce básicamente en el hígado, como su metabolito se excreta por orina, se requiere un ajuste de la dosis. Además el riesgo de hiperuricemia en estos pacientes es mayor.

Respecto a los pacientes con enfermedad hepática, la pirazinamida debe ser administrada con precaución y con estrictos controles clínicos y de laboratorio.

Los pacientes con diabetes también deben ser monitoreados pues las cifras de glucemia pueden ser difíciles de controlar.

BIBLIOGRAFÍA

1. GOODMAN GILMAN, A. y col., *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 6ª edición, Panamericana, Buenos Aires, 1982.
2. American thoracic Society/ Center for diseases control and prevention / Infectious diseases Society of America: *Treatment of tuberculosis*, Am J Respir Crit Care Med. Vol 167, pp. 603-662.

3. WHO. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, Second Edition, 1997.
4. FARGA, V., *Tuberculosis*, Santiago de Chile, 2ª edición, Mediterráneo, 1992.
5. SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA. Comité Nacional de Neumonología. Comité Nacional de Infectología, *Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil*, Arch argent. Pediatr. 2002; 100: 159-178.

VI. ESTREPTOMICINA,

por LUIS GERMANI*, ENRIQUE PAZ** y DANIEL MIRETTI***

1. *Características y mecanismo de acción*

La Estreptomycin (S) fue la primera y más efectiva monodroga en el tratamiento de la tuberculosis disponible para su uso clínico. Fue aislada del *Streptomyces griseus* por Waksman y col. en 1943¹. En un comienzo se utilizó en altas dosis, pero su toxicidad y la aparición de microorganismos resistentes limitaron su uso. Así este antibiótico fue administrado en dosis menores, pero como monodroga no era útil. Años más tarde el descubrimiento de otros agentes la convirtió en una droga de primera línea en la terapia combinada antituberculosa.

La S es un antibiótico aminoglucósido, con una base triácida que se compone de estreptidina, estreptosa y N-metil-L glucosamina. Los dos últimos componentes son los referidos como estreptobiosamina. El sulfato de estreptomycin es un polvo blanco, bastante soluble en agua e insoluble en alcohol. La S es más activa a pH alcalino² e inhibe la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose a una proteína superficial de la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos, distorsionando la "región de reconocimiento" del ribosoma y causando una lectura errónea del mensaje que lleva el ARNm. Esto da por resultado la inserción de aminoácidos inapropiados y la síntesis de proteínas no funcionales. En las células con resistencia cromosómica a la S, falta o está alterada la proteína específica que sirve como sitio de unión.

2. *Farmacocinética*

No tiene buena absorción gastrointestinal, por lo cual debe aplicarse por vía parenteral². La S es fácilmente absorbida en el sitio de la inyección, la concentración máxima en suero ocurre en 1 a 2 horas y pueden existir cantidades demostrables de la droga en los tejidos luego

* Médico tisiopneumólogo Jefe Sección Hospital Fernández Docente UBA.

** Médico tisiopneumólogo, Hospital Fernández.

*** Médico tisiopneumólogo Hospital Fernández.

de 6 a 9 horas de la inyección. Se distribuye ampliamente en los líquidos y tejidos corporales, pero no penetra en grado importante al SNC, LCR o líquidos articulares a menos que estén inflamados. Penetra mal en células vivas y por eso es sólo ligeramente activa contra las bacterias intracelulares³.

Se excreta principalmente por orina por filtración glomerular. En presencia de daño renal que conduzca a retención nitrogenada, la excreción de S es defectuosa y puede ocurrir la acumulación de niveles tóxicos rápidamente.

3. Actividad antimicrobiana

Es bactericida para el bacilo de la tuberculosis *in vitro*. Concentraciones menores a 0,4 ug/ml pueden inhibir su crecimiento. La gran mayoría de micobacterias tuberculosas son sensibles a 10 ug/ml^{4, 5}.

S y etambutol sean mostrado aproximadamente equivalentes cuando fueron utilizadas en la fase inicial en regímenes de 6 meses de tratamiento. Sin embargo la relativamente alta frecuencia de resistencia en los países de alta incidencia de tuberculosis limita su utilización⁶.

La American Thoracic Society, el Centers for Disease Control and Prevention y la Infectious Diseases Society of America clasifican a la S como una droga de segunda línea⁶ mientras que la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria la considera un fármaco de primera línea⁷.

El *M. Kansasii* es frecuentemente sensible mientras que otras *Micobacterias* no tuberculosis son sólo susceptibles ocasionalmente. La resistencia primaria al *Micobacterium tuberculosis* se ve en el 2 al 3% y puede ser debida a resistencia por mutación del material genético. La selección de bacilos TB resistentes ocurre tanto *in vivo* como *in vitro* cuando se realiza monoterapia prolongada con S. La resistencia se desarrolla a los 4 meses de tratamiento⁸.

4. Efectos adversos y precauciones

Local: El dolor en el sitio de la inyección es común pero usualmente no intenso.

Neurotoxicidad: Puede producir parestesias y raramente interacción con los relajantes musculares produciendo debilidad muscular respiratoria postoperatoria^{6, 7}.

Ototoxicidad: El efecto adverso más serio es el trastorno de la función vestibular (vértigo y pérdida del equilibrio). La frecuencia e intensidad es proporcional a la edad del paciente, a las concentraciones sanguíneas del medicamento, a la duración de su administración y al uso concomitante de diuréticos (furosemda y ácido etacrínico). El trastorno vestibular puede presentarse después de unas pocas semanas de concentraciones

sanguíneas usualmente elevadas (por ejemplo en pacientes con daño renal). La pérdida de la audición es menos frecuente que el daño vestibular.

Nefrotoxicidad: Ocurre menos frecuentemente que con Amikacina, Kanamicina y Capreomicina. En altas dosis la S puede tener efecto nefrotóxico, especialmente en individuos con función renal alterada previamente y en pacientes mayores de 59 años en los que se sugiere la reducción de la dosis a 10 mg/kg/dosis (750 mg)⁶. La insuficiencia renal requiere la discontinuación de la droga en el 2 % de los casos⁶.

Uso en la insuficiencia renal: S debería ser utilizada con precaución en la insuficiencia renal donde se incrementa su oto y nefrotoxicidad. Debido a que el clearance es exclusivamente renal el ajuste de la dosis es esencial en pacientes seniles y bajo hemodiálisis en donde la frecuencia de administración debería ser reducida a 2-3 veces por semana manteniendo la dosis en 15 mg/kg/dosis para mantener el efecto bactericida dependiente de la concentración (6, 7). Con un clearance de 80-50 ml/min el intervalo de dosis sugerido es de 48 hs, con un clearance de 49-10 ml/min el intervalo es de 72 hs, con un clearance menor de 10 ml es de 96 hs mientras que en los pacientes hemodializados se debería administrar 0,5 gr post-diálisis.

Uso en embarazo: Está contraindicado su uso en el embarazo por la toxicidad fetal^{6, 7}.

Uso en la insuficiencia hepática: No requiere precauciones.

Monitoreo de la toxicidad: Se debería efectuar una audiometría, test de función vestibular y creatinina como estudios basales. Luego debería efectuarse mensualmente un dosaje de creatinina e interrogatorio de síntomas auditivos y vestibulares (en caso de ser positivo pedir audiometría y test vestibular)⁶.

5. Dosis y formas de presentación

Dosis: 15 mg/kg/día no superando 1 gr diario, se administra 5-7 veces por semana durante los primeros dos meses o hasta la conversión de los cultivos⁶, con una dosis total de 45-50 gr.

Vía de administración: IM o EV lenta.

Presentación: frasco ampolla conteniendo 1gr de S.

BIBLIOGRAFÍA

1. BEAM, T. R., *Fármacos usados en el tratamiento de la Tuberculosis: agentes antimicrobianos*, In Smith C. M. Farmacología, Editorial Médica Panamérica, Buenos Aires, 1999, p. 818.

2. GOODMAN & GILMAN'S, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Edition 10. Antimicrobial Agents: Drugs Used in the Chemotherapy of Tuberculosis, Mycobacterium avium Complex Disease, and Leprosy. Mc Graw Hill Internacional, Tenth Edition, 2001, 1273-1293.
3. MEYERS, F. - JAWESTZ, E. - GOLDFIEN, A., *Manual de Farmacología Clínica*, Manual Moderno, México DF, 1993, ps. 628-633.
4. BASS, J. - FARER, L., *Treatment of Tuberculosis Infection on Adults and Children*, American Thoracic Society, 1994; 149: 1359-1374.
5. CROFTON, J., *Medicamentos utilizados en la Quimioterapia*, Tuberculosis Clínica, 1994; 185-198.
6. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention Infectious Diseases Society of America: *Treatment of Tuberculosis*, Am J Respir Crit Care Med. 2003; Vol 167, 603-662.
7. ABBATE, E. - PALMERO, D. y col., *Tratamiento de la Tuberculosis. Guía Práctica elaborada por la Sección Tuberculosis de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria*, MEDICINA, 2007; 67: 295-305.
8. PELOQUIN, Ch., *Using Therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs*, In Clinics in Chest Medicine. 1997; 1: 79-87.

VII. FLUOROQUINOLONAS,

por ROSA ORBÁN*, DIEGO LITEWKA**
y LAURA GIORCELLI***

1. Farmacología

Las quinolonas fluoradas son las que corresponden a las de segunda, tercera y cuarta generación. Las de nuestro interés en el tratamiento de situaciones especiales de tuberculosis son: ciprofloxacina, levofloxacina y ofloxacina (las tres de segunda generación), gatifloxacina y moxifloxacina (ambas de cuarta generación).

Mecanismo de acción: estos fármacos ingresan a las bacterias inhibiendo una enzima que prepara al ADN para la replicación o la transcripción que es la ADN-girasa. Las quinolonas más antiguas del grupo presentan un espectro antibacteriano dirigido especialmente contra las bacterias gram negativas, pero los nuevos compuestos fluoroquinolónicos actúan también frente a bacterias gram positivas, anaerobios y micobacterias.

Absorción: las fluoroquinolonas se absorben bien por vía oral, presentan baja unión a las proteínas plasmáticas y alcanzan concentraciones superiores a las plasmáticas en bronquios, riñón, pulmón, estómago y

* Médica tisiopneumóloga, Hospital Fernández, Docente UBA.

** Médico tisiopneumólogo, Hospital Fernández, Docente UBA.

*** Médica tisiopneumóloga, Hospital Fernández, Docente UBA.

líquido sinovial, siendo sólo inferiores en líquido cefalorraquídeo, tejido adiposo y el ojo. Atraviesan la placenta y se concentran en el líquido amniótico. Se excretan por la leche por lo cual deben evitarse en la lactancia¹.

Dosis: Ciprofloxacina: VO 250 a 750 mg cada 12 horas

Ofloxacina: 400 a 600 mg por día

Levofloxacina: 500 mg por día

Gatifloxacina: 400 mg por día (no está disponible en nuestro país)

Moxifloxacina: 400 mg por día

2. Introducción

La TB continúa siendo un problema significativamente importante a nivel mundial. El tratamiento con drogas de primera línea (H-R-Z-E-S) muchas veces produce efectos adversos o resistencias del micobacterium a algunos de estos fármacos, es en estas situaciones donde las fluoroquinolonas pueden ser utilizadas y demostraron poseer buena actividad bactericida contra el micobacterium *in vitro* (levofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina) e *in vivo* (gatifloxacina y moxifloxacina). De este modo se han convertido en agentes atractivos en el tratamiento de la TB. Las dos últimas tienen buena penetración macrofágica y excelente actividad bactericida.

Las fluoroquinolonas fueron introducidas en 1980 y recomendadas en el uso de infecciones respiratorias, genitourinarias y gastrointestinales. Son de relativa reciente utilización contra el micobacterium.

3. Utilidad sobre el Micobacterium TB

La actividad *in vitro* de la gatifloxacina y moxifloxacina se cree que es similar a la de la isoniacida, en especial la última. Recientemente la ATS consideró a la gatifloxacina, moxifloxacina y levofloxacina agentes de segunda línea para el tratamiento de pacientes con multiresistencias a drogas de primera línea o en quienes presentan intolerancia².

La moxifloxacina mostró la mejor actividad antibacterina *in vitro*, pudiendo este hecho estar relacionado a su estructura química. La CIM de la misma es cuatro veces más baja que la de la levofloxacina⁷. Del mismo modo que se encontró que su actividad bactericida es comparable a la de la isoniacida, tendría una importante actividad esterilizante. Si bien se describe resistencia de clase parecería ser posible mantener sensibilidad a la moxifloxacina en casos de resistencia *in vitro* a la ofloxacina^{3,4}.

Se piensa que tanto la gatifloxacina como la moxifloxacina pueden reemplazar al etambutol en el régimen inicial de los dos primeros

meses, y que la moxifloxacina podría reemplazar a la isoniacida. Los pacientes que reciben cualquiera de las dos negativizan el esputo más rápido que con ofloxacina⁵.

La sustitución de fluoroquinolonas en particular la más antiguas como ciprofloxacina en drogas de primera línea es claramente deficiente, aumentan significativamente el número de fallas de tratamiento y retardan la negativización del esputo.

La moxifloxacina sería más efectiva que la gatifloxacina ya que esta última presenta más efectos adversos⁶.

4. Efectos adversos

a) Moxifloxacina

- Alteraciones hepáticas, se notificaron algunas graves, los síntomas aparecieron en general a los 3 a 10 días de iniciado el tratamiento, pero hubo casos aislados de efectos hepatotóxicos tardíos que ocurrieron casi siempre entre 5 a 30 días después de finalizado el tratamiento. Por lo anterior se contraindica en personas con alteración de la función hepática y en aquellos en que las transaminasas están aumentadas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

- Tendinitis.
- Neurotoxicidad, delirio.
- Reacciones cutáneas, rash, se reportaron 3 Sind. de Stevens Johnson.
- Prolongación del intervalo QT, en personas con prolongación congénita del mismo.
- Como interacción, puede duplicar el nivel de digoxina y limitarse su absorción con antiácidos⁸.

b) Ofloxacina

- Gastrointestinales
- Del SNC
- Sobre los cartílagos de crecimiento (no utilizar en niños)
- Prolongación del intervalo QT
- Rash y fotosensibilidad

c) Levofloxacina

- Tendinitis en especial aquiliana
- Hipoglucemias
- Trastornos gastrointestinales
- Fotosensibilización

- Prolongación del intervalo QT
- Neuropatía periférica⁹.

d) *Gatifloxacin*

- Alteraciones gastrointestinales
- Prolongación del intervalo QT
- Puede duplicar los niveles de digoxina
- Hiper o hipoglucemia en casos aislados⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. KANENGUISER, P., *Quinolonas*, Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.
2. MOADEBI, S. - CURTIS, K. - FITZGERALD, M. y col., *Fluoroquinolones for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis*, Review article Drugs. 2007.2077-2099.
3. ABBATE, E. - PALMERO, D. - CASTAGNINO, J. Y COL., *Tratamiento de la Tuberculosis*, Medicina. 2007. 67: 295-305.
4. VEZIRIS, N. - TRUFFOT-PERNOT, CH. - AUBRY, A. y col., *Fluoroquinolone Containing third line Regimen against Mycobacterium Tuberculosis in vivo*, Antimicrobial agents and chemotherapy. 2003. 47: 3117-3122.
5. ALVIREZ FREITES, E. - CARTER, J. - CYNAMON, M., *In vitro and In vivo activities of Gatifloxacin against Mycobacterium Tuberculosis*, Antimicrobial agents and chemotherapy. 2002. 46: 1022-1025.
6. PLETZ, M. - DE ROUX, A. - ROTH, A. y col., *Early Bactericidal Activity of Moxifloxacin in Treatment of pulmonary Tuberculosis*, Antimicrobial agents and chemotherapy. 2004. 48: 780-782.
7. ABBATE, E. - VESCOVO, M. - NATIELLO, M. y col., *XDR- TB en Argentina*, Revista AAMR. 2007. 1: 19-25.
8. GARCÍA DEL BUSTO, N., *Alteraciones hepáticas y reacciones cutáneas graves por moxifloxacin*, OFFARM, 2008, Vol. 27, N° 8.
9. ABBATE, E. - PALMERO, D. y col., *Consenso Tuberculosis AAMR*, Capítulo Tratamiento, 2005/2006.

VIII. ETIONAMIDA - PROTIONAMIDA, por RICARDO NENEZIAN*

Estructura química: Son derivados sintéticos de la tioisonicotinamida que se absorben por vía enteral.

Son agentes antituberculosos de uso oral, se las usa como drogas de segunda línea y siempre asociadas a otros antituberculosos, en especial en las formas multirresistentes. Además son útiles en el tratamiento de

* Médico pediatra Hospital Zubizarreta.

otras enfermedades producidas por micobacterias y se incluye en el tratamiento de la Lepra multibacilar según recomendación de la OMS.

Mecanismo de acción: no se conoce con exactitud, pero se cree que interfiere la síntesis de proteínas de los microorganismos susceptibles, no sabiéndose bien a que nivel. Puede tener efecto bactericida y bacteriostático. La concentración inhibitoria mínima para el *Mycobacterium Tuberculosis* es de 0,6 a 2,5 mcg/ml.

Farmacocinética: luego de su administración oral se absorben en su totalidad sin experimentar ningún tipo de metabolismo de primer paso. Se unen a las proteínas del plasma en un 30% y se distribuyen con facilidad por todo el organismo. Las concentraciones plasmáticas y tisulares son similares y tiene buena penetración a través de la barrera hematoencefálica.

Dentro de la circulación sistémica se metabolizan extensamente formando metabolitos activos e inactivos. Menos del 1% es eliminado en la orina sin alterar, el resto se excreta en forma de metabolitos, uno de los cuales, el sulfóxido, muestra actividad antimicrobiana significativa contra el bacilo de la tuberculosis.

Estudios animales muestran que presentan efectos teratogénicos, pero aún no se han desarrollado estudios de este tipo en humanos por lo que no es aconsejable el uso de estas drogas durante el embarazo.

No se han detectado niveles en la leche materna por lo que la lactancia no parecería ser una contraindicación.

Indicaciones y Posología: Están indicadas en el tratamiento de la Tuberculosis activa por *M. Tuberculosis* resistente a la isoniazida y/o rifampicina, o cuando el enfermo presenta intolerancia a otras medicaciones.

No se deben utilizar como monofármacos, debido a que forman rápidamente resistencias. La elección del segundo fármaco es importante y se debe realizar en base a las pruebas de susceptibilidad o antibiogramas.

Si los resultados de estas pruebas muestran que la cepa aislada del enfermo es resistente a algunos de los antituberculosos de primera línea (isoniazida/rifampicina), pero sensible a etionamida o protionamida, el antibiótico a asociar será alguna de las drogas sensibles. Si la cepa es multiresistente (Isoniazida más rifampicina) deberá ser administrada junto a otros dos antibióticos sensibles. Algunos de los antibióticos susceptibles de ser administrados en forma conjunta son la cicloserina, etambutol, kanamicina, isoniazida, pirazinamida, rifampicina, estreptomina y la capreomicina.

Las dosis usuales en el adulto son de 15 a 20 mg/Kg./día, administradas en una sola toma, o en más veces si la tolerancia gástrica del

paciente no es buena. Dosis máxima en el adulto es de 0,5 a 1 g/día (media 750 mg/día).

No se conocen las dosis óptimas en pediatría, aunque se suelen recomendar de 10 a 20 mg/Kg/día dividida en 2 o 3 dosis después de las comidas, o una dosis única de 15 mg/Kg/día.

Contraindicaciones y Precauciones: están contraindicadas en pacientes con insuficiencia hepática y en aquellos que hallan mostrado hipersensibilidad al fármaco. Debido a la hepatotoxicidad se recomienda vigilar la función hepática. También se recomiendan exámenes oftalmológicos durante los tratamientos largos. Los pacientes diabéticos deben controlar los niveles de glucemia ya que pueden provocar hipoglucemia.

Se recomienda el control de la función tiroidea puesto que se han reportado casos de hipotiroidismo con o sin bocio durante el tratamiento. En el ratón se han producido carcinomas de tiroides en los estudios de toxicidad a largo plazo y con dosis elevadas del fármaco.

Interacciones: Aumentan transitoriamente los niveles plasmáticos de la isoniazida. Puede potenciar los efectos adversos de otros fármacos antituberculosos administrados conjuntamente, en particular se han descrito convulsiones cuando se asoció a cicloserina.

Administrada en conjunto con pirazinamida pueden incrementar la toxicidad hepática de ambos fármacos por lo que no se aconseja asociarlos con esta droga.

Se han denunciado reacciones psicóticas en casos de consumo excesivo de alcohol.

Reacciones Adversas:

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, salivación, sabor metálico, anorexia y pérdida de peso. Estas reacciones son dosis dependiente. La reducción de la dosis, el uso de antieméticos o la administración con las comidas minimiza estos efectos.

La protionamida es mejor tolerada que la etionamida.

Sistema nervioso: alteraciones psicóticas incluyendo depresión mental, mareos, vértigos, cefaleas e hipotensión postural. Raramente se han comentado casos de neuritis óptica, diplopía, visión borrosa, y síndrome simil pelagra. Estos se previenen con la administración de piridoxina.

Hepáticos: aumento de transaminasas y de bilirrubina sérica. Hepatitis con o sin ictericia.

Otras reacciones: reacciones de hipersensibilidad como rush, fotosensibilidad, trombocitopenia y púrpura. Ocasionalmente hipoglucemia, ginecomastia, impotencia y acné.

Presentación: Comprimidos de 250 mg.

BIBLIOGRAFÍA

1. JENNER, P. J., *Plasma Levels of Ethionamide and Prothionamide in a Volunteer Following Intravenous and Oral Dosages*, *Lepr Rev* 58:31-37.1987.
2. PELOQUIN, C. A., *Pharmacology of the Antimycobacterial Drugs*, *Med Clin North Am* 77(6):1253-1262.1993.
3. FEIGIN, R. D. - CHERRY, J. D., *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 2nd Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1987, pp 1371-1372.
4. NELSON, W. E. - BEHRMAN, R. E. - VAUGHAN, V. C. (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 13th edition Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1987, p. 636.
5. *Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children* *AM J Respiratory and Critical Care Medicine*, 149:1359-1374. 1994.
6. BRITISH TUBERCULOSIS ASSOCIATION (1968), *Comparison of toxicity of prothionamide and ethionamide: a report the research committee of the British tuberculosis association*, *Tubercule*, 49 (2): 125-135.

IX. CICLOSERINA - TERIZIDONA,

por CÉSAR SALOMONE*

La *cicloserina*, es un antibiótico de amplio espectro producido por el *streptomyces orchidaceus* utilizado como fármaco de segunda línea en el tratamiento de la tuberculosis. Se lo utilizó también en infecciones del tracto urinario, pero con el advenimiento de fármacos más eficaces y menos tóxicos ha entrado en desuso.

Se aisló por primera vez en 1955 de un caldo de cultivo de fermentación.

La *cicloserina* es la D-4-amino-3-isoxazolidona.

La droga es estable en solución alcalina, sin embargo cuando se la expone a pH neutro o ácido se destruye rápidamente¹.

Tiene un PM de 102⁰⁹ 2.

1. *Mecanismo de acción y actividad antibacteriana*

Actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, más específicamente en la etapa citoplasmática, donde las bacterias sintetizan los precursores del péptidoglicano –que confieren rigidez y estabilidad a la pared–, opera sobre la base de su analogía estructural con la D-alanina, compitiendo con dos enzimas bacterianas, la alanina-racemasa y la alanina-sintetasa, implicadas en la síntesis de la pared bacteriana, en consecuencia la constitución de péptidoglicanos es incompleta, generando una pared imperfecta que conduce a la lisis de las bacterias^{3, 4}.

* Médico neumotisiólogo Hospital Piñero.

La cicloserina tiene actividad frente a varios microorganismos gram-positivos y gram-negativos, siendo particularmente efectiva frente al *Mycobacterium tuberculosis*.

La cicloserina inhibe *in vitro* el crecimiento de enterococo, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, especies de *Nocardia* y *Chlamydia*^{1, 5}.

También son sensibles otras mycobacterias: *Mycobacterium avium*; *bovis*; *intracellulare*; *kansasii*; *marinum*; *smegmatis*; *ulcerans*⁶.

La CIM para inhibir al *M. tuberculosis* oscilan entre 5 y 20 µg/ml, obteniéndose picos séricos de alrededor de 10 µg/ml a las 4 h de una dosis oral de 250 mg.

No habría resistencia cruzada entre la cicloserina y otros tuberculostáticos, y de existir la misma parece depender de alteraciones en la D-alanil-D-alanina sintetasa^{1, 4}.

2. Farmacocinética

Es rápidamente absorbida por vía oral, siendo la biodisponibilidad del 70 al 90%. Los niveles plasmáticos máximos ocurren a las 3-4 horas después de la administración siendo del orden de los 10 µg/ml.

El fármaco no se une a las proteínas del plasma.

Se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales, con concentraciones similares a las observadas en el plasma. También se encuentra presente en la bilis, esputo, y tejido linfático.

Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son 50-80% con meninges normales e iguales a las plasmáticas cuando las meninges están inflamadas.

Cruza fácilmente la barrera placentaria y se distribuye en el líquido amniótico y en la leche materna, excretándose el 0.6% por esta vía, lo que dado los potenciales efectos adversos en el lactante deberá evaluarse la suspensión del fármaco o del amamantamiento. Se metaboliza en el hígado (35%).

Con función renal normal, el 60-70% de la dosis se elimina en la orina sin cambios, la vida media de eliminación es de 10-25 horas, en pacientes con insuficiencia renal aumentan tanto los niveles plasmáticos como la semivida de eliminación, siendo necesario un reajuste de la dosis. El fármaco es dializable^{1, 7, 8, 9}.

3. Posología

Se administra por vía oral, y se presenta en cápsulas de 250 mg.

Las cápsulas deben ser almacenadas en envases herméticamente cerrados y a temperatura menor de 40 °C, preferentemente entre 15-30 °C.

Adultos: 250 mg cada 12 horas durante las primeras 2 semanas. Aumentar luego las dosis con precaución y según sea la tolerancia a 250 mg cada 6 u 8 horas. Las dosis más usuales son las de 500-1000 mg/día en dosis divididas.

El CDC recomienda 15-20 mg/kg/día (con un máximo de 1000 mg/día) divididos en 3 o 4 administraciones. Las dosis se deben ajustar para mantener los niveles plasmáticos de cicloserina por debajo de 30 mg/ml^{4, 9, 10, 12}.

En los esquemas estandarizados, de tratamiento de TBMR se la puede utilizar en la fase inicial como en la de continuación, hasta 18 meses⁸.

Su uso en pediatría es excepcional, dado que en general en los casos de TBMR en niños cuando se elige agentes antituberculosos orales bacteriostáticos de segunda línea en el caso de necesitarse una cuarta droga, el fármaco de elección es la ethionamida, y de ser necesario dos fármacos del Grupo IV (Ethionamida, Protionamida, Cicloserina, Terizidona, PAS, Thioacetazona) se elige asociarlo con PAS.

La dosis recomendada en pediatría es de 10/20 mg/kg/peso dividida en dos dosis (dosis máxima 750/1000 mg) (14)

En pacientes con clearance de creatinina < 50ml/min: está contraindicada, en dializados la dosis es de 500 mg. post-diálisis¹¹.

4. Contraindicaciones

Pacientes alcohólicos o con epilepsia, (aumenta el riesgo de convulsiones), depresión, ansiedad grave o psicosis dado que puede empeorar estas condiciones.

Debe utilizarse con precaución en enfermos con insuficiencia renal siendo necesario en muchos casos una reducción de la dosis.

En relación a su uso en el embarazo, la cicloserina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo (podría ocasionar anemia sideroblástica congénita). No se han realizado estudios adecuados para evaluar los riesgos durante el mismo, pero hay que considerar que atraviesa la barrera placentaria y por lo tanto no debe ser utilizada salvo que sea absolutamente imprescindible, por lo que estaría permitida su uso en ausencia de otras alternativas.

La cicloserina es excretada en la leche materna por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia. Si fuera imprescindible el tratamiento de la madre con cicloserina, se recomienda la utilización de lactancia artificial^{1, 14}.

5. Interacciones

La cicloserina y la isoniazida asociadas incrementan los efectos adversos sobre el sistema nervioso central, particularmente los mareos y somnolencia; asociado a la etionamida y consumo de alcohol aumenta el riesgo especialmente de convulsiones.

La cicloserina puede interferir con los efectos de la vitamina B6 (piridoxina) aumentando su aclaración, por lo que se recomienda utilizar suplementos de piridoxina pacientes tratados crónicamente con cicloserina con objeto de evitar el desarrollo de anemia o de neuritis periférica.

También puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmune adecuada después de la vacuna BCG^{1, 16, 17}.

6. Reacciones adversas

Los efectos secundarios más frecuentes y que ha limitado mucho su uso afectan *sobre todo al sistema nervioso central* e incluyen ansiedad, confusión, pérdida de memoria, depresión, mareos, somnolencia, disartria, nerviosismo, jaquecas, letargia, parestesias, convulsiones, temblores y vértigo⁴.

Estos efectos son menores cuando las concentraciones séricas de cicloserina se mantienen por debajo de los 30 mg/ml.

Otros efectos adversos descritos incluyen la psicosis, con ideas suicidas, cambios de personalidad, irritabilidad y agresividad.

Se debe evitar su uso en pacientes con historia de epilepsia, enfermedad mental o alcoholismo¹².

En un trabajo realizado sobre 171 pacientes con TB resistente a H/R se utilizó para el tratamiento fármaco de segunda línea, entre ellas la cicloserina, en 98 pacientes que la recibieron, 8 (8%) presentaron efectos adversos, que incluyó mioclonía¹, síntomas neurológicos tempranos¹, síndrome depresivo precoz⁵ y cefaleas nocturnas¹, utilizando dosis de 250/1000 mg/d con una concentración sérica de 30-60 µg/ml¹⁻¹⁸.

Otro estudio sobre 205 casos de TBCMR, sobre 183 pacientes se discontinuó el tratamiento en 21 casos por los efectos adversos, entre los cuales fueron psicosis, agresión, depresión o intento de suicidio, náusea¹⁹.

La administración de piridoxina en dosis de 100 a 300 mg al día previene o alivia alguno de los efectos de neurotóxicos menores de la cicloserina.

7. Terizidona

La Terizidona es una combinación de 2 moléculas de cicloserina, la forma L se denomina *terizidona*, considerándose la con menor toxicidad sobre el SNC. Este antibiótico no tiene resistencia cruzada con otras drogas. Su dosis es de 600 mg.

La concentración sérica sería mayor con respecto a la cicloserina, lo mismo que la excreción urinaria, aunque esta última diferencia no es significativa; su alta concentración urinaria sugirió ser efectiva para el tratamiento de la TB genitourinaria^{9, 12}.

BIBLIOGRAFÍA

1. GOODMAN - GILMAN'S, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1996, p. 1165.
2. LIDE, D. R. (ed.), CRC HANDBOOK OF CHEMISTRY AND PHYSICS, 76th ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc., 1995-1996., p. 3-203.
3. CALVO, Jorge A. - MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, Luis, *Mecanismos de acción de los antimicrobianos*, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27: 44-52.
4. PERE COLL, *Fármacos con actividad frente a Mycobacterium tuberculosis*, Servicio de Microbiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Departamento de Genética y Microbiología. Universidad Autónoma de Barcelona. España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:299-308
5. PALOMINO - LEO - RITTACCO, *Tuberculosis 2007* (tuberculosis textbook) p. 609.
6. HOLDINESS, M. R., *Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs*, Clin Pharmacokinet, 1984 Nov-Dec; Vol. 9 (6), ps. 511-44.
7. *Drug Information for the Health Care Professional*, 16th ed. Volume I. Rockville, MD: U.S. Pharmaceutical Convention, Inc. 1996 (Plus updates), p. 1131.
8. PALMERO, Domingo y cols., *Diagnostic and therapeutic Latinamerican guidelines for drug-resistant tuberculosis*, Salud i Ciencia 16 (1):1366-1375, abril 2008.
9. PALMERO, Domingo, *Situación de la tuberculosis en la República Argentina*, Medicina (Buenos Aires) 2000 – Volumen 60 – (supl D): 27-41.
10. Boletín CIME Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Pedro Garrahan" Boletín CIME Año II N° 12 Nov. 1999.
11. ASOCIACIÓN ARGENTINA DE MEDICINA RESPIRATORIA, *Tratamiento de la Tuberculosis. Guía práctica elaborada por la sección tuberculosis*, Medicina (Buenos Aires) 2007;67: 295-305.
12. PINO ALFONSO, Pedro Pablo - GASSIOT NUÑO, Carlos y cols., *Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples drogas*, Acta Médica 1998; 8(1):110-7.
13. F. DE, Juan Martín, Mesa Redonda: Patología infecciosa. Problemas actuales. Tuberculosis multirresistente en la infancia. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil Universitario "Miguel Servet". Zaragoza Bol Pediatr 2009; 49: 167-173.
14. MCEVOY, G. K. (ed.), American Hospital Formulary Service-Drug Information 96. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 1996 (Plus Supplements), p. 404.
15. Report of the American Academy of Pediatrics Committee on Drugs in Pediatrics 93 (1): 140 (1994).
16. American Medical Association, Council on Drugs. AMA Drug Evaluations Annual 1994. Chicago, IL: American Medical Association, 1994. p. 1641.
17. Drug Information for the Health Care Professional. 16th ed. Volume I. Rockville, MD: U.S. Pharmaceutical Convention, Inc. 1996 (Plus updates). p. 1131.
18. GOBLE, Marian - ISEMAN, Michael D. - MADSEN, Lorie A. - WAITE, Dennis - ACKERSON, Lynn - HORSBURGH, C. Robert, *Treatment of 171 Patients with Pulmonary Tuberculosis Resistant to Isoniazid and Rifampin*, The NEJM Volume 328:527-532 February 25, 1993.
19. CHAN, Edward D. - LAUREL, Valerie - STRAND, Matthew J. - CHAN, Julianie F. - HUYNH, Mai-Lan N. - GOBLE, Marian - ISEMAN, Michael D., *Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 169. pp. 1103-1109, (2004).

X. ÁCIDO PARAAMINOSALICÍLICO, por HUGO GATTI*

Jorgen Lehman, en Suecia, en 1946, señaló la acción bacteriostática del ácido paraaminosalicílico (PAS) ante el *Mycobacterium tuberculosis*. Rápidamente incorporado al escaso arsenal terapéutico antituberculoso de esa época, fue utilizado como primer fármaco en combinación con la estreptomycin (S). En la actualidad es raramente indicado debido a su baja actividad antituberculosa y está reservado a situaciones de resistencia a los otros fármacos o en niños pequeños en los que no se puede administrar etambutol. Por otro lado, produce frecuentes efectos secundarios gastrointestinales y hepatitis de forma ocasional y, aunque se absorbe bien y tiene una buena distribución tisular, alcanza bajas concentraciones en LCR.

1. *Efectos secundarios*

a) *Digestivos*

Son los más frecuentes. Su incidencia es menor con dosis bajas y con la forma farmacéutica en gránulos.

Produce intolerancias gastrointestinales tales como náuseas, vómitos y diarrea, que pueden llegar a ser importantes e interferir en la continuidad del tratamiento. Los niños tolerarían mejor este medicamento que los adultos. Es frecuente la necesidad de asociar antiácidos para su administración pero separados en su administración.

Puede haber malabsorción con esteatorrea, pérdida de proteínas y de potasio así como de vitamina B₁₂ y ácido fólico.

La hepatopatía puede verse favorecida por la administración de otros fármacos en forma conjunta con el PAS.

b) *Alérgicos*

Se observan en un 5 a 10 % de los tratamientos y se manifiestan como:

Exantemas: morbiliforme o maculoso.

Dermatitis exfoliativa.

Un proceso que puede remedar la mononucleosis infecciosa (fiebre, rash cutáneo, artralgias, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia).

* Médico tisiopneumólogo. Hospital Pirovano.

Síndrome tipo lupus, reversible al suspender el medicamento.

Puede presentar reacción cruzada con los salicilatos y con el grupo paraamino.

c) Hematológicos

Agranulocitopenia.
Anemia hemolítica.
Eosinofilia.
Leucopenia.
Trombocitopenia.

d) Hipotiroidismo

Es un efecto colateral común con el uso prolongado y cuando se asocia a etionamida, y requerir el uso de hormona tiroidea. Puede acompañarse de bocio.

La función tiroidea se normaliza con la suspensión de la droga.

e) Embarazo

No hay estudios hechos en humanos, aunque ha sido usado sin producir alteraciones. Pese a ello, es recomendable usarlo en embarazadas con TB multiresistente, solamente si no hay otra alternativa disponible debido a sus efectos gastrointestinales.

f) Sistema Nervioso Central

El PAS alcanza bajas concentraciones en líquido cefalorraquídeo (10 a 50 % de la concentración sérica), con poca eficacia en meningitis.

g) Insuficiencia renal

El PAS está contraindicado en la insuficiencia renal severa, ya que se elimina en un 80 % por orina. Si se lo administra, debe ser indicado después de la diálisis ya que se facilita su control.

h) Hepatopatías

El clearance del PAS no se modifica sustancialmente en la enfermedad hepática, por lo que podría ser administrado en dosis habituales bajo estricto control clínico y de laboratorio.

2. *Formas farmacéuticas*

En nuestro país el PAS está disponible en comprimidos de 500 mg. Internacionalmente se dispone de paquetes de 4 g en forma de gránulos.

3. *Dosis*

Adultos: 8-12 g/día suministrado en dos o tres tomas. Se recomienda suministrarlo con comidas ácidas, como yogur o jaleas de frutas, aunque recientemente se sugirió que esto no sería necesario (C. Peloquin, comunicación personal).

La forma granulada se administra en tres tomas diarias de 4 g.

Niños: 200-300 mg/kg/día en 2 a 4 tomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. REY, A. J. - PANGAS, J. C. - MASSÉ, R. J., *Tratado de Tisiología*, El Ateneo, Buenos Aires, 1959.
2. GONZÁLEZ MONTANER, L. J. - PALMERO, D. J., *Tuberculosis Multi-Resistente*, Laboratorio Hoeschst Marion Roussel, Argentina, 1998.
3. PELTA FERNÁNDEZ, R. - VIVAS ROJO, E., *Fisiopatología y clínica de las reacciones adversas a medicamentos*, Editorial Médica Internacional SA EMSA, Madrid, 1992.
4. Center for Disease Control: MMWR Junio 20, 2003, Vol. 52, Nº RR-11.

XI. KANAMICINA,

por ANTONIO SANCINETO, MARÍA CRISTINA BRIAN
y CELIA WAINSTEIN

1. *Descripción*

La kanamicina es un aminoglúcido obtenido por fermentación. Desde el punto de vista químico, comparte la estructura grupal, esto es, dos o más azúcares unidos por uniones glucosídicas a un núcleo central hexano.

2. *Espectro antimicrobiano*

Su principal acción es con los gérmenes Gram negativos ya que es escasamente útil con los positivos y anaerobios¹. Su principal utilización es como tuberculostático en pacientes con resistencias a las drogas mayores.

3. Mecanismo de acción

Posee una capacidad de ligarse con los fosfolípidos de la membrana bacteriana por lo que ingresa a su citoplasma. Actúa sobre el ribosoma 30 S creando un ARN-mensajero que provoca una síntesis proteica anómala que hace que la membrana bacteriana pierda sodio y potasio y termine por matarla ¹.

4. Farmacocinética

Se absorbe muy mal por vía enteral. A dosis de 7,5 mgr/kg se obtiene una concentración sérica de 22 microgramos por mililitro, con una CIM de 8-10 microgramos por mililitro. Las vías intramuscular o intravenosa dan la máxima concentración entre los 30 y 60 minutos de su administración, con una vida media de 2-3 horas una excreción renal del 100%. Su penetración al LCR es del 10% de la sérica. En cambio, a nivel de la corteza renal y del oído interno, la misma es cinco veces la plasmática ², hecho que determina sus principales efectos tóxicos.

5. Dosis habitual

10-15 mgr/kg/día. No excediendo en ningún caso 1 gr por día y los 90 gr en total.

6. Efectos tóxicos

El más común (hasta el 25 % de los casos) es la nefrotoxicidad, manifestada por una menor emisión de orina con incremento de la creatinina sérica y descenso de su clearance. Un poco menor en la incidencia esta la toxicidad sobre el octavo par craneal, que en relación inversa con la estreptomycinina es más frecuente con la rama coclear. En ambos casos la detección precoz, permite la disminución de la dosis o su suspensión y la sintomatología revierte. Es aconsejable por ello, efectuar una audiometría antes del inicio de su utilización, repetida cada mes. Igual precaución es el monitoreo de la función renal con dosaje de creatinina sérica previo y cada dos semanas.

Se desaconseja su empleo en la mujer gestante, por su posible efecto sobre el feto. En la lactancia, no se registraron efectos sobre el niño ¹.

Se debe evitar su administración a pacientes con botulismo, trastornos a nivel de la placa mioneural, miastenia gravis, vestibulopatías y enfermedad de Parkinson.

En las insuficiencias hepáticas puede ser empleada con estricta vigilancia del funcionalismo renal.

Interacciones

Droga	Acción
Bloqueadores no depolarizantes neuromusculares	Aumenta riesgo de parálisis respiratoria
Bumetanida	Aumenta ototoxicidad
Itraconazol	Aumenta Nefrotoxicidad por adición
Magnesio	Aumenta neurotoxicidad
Penicilina	Disminuye acción kanamicina
Anfotericina B	Aumenta Nefrotoxicidad por adición
Cefalotina	Aumenta Nefrotoxicidad por adición
Vancomicina	Aumenta Nefrotoxicidad por adición

BIBLIOGRAFÍA

1. SANDFORD, J. P. - GILBERT, D. N. - SAND, M. I., *Guide to antimicrobial therapy*, Antimicrobial Therapy, 1997.
2. KALOMIDES, G. T., *Antibiotic related nephrotoxicity*, *Nephrol dialtrans*-(1994):130-134.

XII. OTRAS DROGAS ANTITUBERCULOSAS, POR VÍCTOR PAULUK*

La tuberculosis sigue siendo un serio problema mundial, que sumado al surgimiento de cepas resistentes y la necesidad de acortar los tratamientos (lo que facilitaría la adherencia) determina la necesidad del desarrollo de nuevas drogas para incorporar a los esquemas terapéuticos de esta enfermedad.

1. *Quinolonas*

Ofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin y levofloxacin, han mostrado altos niveles de actividad sólo levemente inferiores a la isoniazida¹. y actualmente se encuentran en estudio como potenciales drogas de primera línea¹. Actúan inhibiendo la topoisomerasa II (ADN girasa) del *M. tuberculosis* y son efectivas en TBMR².

* Médico pediatra neumotisiólogo. Jefe de Unidad Hospital Elizalde.

La moxifloxacina a dosis diaria de 400 mg parece ser la fluoroquinolona más activa contra el *M. tuberculosis* habiendo demostrado más actividad que el etambutol³, pero hasta que nuevos estudios evalúen el rol de la moxifloxacina en la fase inicial de tratamiento sustituyendo al etambutol o isoniazida, sólo debe considerarse su uso frente a cepas resistentes o bien cepas sensibles en pacientes con intolerancia a las drogas de primera línea¹.

En cuanto a la gatifloxacina, recientemente se han comunicado hiper o hipoglucemia como efectos adversos de la misma⁴.

2. *Diarilquinolinas*

Estructural y funcionalmente son diferentes a las fluoroquinolonas y quinolonas. Un compuesto derivado de la mefloquina, denominado R-207910 o TMC 207 altera la bomba de protones de la ATP sintetasa del *M. tuberculosis* constituyendo un nuevo mecanismo de acción antibiótica con potencial acción contra la persistencia del *M. tuberculosis* luego del tratamiento, importante obstáculo en el control de esta enfermedad. Esta droga presenta una baja concentración inhibitoria mínima, vida media mayor a 24 horas y buena tolerancia con actividad bactericida que supera a la de la rifampicina e isoniazida^{5, 6}.

En un estudio reciente, su adición a esquemas convencionales demostró reducir el tiempo para la negativización del esputo, presentando efectos adversos leves a moderados. Sólo las náuseas se presentaron con frecuencia significativamente mayor en el grupo que recibió TMC207⁷.

3. *Rifamicinas*

Son los medicamentos más importantes en el tratamiento de la tuberculosis por sus propiedades esterilizantes. La rifampicina, desafortunadamente también es potente inductora de la enzima oxidativa citocromo P-450 CYP3A lo que dificulta su uso. La rifabutina tiene excelente concentración inhibitoria mínima, y un efecto inductor sobre esta enzima mucho menor que la rifampicina y la rifapentina, siendo recomendable en el tratamiento de enfermos coinfectados VIH evitando la interacción con el tratamiento antirretroviral, ya que si bien también reduce la concentración sérica de muchos de estos agentes, lo hace en menor proporción. Los efectos adversos de la rifabutina (uveitis y citopenias) deben ser monitoreados y en caso de presentarse se debe discontinuar el tratamiento^{1, 8}.

La rifapentina tiene larga vida media lo que permite su administración una vez por semana, presenta efectos adversos muy similares

a la rifampicina y también induce la enzima citocromo P450 hepática, incrementando el metabolismo de otras drogas administradas que se eliminen por esta vía².

El rifalazil es un derivado semisintético de la rifampicina, con larga vida media y mayor actividad intracelular.

La resistencia cruzada entre los derivados rifamicínicos determina que no sean aptos para el tratamiento de la tuberculosis resistente⁹.

4. Oxazolidonas

Actúan por vía oral inhibiendo la síntesis de proteínas en la fase inicial. Dos nuevas oxazolidonas, RBx7644 y RBx8700 fueron activas contra el bacilo multiresistente y los bacilos en el interior de los macrófagos. El linezolid es la primera oxazolidona aprobada por la FDA en el tratamiento de la tuberculosis tanto sensible como multiresistente. Entre los efectos adversos que se reportaron más frecuentemente se encuentran la anemia y la neuritis periférica. Estas drogas tienen potencial en el tratamiento de la tuberculosis pero son necesarios más estudios para evaluar su eficacia, toxicidad y potencial desarrollo de resistencia por parte del *Mycobacterium Tuberculosis*⁹.

5. Derivados nitroimidazólicos

El agente de este grupo particularmente activo para el tratamiento de la tuberculosis es el nitroimidazopiran PA-824 derivado de los 5-nitroimidazoles, que tiene alta actividad contra el *M. tuberculosis* y TB multiresistente. *In vitro* presenta resistencia con frecuencia equivalente a la isoniazida.

Actualmente el PA824 esta siendo evaluado en estudios clínicos por la Global Alliance por TB Drug Development¹⁰.

6. Análogos del etambutol

SQ109 es un análogo del etambutol del cual no existen estudios específicos del mecanismo de acción. En modelos animales su efectividad por vía oral fue superior al etambutol pero menor a la isoniazida. En cuanto a la toxicidad potencial en humanos, en estudios fase I fue bien tolerada sin haberse reportado efectos adversos severos¹⁰.

7. *Tiolactonas*

La tiolactomicina es una tiolactona natural que pertenece a un grupo de agentes derivados del ácido tiotetrónico. Actúa inhibiendo la biosíntesis de ácidos micólicos, por inhibición de FAS-II. El desarrollo de estos compuestos es bastante prometedora en la búsqueda de nuevos agentes anti-TB¹¹.

8. *Fenotiazinas*

Se han encontrado buenas propiedades antimicobacterianas en algunas trimetil-piperidinilfenazinas incluso frente a MDR TB, algunos de los compuestos presentan además actividad anti-inflamatoria, baja resistencia, eliminación metabólica lenta y acumulación intracelular en células fagocíticas mononucleares, que les hace ser nuevos candidatos para el tratamiento de las infecciones por TB¹¹.

9. *Thioridazine*

Es una fenotiazina, antiguo neuroléptico que tiene acción sobre el M. Tuberculosis multiresistente^{12, 13}.

10. *Interferón Gamma*

El interferón Gamma aerosolizado asociado a los esquemas de tratamiento existentes sería útil en los casos de TB-MDR¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. JOHNSON, J. L. - HADAD, D. J. - BOOM, W. H. - DALEY, C. L. - PELOQUIN, C. A. - EISENACH, K. D. - JANKUS, D. D. - DEBANNE, S. M. - CHARLEBOIS, E. D. - MACIEL, E. - PALACI, M. - DIETZE, R., *Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis*, Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Jun;10(6):591.
2. ABBATE, Eduardo H. - PALMERO, Domingo J. - CASTAGNINO, Jorge y otros, *Tratamiento de la tuberculosis*, Guía práctica elaborada por la Sección Tuberculosis, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. MEDICINA. 2007; 67(3):295.
3. CONDE, M. B. - EFRON, A. - LOREDO, C. - DE SOUZA, G. R. - GRAÇA, N. P. - CEZAR, M. C. - RAM, M. - CHAUDHARY, M. A. - BISHAI, W. R. - KRITSKI, A. L. - CHAISSON, R. E., *Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial*, The Lancet, 2009, april, Volume 373, Issue 9670, Pages 1183-1189.
4. PARK-WYLLIE, L. Y. - JUURLINK, D. N. - KOPP, A. N., *Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults*, Engl J Med 2006; 354: 1352-61.
5. Bulletin of de World Health Organization/ November 2005,83 (11).
6. RAO*, Srinivasa P. S. - ALONSO†, Sylvie - RAND*‡, Lucinda - DICK*, Thomas - PETHE*, KEVIN, *The protonmotive force is required for maintaining ATP homeostasis*

- and viability of hypoxic, nonreplicating Mycobacterium tuberculosis*, PNAS, August 19, 2008; 105 (33): 11945-11950.
7. Andreas H, Diacon, Ph.D, Alexander Pym, Ph.D, Martin Grobusch, D.T.M.&H., Ramonde Patientia, Roxana Rustomjee, Ph.D., Liesl Page-Shipp, Christoffel Pistorius, Rene Krause, Mampedi Bogoshi, Gavin Churchyard, Ch.B., Amour Venter, Jenny Allen, Juan Carlos Palomino, Tine De Marez, Rolf P.G. van Heeswijk, Nacer Lounis, Paul Meyvisch, Johan Verbeeck, D.V.M, Wim Parys, Karel de Beule, Koen Andries and David F. Mc Neeley, *The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis*, engl j med 360;23 nejm.org june 4, 2009.
 8. NAHID*, Payam -PAI*, Madhukar - HOPEWELL, Philip C., *Advances in the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis*, Am Thorac Soc. 2006 March; 3(1): 103–110.
 9. YING ZHANG, Katrin, *New drug candidates and therapeutic targets for tuberculosis therapy*, Post-Martens and Steven Denkin DDT. January 2006. Volume 11, Number 1/2.
 10. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents Global Alliance for TB Drug Development, 2008. 88 (2) Page 134.
 11. DEL OLMO FERNÁNDEZ, Esther - LÓPEZ-PÉREZ, José Luis - SAN FELICIANO, Arturo - GARCÍA, Ana Esther, *Desarrollo de nuevos agentes antituberculosos*, Departamento de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Campus Unamuno. Enf Emerg 2005;7(1):22-33.
 12. AMARAL, L. - MARTINS, M. - VIVEIROS, M. - MOLNAR, J. - KRISTIANSEN, J. E., *Promising Therapy of XDR-TB/MDR-TB with Thioridazine an Inhibitor of Bacterial Efflux Pumps*, Current Drug Targets, September 2008; 9 (9): pp. 816-819(4).
 13. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents Global Alliance for TB Drug Development, 2008. 88 (2) Page 164.
 14. A new protocol for multiple inhalation of IFN- successfully treats MDR-TB: a case study, GRAHMANN,* P. R. - BRAUN†, R. K., INT J TUBERC LUNG DIS 12(5):636–644. 2008.

XIII. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS FÁRMACORRESISTENTE, por DOMINGO PALMERO*

La tuberculosis fármacorresistente (TBFR) surge del inadecuado tratamiento que selecciona las mutantes naturalmente resistentes a las drogas antituberculosas (en el orden de 10^{-6} para la H y 10^{-8} para la R). La base de esta selección es la monoterapia real o encubierta: monorresistencias desconocidas (R, por ejemplo), drogas de calidad inadecuada con escasa o irregular biodisponibilidad, regímenes de tratamiento o re-tratamiento con menor número de fármacos que los necesarios, mala adherencia del paciente, falta de tratamiento supervisado, etc.

1. Definiciones¹

-*TB monorresistente*: es la provocada por cepas del M. tuberculosis resistente a una droga. Las más frecuentes son a S o a H. La monorresistencia a R es un fuerte predictor de multirresistencia.

* Médico tisiopneumólogo, Hospital Muñiz Profesor Titular USAL, Docente UBA.

-*TB polirresistente*: resistencia a dos drogas pero que no incluyan simultáneamente H y R. La más frecuente es a H + S.

-*TB multidrogorresistente (TBMDR)*: resistencia a H + R como mínimo.

-*TB extensamente resistente (TBXDR)*: resistencia a H + R como mínimo con el agregado de resistencia como mínimo a una fluoroquinolona anti-TB más un inyectable de segunda línea (Km, Am, Cm).

-*TB totalmente drogorresistente (TBTDR)*²: resistencia a todas las drogas de primera y segunda línea.

Búsqueda de casos: el diagnóstico de TBFR es bacteriológico por lo que de contar con recursos suficientes deberían investigarse farmacorresistencia en todos los casos de TB. En nuestro medio, las situaciones de mayor riesgo de fármacorresistencia y en las que deben solicitarse cultivo y antibiograma son: fracaso terapéutico a regímenes con drogas de primera línea; contactos de pacientes con TBFR; recaídas; abandonos; fracasos operativos (tratamiento no supervisado) y pacientes VIH/sida².

2. Fármacos antituberculosis a emplear en el tratamiento de la TBFR (Tabla I)

OMS¹ clasifica los fármacos antituberculosis en cinco grupos:

Drogas de primera línea orales: H, R, Z, E, Rifabutina.

Inyectables: S, Km, Am, Cm.

Fluoroquinolonas anti-TB: Ofx, Lfx, Mfx.

Drogas de segunda línea bacteriostáticas orales: Cs/Tz, Eto/Pto, PAS.

Drogas de eficacia no aclarada (miscelánea): clofazimina, linezolid, amoxicilina/clavulánico, tioacetazona, imipenem/cilastatina, altas dosis de H (15-20 mg/k/d), claritromicina.

3. Esquemas de tratamiento de la TBFR

Pueden ser:

a) *empíricos* (basados en la historia de fármacos tomados previamente, pueden utilizarse a la espera del antibiograma).

b) *estandarizados* (basados en encuesta OMS de prevalencia de resistencias).

c) *individualizados* según el antibiograma a drogas de primera y/o segunda línea.

Sería ideal contar con cultivo y antibiograma en todos los pacientes con baciloscopia positiva, pero no es costo efectivo excepto alta prevalencia de TBFR (más del 6% de TBMDR en los pacientes sin tratamiento previo). A partir de un antibiograma básico a drogas de primera línea (S, H, R, E, Z) pueden diseñarse esquemas eficaces³

que permiten un manejo programático de la TBFR, con tasas de curación del orden del 80% de los casos.

El tratamiento de la TBFR es más prolongado, con asociaciones de drogas de menor eficacia, mayor toxicidad y costo. En la tabla II se exponen ejemplos de esquemas según nivel de resistencia.

El tratamiento de una TBMDR incluye:

- *Fase inicial*: de 6-8 meses, que comprende un inyectable (según antibiograma o encuesta de resistencias) asociado a 3 a 5 drogas orales.
- *Fase de continuación*: se hace con las drogas orales solamente, durante 12-18 meses. Se cambia de fase luego de obtener la conversión bacteriológica del esputo (2 cultivos mensuales consecutivos negativos) Se sugiere fuertemente que el tratamiento sea directamente observado.

Frente a fuerte sospecha de multirresistencia deben indicarse esquemas agresivos, que incluyan varias drogas de segunda línea. Jamás agregar una o dos drogas nuevas a un esquema que está fracasando.

Un típico esquema estandarizado es ¹:

6-8 *Km-Mfx-Cs-Eto-Z (o PAS)* 18 *Mfx-Cs-Eto-Z (o PAS)*

Pese a la ventaja farmacológica de la fluoroquinolona de 4^a generación Mfx no existe a la fecha evidencia clínica que demuestre mayor eficacia comparada con Lfx, de menor costo. Por el contrario, un estudio mostró mayor actividad de Lfx en alta dosis (1000 mg/d) respecto de Mfx en dosis usual^{J.Johnson} El costo OMS de Lfx es 20 veces menor que Mfx.

4. Definiciones de la evolución en TBMDR^{1, 2}

Curado: paciente con por lo menos 5 cultivos espaciados en el tiempo negativos en el transcurso del último año de tratamiento.

Tratamiento terminado: cumplidos los 24 meses de tratamiento sin cumplir el criterio expuesto anteriormente.

Fracaso terapéutico: paciente que presenta 2 cultivos positivos en los primeros 9 meses del último año de tratamiento o 1 cultivo positivo en el último trimestre de ese año.

Abandono: suspensión del tratamiento mayor a 2 meses

Recaída: cultivo positivo post-alta.

Transferido: derivado a otro centro sin conocerse la evolución

Fallecido: por TB u otra causa.

5. Control del tratamiento

Consulta médica: es el pilar fundamental de todo tratamiento prolongado, se recomienda la visita médica semanal, por lo menos en la

primera fase del tratamiento, luego bisemanal por lo menos. Control del peso corporal mensual.

Bacteriológico: baciloscopia y cultivo mensuales hasta obtener la conversión bacteriológica sostenida (2 cultivos mensuales consecutivos negativos), luego bimestral.

Radiología: inicial y luego bimestral.

Perfil biológico: hemograma, VSG, hepatograma, creatinina, ionograma (si recibe inyectables). mensual. Glucemia, VIH y prueba de embarazo al comienzo del tratamiento. Dosaje de TSH cada 6 meses o en caso de sospecharse hipotiroidismo (relacionado al uso de PAS y/o Eto).

6. Manejo de los efectos adversos

Debe evitarse en lo posible suspender fármacos, dado que en TBFR las posibilidades terapéuticas son más estrechas que en TB pansensible.

Las reacciones adversas más frecuentes son digestivas, que en general pueden aliviarse con mediación sintomática (metoclorpropamida, bloqueantes H₂, separación de las dosis en varias tomas). Los antiácidos están contraindicados con las FQ (pueden reducir la absorción a 0).

Las alteraciones neurológicas/siquiátricas atribuibles a Cs y FQ (se potencian) requieren la consulta especializada para determinar si realmente están relacionados con esos fármacos. En general la Cs está contraindicada en pacientes siquiátricos y en aquellos con síndromes convulsivos.

El manejo de la hepatitis tóxica es similar al del tratamiento estándar: suspender la medicación con transaminasas x 5 VMN en paciente asintomático o x 3 VMN en el paciente sintomático digestivo. Los inyectables, Cs, E y en general FQ pueden administrarse hasta determinar la droga que causa la hepatitis tóxica. Z y Eto son los fármacos más frecuentemente implicados. La ictericia es un signo de gravedad.

Las reacciones alérgicas moderadas pueden tratarse con antihistamínicos y bajas dosis de corticoides sin suspender el tratamiento. En caso de reacciones extensas y especialmente epidermolisis se suspende todo el tratamiento y deben ensayarse los fármacos de a uno.

7. TBFR en condiciones especiales

TBFR y VIH/sida

Esta asociación morbosa plantea un serio riesgo epidemiológico. Las epidemias institucionales de TBMDR/sida de fines del siglo pasado⁴ y de TBXDR/sida del actual⁵ demostraron el efecto devastador de la TBFR no diagnosticada en pacientes con inmunodepresión severa. Los

pacientes coinfectados presentan mayor toxicidad e interacciones medicamentosas por el alto número de fármacos que reciben. (ver capítulo especial de tratamiento comorbilidad TB-VIH).

TBFR en Pediatría, embarazo y lactancia

Los pacientes pediátricos suelen ser casos sin tratamiento previo, contacto de familiares con TBFR. Se tratan como el caso índice excepto que el estudio bacteriológico muestre TB pansensible.

Ninguna de las drogas utilizadas en TBFR del adulto está contraindicada en Pediatría. Existe evidencia que demuestra un mayor beneficio que riesgo en el uso de fluoroquinolonas⁶. Se aconseja el uso de E a 15 mg/k/d, tratando de evitarlo en menores de 5 años. El resto de los fármacos deben utilizarse en el rango superior de su dosificación sin sobrepasar la dosis máxima de adultos (ver tabla I).

En el embarazo están contraindicados los inyectables y Eto/Pto.

Pasan pequeñas cantidades de fármacos (muy por debajo del rango terapéutico) a la leche materna, se desconoce la toxicidad que pudieran provocar.

No se aconseja el contacto directo de madres bacilíferas con sus lactantes hasta tanto sean esputo directo negativo. Es conveniente que usen protección respiratoria hasta la conversión bacteriológica de sus esputos.

TBFR y diabetes

Los hipoglucemiantes orales usuales no pueden coadministrarse con R (monorresistentes). Dentro de las drogas de segunda línea Eto/Pto tienen efecto hiperglucemiante. Es más frecuente en diabéticos la polineuritis y neuropatía. Deben controlarse estrechamente junto con el Diabetólogo.

TBFR y hepatopatía

Z está contraindicada en pacientes con hepatopatía. El resto de los fármacos pueden administrarse pero con estrecha vigilancia de los parámetros hepáticos.

TBFR en insuficiencia renal. Ver tabla I.

Soporte Nutricional y Psicológico

La TBFR implica tratamientos más prolongados y con mayor toxicidad que la TB pansensible, por lo que la evaluación y corrección del estado nutricional del paciente, así como su asistencia Psicológica, tratamiento de adicciones y otras sociopatías son de la mayor importancia para el éxito de la terapia farmacológica.

Tabla I
Fármacos antituberculosis de eficacia demostrada alternativos a isoniacida y rifampicina

Fármaco	Dosis y vía de administración	Reacciones adversas	Insuficiencia renal	Embarazo
Pirazinamida	25 mg/kg/d oral	Intolerancia digestiva, hepatitis tóxica, hiperuricemia, rash.	Ajustar según clearance. Dosis usual post-dialísis	Permitida
Etambutol	20 mg/kg/d oral	Intolerancia digestiva, neuritis óptica (control oftalmológico mensual).	Ajustar según clearance. Dosis usual post-dialísis	Permitido
<i>Aminoglicósidos:</i> Estreptomina Kanamicina Amikacina <i>Polipeptídico:</i> Capreomicina	15 mg/kg/d (hasta 1000 mg/d) IM o EV diluidos. La vía EV duplica el pico sérico.	Otótoxica y nefrotóxica. Alergia cutánea. Audiometría mensual. Creatinina e ionograma mensuales en el ambulatorio.	No aconsejables en nefropatías severas, en caso de utilización ajustar según clearance. Dosis usual post-dialísis	Prohibidos (sordera congénita)
Fluoroquinolonas: Ofloxacino Levofloxacino Moxifloxacino	800 mg/d, oral 750-1000 mg/d, oral o EV 400 mg/d, oral	Fotosensibilidad, tendinitis, arritmias. Se ha descrito hepatitis tóxica por Mfx.	Ajustar por clearance. Dosis usual post-dialísis.	Permitidas si no existen otras alternativas (igual en Pediatría)
Cicloserina/ Terizidona	10-15 mg/kg/d (Dosis máxima: 1000 mg/d)	Neurotoxicidad (convulsiones, síncosis, intento de suicidio). Reducida por vitamina B6 (100-200 mg/d)	Ajustar por clearance. Dosis usual post-dialísis.	Permitidas
Etionamida/ Protionamida	10-15 mg/kg/d (Dosis máxima: 1000 mg/d)	Sabor metálico. Intolerancia digestiva. Hepatitis tóxica. Hipotiroidismo	Ajustar por clearance. Dosis usual post-dialísis.	Prohibidas (teratógenicas en animales de experimentación)
PAS (ácido p-aminosalicílico o su sal sódica)	150 mg/kg/d (máximo 12 g/d)	Intolerancia digestiva, hepatitis tóxica, hipotiroidismo (se potencia con Eto).	Ajustar por clearance. Dosis usual post-dialísis.	Permitido

Tabla II
*Esquemas de tratamiento para diferentes patrones de resistencia
 (el número indica los meses)*

Resistencia a:	Esquema aconsejado:
H	2 RZES(FQ) / 7 RE
R	3 HEZFQS / 15 HEZFFQ
H-S	2 RZEFQ (Km) / 7 RE
H-R	6-8 KmFQEZCs (Eto) / 18 FQEZCs
S-H-R-E	6-8 KmFQZCsEto / 18 FQZCsEto
S-H-R-E-Z	6-8 KmFQCsEtoPAS / 18 FQCsEtoPAS
S-H-R-E-Z-Km	6-8 CmFQCsEtoPAS / 18 FQCsEtoPAS
S-H-R-E-Z-Km-Ofx (TBXDR)	6-8 CmMfxCsEtoPAS / 18 MfxCsEtoPAS
Resistencia a mayor número de drogas	Agregar drogas del grupo 5 de OMS a las del grupo 2-3-4. Recordar que el antibiograma a drogas de segunda línea tiene menor correlación con la clínica que el de las de primera línea. Considerar cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008*, WHO/HTM/TB/2008.402.
2. PALMERO, D. - LANIADO LABORÍN, R. - JAVE, O. - BARRERA, L. - DALCOLMO, M. - RODRÍGUEZ, M. - CAMINERO LUNA, J. A., *Guías Latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente*, Salud(i)Ciencia. 2008;16(1):1366-75.
3. RIEKSTINA, V. - LEIMANE, V. - HOLTZ, T. H. - LEIMANS, J. - WELLS, C. D., *Treatment outcome cohort analysis in an integrated DOTS and DOTS-Plus TB program in Latvia*. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(5):585-7.
4. WAISMAN, J. L. - PALMERO, D. J. - SANCINETO, A. E. y col., *Evaluación de las medidas de control adoptadas frente a la epidemia de tuberculosis multirresistente asociada al sida en un hospital Latinoamericano*, Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24(2):71-6.
5. BASU, S. - FRIEDLAND, G. H. - MEDLOCK, J. et al., *Averting epidemics of extensively drug-resistant tuberculosis*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106 (18):7672-7
6. HAMPPEL, B. - HULLMANN, R. - SCHMIDT, H., *Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report*, Pediatric Infectious Diseases Journal. 1997; 16(1):127-9.

XIV. TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, por MARCELO CORTI, CELIA WAINSTEIN y HUMBERTO METTA

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) a través de la inhibición de la replicación viral y el incremento en los recuentos de linfocitos T CD4 + permite reducir tanto la incidencia como la mortalidad de la TB asociada al sida. En áreas donde la TB es endémica, la TARGA ha permitido reducir la incidencia de esta IO en hasta un 80%^{1, 2, 3}.

Este efecto protector de la TARGA se observa en todos los estadios de la enfermedad HIV/sida pero es mayor en aquellos pacientes con enfermedad más avanzada^{1, 2, 4}. Sin embargo, el uso de la TARGA en este contexto se ve limitado por la superposición de efectos tóxicos, las interacciones farmacológicas, la mala absorción de las drogas y las reacciones paradójales al tratamiento conocidas como síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). La mayor tasa de recaídas en personas con coinfección HIV/TB se produce por las interacciones farmacológicas, la monorresistencia a la rifampicina (R) que es más frecuente en los HIV positivos y la mala absorción de las drogas utilizadas. Las rifamicinas, rifabutina y R son potentes inductoras del sistema enzimático citocromo P-450, lo que acelera el metabolismo de ciertos fármacos antirretrovirales (ARV) en especial, los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos (ITRNN). Esto puede dar como resultado, niveles subterapéuticos de los ARV en sangre con supresión incompleta de la replicación viral y aparición de mutaciones de resistencia¹. A su vez, estos fármacos ARV retrasan el metabolismo de las rifamicinas, incrementando sus niveles plasmáticos⁵. En este sentido, la rifabutina es un inductor menos potente del sistema citocromo P-450, aunque no está disponible en nuestro país. La isoniacida (H) no presenta interacciones con los fármacos ARV. De esta manera, las 2 preguntas que se debe plantear el médico infectólogo frente a un paciente con sida y TB son: a) cuando iniciar la TARGA y b) qué esquema ARV utilizar.

1. Tratamiento de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*

El primer concepto a tener presente, es que el tratamiento de la TB es prioritario en estos pacientes. Si bien algunos autores han obtenido buenos resultados con esquemas de 6 meses de duración, lo aconsejable es prolongar la terapia antituberculosa hasta completar 9 meses para las formas pleuropulmonares (o al menos hasta 4 meses después de

obtener la negativización de los cultivos) y hasta los 12 meses para las formas extrapulmonares graves (neurotuberculosis, TB ósea, formas miliares)^{6, 7, 8, 9, 10}.

En la elaboración del esquema terapéutico antituberculoso debe tenerse en cuenta que H, R y pirazinamida (Z) son bactericidas; las 2 primeras tienen un potente efecto esterilizante de las secreciones y fluidos biológicos lo que impide la aparición de mutantes resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Etambutol (E) y estreptomina (S) son bacteriostáticas y son menos efectivas para prevenir la aparición de resistencia a H o R^{1, 2}.

En principio y mientras no existan indicios de resistencia a los tuberculostáticos mayores o de primera línea, H, R y Z asociadas a E o S constituyen el tratamiento inicial de los pacientes con sida y TB¹¹.

En este sentido es importante tener en cuenta que la no utilización de R por resistencia a la misma o por necesidad de utilizar un IP como parte del esquema de ARV obliga a prolongar el tratamiento antituberculoso hasta los 18 meses, con incremento de la mortalidad en comparación con los regímenes que incluyen esta droga. Lo mismo ocurre cuando no puede administrarse H^{1, 4, 12}.

La aparición de efectos adversos asociados con las drogas antituberculosas ocurre precozmente y, en general, dentro de los primeros 2 meses de terapia. Los fenómenos de intolerancia más frecuentes se relacionan con la R y se comprueban en aproximadamente 10% de los pacientes, seguida por la H con 3% a 6% de los casos. Los efectos adversos son mucho menos comunes con el uso de E y Z¹⁶. Los más comunes incluyen exantemas de distinto tipo, intolerancia digestiva y hepatotoxicidad, en especial en aquellos sujetos con coinfecciones por virus de las hepatitis B y C. Con frecuencia estos eventos adversos obligan a la interrupción del tratamiento o a la modificación del esquema inicialmente elegido¹³.

a) *Cuándo iniciar la TARGA en el paciente con TB*

Si bien existe consenso en que el tratamiento antituberculoso, como ya se dijo es prioritario, y debe iniciarse apenas efectuado el diagnóstico de TB, resulta más difícil determinar cuál es el mejor momento para el inicio de la TARGA. Las dudas surgen fundamentalmente de las interacciones farmacológicas y de la suma de efectos tóxicos entre ambos tratamientos. Esta decisión debe priorizar el riesgo de progresión de la enfermedad por HIV; así, en los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 + de < de 100 cél/ml el inicio de la TARGA debe hacerse lo antes posible, dentro de las 2 semanas del comienzo del tratamiento antifímico. En sujetos con niveles de linfocitos T CD4+ de entre 100 y 200 cél/ml el comienzo de la TARGA podría retrasarse 4 a 8 semanas

para minimizar los posibles efectos adversos de la suma de fármacos. Finalmente, en aquellos con cifras de entre 200 y 350 células/ml el inicio de la TARGA podrá postergarse hasta los 2 meses una vez que se complete la primera etapa del tratamiento antituberculoso con 4 drogas y se pase a la fase de mantenimiento con H y R^{1, 2}.

b) Interacciones entre las rifamicinas y los ITRNN

La R reduce la concentración máxima (C_{max}) de EFV en 20%, el área bajo la curva (AUC) en un 20% y la concentración mínima (C_{min}) en 25% por lo que algunos autores sugieren incrementar la dosis de este ARV a 800 mg diarios. Sin embargo, y teniendo en cuenta que la importancia clínica de esta modificación no está bien determinada y que con esa dosis se incrementa la posibilidad de efectos adversos del EFV, en nuestra experiencia mantenemos el esquema con 600 mg del ITRNN con buenos resultados. Se prefiere el uso de EFV a la nevirapina (NVP) para evitar sumar efectos hepatotóxicos entre esta última y los fármacos ARV y debido a que la R reduce la C_{máx} de la NVP en 50%, el AUC en 58% y la C_{min} en 68%¹.

No es necesario ajustar la dosis de los ITRNN si se puede utilizar rifabutina. En cambio, como el EFV por su acción inductora enzimática reduce la concentración de rifabutina en un 35%, la dosis de esta debe incrementarse en caso que exista la posibilidad de administración conjunta².

c) Interacciones entre las rifamicinas y los IP

La R reduce el AUC de todos los IP en concentraciones que varían entre 35% a 92%; por este motivo, no es aconsejable el uso de esta clase de fármacos en pacientes que reciban esquemas de tratamiento antituberculoso con R. Si el paciente debe recibir IP es conveniente administrar rifabutina cuyas interacciones son más fáciles de manejar en la práctica clínica¹⁸. Estas recomendaciones incluyen a los nuevos IP, tipranavir y darunavir ya que ambos tienen un extenso metabolismo hepático a través del sustrato CYP3A^{14, 15}.

d) Interacciones entre las rifamicinas y los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (ITRN)

En contraste con lo que ocurre con los ITRNN y los IP, otras clases de ARV disponibles como los ITRN no son metabolizadas a través del sistema enzimático citocromo P-450 y, por lo tanto, pueden utilizarse en forma concomitante con la R¹.

e) *Interacciones entre las rifamicinas y los nuevos ARV*

1) *Inhibidores de la fusión (T20)*

La R no altera significativamente la $C_{m\acute{a}x}$, el AUC ni la C_{min} de T20 por lo que este fármaco puede usarse concomitantemente con el tuberculostático ^{1, 16}.

2) *Antagonistas de los correceptores CCR5 (Maraviroc)*

Maraviroc es un sustrato del sistema enzimático citocromo P-450. Su administración en forma concomitante con R disminuye la $C_{m\acute{a}x}$ del ARV en 66%, el AUC en 63% y la C_{min} en 78%. Por lo tanto se aconseja duplicar la dosis de maraviroc a 600 mg 2 veces al día cuando se administra junto con R a la dosis de 600 mg diarios. No se recomienda administrar vicriviroc con R ¹⁷.

3) *Nuevos ITRNN (Etravirina)*

Etravirina sufre un intenso metabolismo hepático por el sistema citocromo CYP3A4, CYP2C19 y la glucoronil transferasa. Por lo tanto es de esperar que todos sus parámetros farmacocinéticos se reduzcan con el uso concomitante de R ¹⁸.

4) *Inhibidores de la integrasa (Raltegravir)*

La R reduce la $C_{m\acute{a}x}$ de raltegravir (RGV) en 38%, el AUC en 40% y la C_{min} en 61%. Por lo tanto el uso concomitante de ambos fármacos obliga a duplicar la dosis de RGV a 800 mg cada 12 horas ¹⁹.

f) *¿Cuál sería el esquema adecuado de TARGA?*

Los tratamientos ARV basados en 2 ITR nucleósidos o nucleótidos (tenofovir) más un ITRNN, efavirenz, pueden administrarse con seguridad en pacientes con regímenes antituberculosos que incluyan R. Otra alternativa, pero menos eficiente, resulta la utilización de un esquema de TARGA que incluya 3 ITRN del tipo de la zidovudina asociada a lamivudina y abacavir. Esta combinación tiene la ventaja de no presentar interacciones farmacológicas con la R y de reducir notablemente el número de comprimidos a ingerir diariamente, pero su eficacia en la supresión de la replicación viral es menor de la de aquellos esquemas que incluyen IP o ITRNN ^{1, 2, 4, 20}.

g) *TARGA en pacientes con tratamiento antituberculoso sin R*

Cuando no pueda utilizarse R por resistencia o efectos tóxicos asociados con la misma, la TARGA podrá incluir cualquier combinación estándar.

2. Respuesta paradójal o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)

Como consecuencia de la restauración inmune asociada con la TARGA, los pacientes recuperan la capacidad de respuesta inflamatoria a los antígenos de MT. De esta manera, al inicio del tratamiento antituberculoso o, con mayor frecuencia, cuando se agrega la TARGA, puede observarse una exacerbación de los síntomas y signos de la TB en lo que se llama SIRI. La real frecuencia de SIRI es muy variable de acuerdo con las diferentes series consideradas, pero oscila entre 7% y 36%²¹. Los factores de riesgo para esta respuesta paradójal incluyen la indicación concomitante de ambas terapias, un bajo recuento de linfocitos T CD4 + al inicio, una rápida reducción de la carga viral plasmática como resultado de la TARGA y las formas extrapulmonares de TB, en especial las que comprometen el sistema nervioso²². La conducta ante la presentación del SIRI se basa en el mantenimiento de la terapia específica antituberculosa y de la TARGA, más el agregado de antiinflamatorios no esteroideos. Si las manifestaciones persisten puede agregarse prednisona a la dosis de 20 a 40 mg/día durante 4 a 8 semanas. Eventualmente puede requerirse el drenaje quirúrgico de los abscesos^{1, 2}.

BIBLIOGRAFÍA

1. CORTI, M. - PALMERO, D., *Tratamiento Antirretroviral en pacientes con sida y micobacteriosis*, Medicina (Buenos Aires) 2005; 65: 353-60.
2. KWARA, A. - FLANINGAN, T. P. - CARTER, E., *Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en adultos con tuberculosis*, Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 248-57.
3. MARCHESI, A., *Situación de la tuberculosis en la Argentina*, Medicina (Buenos Aires) 2000; 60 (supl 1): 27-81.
4. AARON, L. - SAADOUN, D. - CALATRONI, I. et al., *Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review*, Clin Microbiol Infect 2004; 10: 388-98.
5. SANTIN, M. - BARBERÁ, M. J. - BENETUCCI, J. A. - CORTI, M. - PODZAMCZER, D., *Tratamiento de las infecciones más frecuentes en el sida*. En: *Guía práctica del sida. Clínica diagnóstico y tratamiento*, 8ª ed., Capítulo 14, ps. 297-336.
6. CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, *Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations*, MMWR 2000; 49: 185-7.
7. POZNIAK, A. L. - MILLER, R. - ORMEROD, L. P., *The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons*, AIDS 1999; 13: 435-45.
8. METTA, H. - CORTI, M. - AMBROGGI, M., *Aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la tuberculosis extrapulmonar en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana*, Rev Panam Infectol 2006; 8: 21-6.

9. VILLAFANE, M. F. - CORTI, M. - PALMIERI, O., *Lesión ulcerocostrosa en brazo derecho en paciente VIH positivo*, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 252-3.
10. CECCHINI, D. - AMBROSIONI, J. - BREZZO, C. - CORTI, M. - RYBCO, A. - PEREZ, M. - POGGI, S. - AMBROGGI, M., *Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome*, *AIDS* 2007; 21: 373-4.
11. PULIDO, F. - PENA, J. M. - RUBIO, R. et al., *Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients*, *Arch Intern Med* 1997; 227: 227-32.
12. HAVLIR, D. V. - BARNES, P. F., *Current concepts. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection*, *N Engl J Med* 1999; 340: 367-73.
13. JONES, B. E. - OTAYA, M. - ANTONISKIS, D. et al., *Prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with HIV infection*, *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1499-502.
14. SCHUETZ, E. G. - SCHNIKEL, A. H. - RELLING, M. V. - SCHUETZ, J. D., *P-glycoprotein: a major determinant of rifampicin-inducible expression of cytochrome P4503A in mice and humans*, *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1996; 93: 4001-5.
15. BOFFITO, M. - MAITLAND, D. - POZNIAK, A., *Practical perspectives on the use of tipranavir in combination with other medications: lessons learned from pharmacokinetic studies*, *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 130-9.
16. BOYD, M. A. - ZHANG, X. - DORR, A. et al., *Lack of enzyme-inducing effect of rifampicin on the pharmacokinetics of enfuvirtide*, *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1382-91.
17. ABEL, S. - JENKINS, T. M. - WHITLOCK, L.A. - RIDGWAY, C. E. - MUIRHEAD, G. J., *Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers*. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65 (suppl 1): 38-46.
18. KAKUDA, T. N. - SCHÖLLER-GYÜRE, M. - WORKMAN, C. et al., *Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients*, *Antivir Ther* 2008; 13: 655-61.
19. WENNING, L. A. - HANLEY, W. D. - BRAINARD, D. M. et al., *Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir*, *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2852-6.
20. BURMAN, W. J. - JONES, B. E., *Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy*, *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 104: 7-12.
21. CORTI, M. - VILLAFANE, M. F. - AMBROGGI, M. - SAWICKI, M. - GANCEDO, M., *Soft tissue abscess and lymphadenitis due to Mycobacterium avium complex as an expression of immune reconstitution inflammatory syndrome after a second scheme of highly active antiretroviral therapy*, *Rev Inst Med trop S Paulo* 2007; 49: 267-70.
22. CORTI, M. - PALMERO, D. - TRIONE, N. et al., *Cerebral abscess associated with multi-drug-resistant tuberculosis and immune reconstitution*, *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1417-22.

CAPÍTULO X

ESTUDIO DE CONTACTOS

I. ESTUDIO DE CONTACTOS, POR ELBA PELAYA Y JORGE POLIAK*

Sin duda alguna la prioridad de todo Programa de Control de la Tuberculosis debe ser el rápido diagnóstico y adecuado tratamiento de los casos de TB. El siguiente objetivo lo constituye el estudio de los contactos.

Se denominan *contactos* a todas las personas expuestas o relacionadas con el caso índice. Se los clasifica como de alto riesgo (contacto diario mayor de 6 hs.), de mediano riesgo (contacto diario menor de 6 hs.) y de bajo riesgo (contactos esporádicos). Las personas inmunodeprimidas deben ser consideradas como de alto riesgo aún cuando el contacto sea ocasional. En general, los contactos de alto riesgo suelen ser los convivientes domiciliarios¹, y los de mediano riesgo los contactos laborales o escolares. El *caso índice* es el primer caso conocido de TB de cada grupo, y por lo tanto el que da comienzo a la evaluación de los contactos. También se lo conoce como caso índice inicial. En los adultos es en general, aunque no siempre, la fuente de infección, al contrario de lo que sucede en casos pediátricos.

La *f fuente de infección* es el enfermo con TB pulmonar o laríngea, que elimina secreciones respiratorias que contienen bacilos. El mayor riesgo de contagio lo representan los *pacientes bacilíferos* (directo de esputo positivo). Aquellos con baciloscopia de esputo negativa pero con crecimiento bacilar en el cultivo también contagian, aunque en menor medida, por lo que la baciloscopia negativa no descarta la necesidad de realizar el estudio de todos los contactos.

Recordemos que la transmisión de la enfermedad se produce cuando las microgotas exhaladas al toser, estornudar, hablar o reír, por un paciente con TB pulmonar son aspiradas por un huésped susceptible.

* Médico tisiopneumólogo Jefe de Sección Hospital Penna.

El estudio de los contactos a partir de un caso índice inicial tiene como objetivos²:

- Diagnosticar contactos infectados o enfermos (“Casos secundarios”).
- Tratar precozmente a los mismos.
- Reconstruir la cadena de transmisión para identificar, en algunas ocasiones, el caso índice real o auténtico (verdadera fuente de infección).

Resulta entonces obligado el estudio de todos los contactos de alto riesgo de los pacientes bacilíferos, y deseable el de los no bacilíferos. En el caso de los niños (generalmente no bacilíferos) es ineludible el estudio de los contactos en busca de la fuente de infección. El médico responsable deberá evaluar cada situación en particular y una vez realizado el estudio de foco en un plazo razonable, informar al Programa de Prevención y Control el resultado del mismo.

1. *¿Qué debemos realizar en el estudio de foco?*

- Registro de todos los contactos a estudiar.
- Examen clínico exhaustivo.
- Prueba de sensibilidad tuberculínica.
- Examen radiológico de tórax.
- Examen bacteriológico, si fuera necesario.

a) Registro de todos los contactos a estudiar

Se deben listar en una hoja o tarjeta de registro todos los contactos de alto riesgo (convivientes domiciliarios sobre todo), según el caso pueden incluirse algunos contactos de mediano riesgo o algún contacto esporádico especialmente susceptible. Se consignarán los datos completos de cada contacto, como nombre y apellido; edad; vínculo; grado de riesgo; sintomatología si la hubiese; resultados de PPD y Rx y de baciloscopía eventualmente; existencia o no y número de cicatrices BCG; y si se decidió o no instaurar quimioprofilaxis.

El diseño debe permitir efectuar el seguimiento y control de cumplimiento de la QP. Deben señalarse para cada contacto factores que aumenten el riesgo de enfermar, como también registrar la información completa del caso índice. Resulta importante en el caso de escolares con formas bacilíferas, notificar los mismos a Salud Escolar del área correspondiente, de manera que pueda realizarse la intervención institucional apropiada.

b) Examen clínico exhaustivo

Debe poner especial interés en la signosintomatología específica de TB e indagarse en todos los contactos factores de riesgo como HIV, diabetes, etc. tratamiento inmunosupresor, ADEV y antecedentes que aumenten el riesgo de toxicidad medicamentosa por isoniacida, como etilismo, hepatopatías³, etc.

Se debe poner atención a la presencia de reacciones de hipersensibilidad, frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes, y a la existencia de signos clínicos como por ejemplo adenopatías periféricas no detectables fácilmente por fuera del examen físico.

c) Prueba de sensibilidad tuberculínica

Es utilizada en los siguientes casos⁴:

- Para diagnosticar infección TB en contactos.
- Para determinar la incidencia o prevalencia de la infección TB en una población determinada (población general o población de riesgo: habitantes de cárceles, hogares, neuropsiquiátricos y geriátricos; inmigrantes de regiones con alta prevalencia de TB, etc.).
- Para evidenciar infección TB en personas de alto riesgo (HIV, menores de 5 años, diabéticos, desnutridos, personal de salud, ADEV, insuficientes renales, etc.) o con secuelas radiológicas sugestivas de TB sin tratamiento previo.

La prueba dudosa puede ser considerada negativa o positiva según el contexto clínico.

En individuos HIV (+), el límite de la positividad es de 5 mm. Estos pacientes pueden tener una prueba negativa a pesar de estar infectados, debido a la inmunodepresión causada por el virus. Se puede descartar la anergia de estos pacientes mediante el recuento de linfocitos T CD4 o por otras pruebas cutáneas, como por ejemplo la candidina. De no disponer de estas pruebas, se los asume como infectados y deben recibir quimioprofilaxis una vez que se haya descartado TB activa⁵.

d) Examen radiológico de tórax

La radiografía debe ser evaluada, en lo posible, por el especialista neumonólogo clínico o pediatra.

Deben buscarse, en el caso de los adultos, infiltrados o cavidades que suelen predominar en zonas posteriores de los lóbulos superiores. En casos de inmunodepresión, pueden existir lesiones exclusivamente basales, adenopatías hiliomediastinales o incluso Rx normal en presencia de enfermedad pulmonar.

En los niños, debe prestarse especial atención a la presencia de adenopatías hiliomediastinales, infiltrados pulmonares y atelectasia

de lóbulo medio sobre todo. Las cavidades son infrecuentes, excepto en casos de formas graves de evolución tisiógena.

e) *Examen bacteriológico*

Debe realizarse en especial ante sintomatología respiratoria.
(Ver capítulo de Bacteriología)

2. Seguimiento de los contactos

Una vez evaluados todos los contactos de un paciente con TB pulmonar, tendremos seleccionados tres grupos de pacientes:

- No infectados
- Infectados
- Enfermos

Se debe instaurar tratamiento en quien corresponda, y quimioprolifaxis en todos los menores de 35 años, dado que el riesgo de toxicidad hepática por isoniacida es mínimo en este grupo etáreo(3). En los mayores de 35 años deben evaluarse riesgos y beneficios en cada caso en particular.

Las dosis de isoniacida son de 300 mg./día en los adultos y de 5 ó 10 mg/kg/día en los niños.

La duración del tratamiento preventivo debe ser de 6 meses en infectados (quimioprolifaxis secundaria) y de 3 ó 6 meses en no infectados (quimioprolifaxis primaria).

Debe repetirse la prueba tuberculínica a los 60 ó 90 días en aquellos que inicialmente fueron negativos, para descartar que estuvieran en el período de ventana y verificar la presencia o no de viraje tuberculínico. La repetición de controles radiológicos y eventuales estudios de laboratorio se efectuarán de acuerdo al cuadro clínico-evolutivo que presente cada paciente, por ejemplo aparición de sintomatología sugestiva de enfermedad y/o toxicidad. Laboratorio basal y rutinario de seguimiento sólo sería necesario en pacientes con riesgo aumentado de hepatotoxicidad (etilismo actual, hepatopatía crónica, edad avanzada).

Debe advertirse (reforzando si es posible con material escrito) sobre síntomas de intolerancia o toxicidad a isoniacida para interrupción y rápida consulta en esos casos.

Los contactos de pacientes pulmonares no bacilíferos o de pacientes con enfermedad extrapulmonar, debieran de ser estudiados –de ser posible– en busca de la genuina fuente de contagio.

Se anexan al final del capítulo, un modelo propuesto de planilla de registro y su correspondiente instructivo, y un algoritmo diagnóstico-terapéutico para contactos de todas las edades. Esquema I y II.

3. *Situaciones con medidas especiales*

a) *Instituciones cerradas*

Prisiones, asilos, psiquiátricos, cuarteles, trabajos donde es habitual el hacinamiento y la precarización de las condiciones laborales (talleres de costura) etc.

Se recomienda *búsqueda activa*.

b) *Cárceles y Prisiones:*

- Control al ingreso
- Controles programados periódicos.

Ante un caso de Tuberculosis (TB) en un interno:

La metodología del estudio de contactos sigue también el esquema de círculos concéntricos.

1. Contacto >6hs: convivencia en celda, trabajo en espacios reducidos
2. Contacto <6hs. espacios más abierto, talleres, escuelas, lugares comunes.
3. Contacto <4hs esporádicos, patio, comedor, profesionales⁷.

El protocolo incluye quimioprofilaxis, en especial en los contactos de los enfermos que conviven en la misma habitación o áreas comunes, y en el personal que los cuida.

El diagnóstico de TB en estos centros iniciará las acciones que correspondan con el Programa de TB, para el control de los contactos externos, si corresponde.

c) *Personal sanitario*

El riesgo de transmisión en el personal de salud esta relacionado con la prevalencia de la enfermedad en la comunidad, en el servicio de salud, en las medidas de bioseguridad implementadas y en la cantidad de pacientes con TB que son atendidos. TablaII

Es recomendable en el personal, realizar la evaluación para TB, con prueba tuberculínica (PT) y Radiografía de tórax (Rx.Tx) al ingreso para conocer su estado ante la TB y periódicamente en los negativos para testimoniar su viraje. Los servicios de alto riesgo el control del personal debe ser anual en los de mediano cada 2 años y en los de bajo riesgo, no es imprescindible realizar controles En los que se registra transmisión actual se debe realizar en cada oportunidad. Los trabajadores de la salud con inmunocompromiso no deben realizar sus tareas donde se atienden pacientes con tuberculosis.

Cuando se diagnostica un paciente internado con TB, para los pacientes internados en contacto se debe considerar:

- Grado de infectividad del casos índice
- Tiempo antes que fuera aislado, con contacto más de 8hs, o es susceptible de infección debe ser considerado como contacto cerrado^{9, 10, 11, 12}.
- Escuelas

Al personal se le debe realizar al ingreso una PT inicial, descartando TB en los positivos. Los tuberculino negativos deben realizar PT bianuales, según caracterización por riesgo de las escuelas.

Ante un caso de TB en un alumno o en un profesor, se debe poner en marcha la planificación y accionar del estudio de contactos, en el núcleo familiar y la escuela^{7, 13, 14, 15, 16}.

En todos los casos deben examinarse sus contactos frecuentes.

d) El caso índice es un educador

Baciloscopía negativa (B-): Luego del estudio entre los contactos frecuentes, según los resultados, se decide la ampliación y se examinan sólo sus alumnos con alto riesgo por condiciones ambientales y tiempo de contacto

B+ se examinará también a sus alumnos, resto de docentes y personal que presente contacto frecuente.

e) El caso índice es el alumno

Realizar el control intradomiciliario, si no se halla el caso índice real, se extenderá a otros grupos de contacto frecuente.

Estos casos deben ser puestos en conocimiento de la autoridades de Educación y realizar el abordaje desde Salud en forma conjunta, sin olvidar nunca la importancia de una información rápida y clara a los padres de los alumnos.

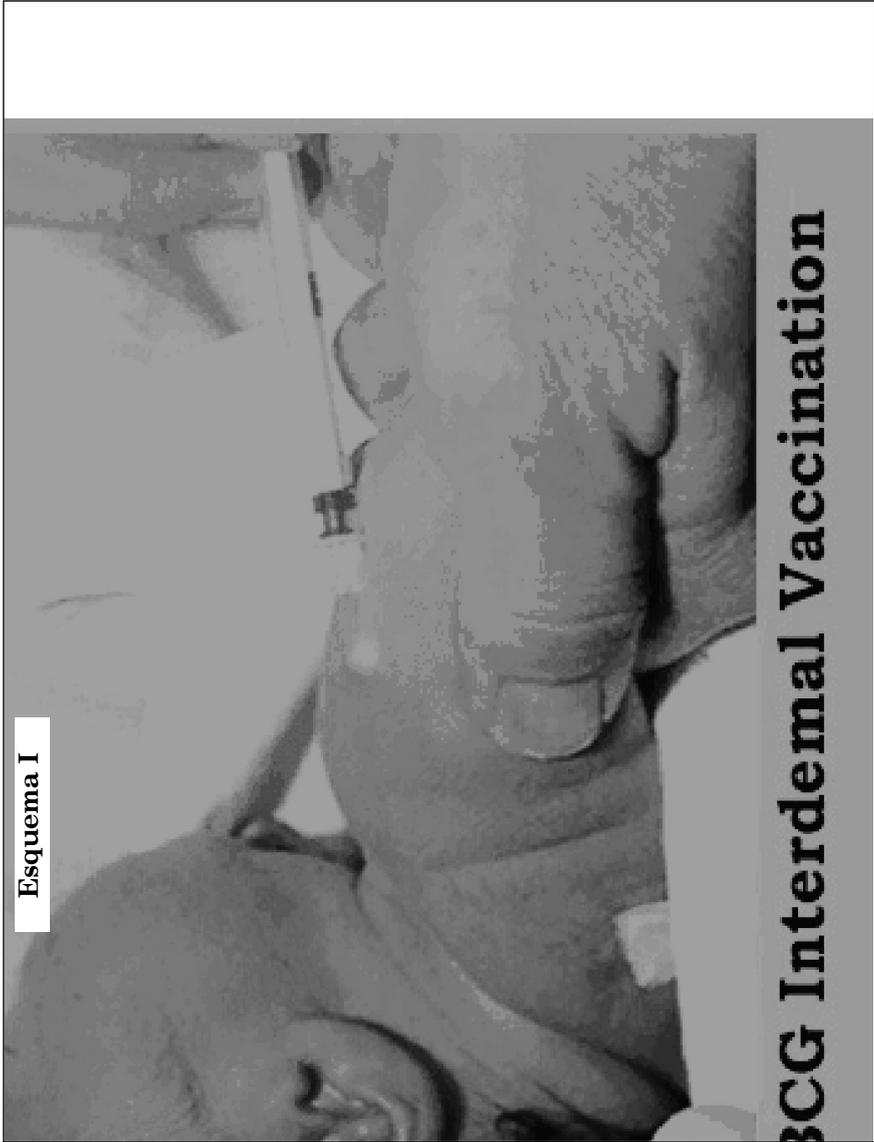
f) Viajeros: El riesgo de infección

Durante un viaje el riesgo de infección está determinado por un vuelo con duración superior a 8 horas. En estas condiciones el enfermo con B+ puede infectar a más de 4 pasajeros, en las 3 filas próximas.

Debe notificarse a las autoridades si el enfermo de TB es B+ y la duración del vuelo es mayor a 8 hs.

El riesgo de TB entre los miembros de la tripulación de la cabina es similar a la población general. Si el enfermo es en miembros de la tripulación en la cabina, se estudian pero no se comunica para control de pasajeros^{17, 18}.

Lo mismo es válido para otros vehículos sin intercambio de aire a exterior (ómnibus).



Instructivo para planilla de contactos

(Por favor, completar todos los datos)

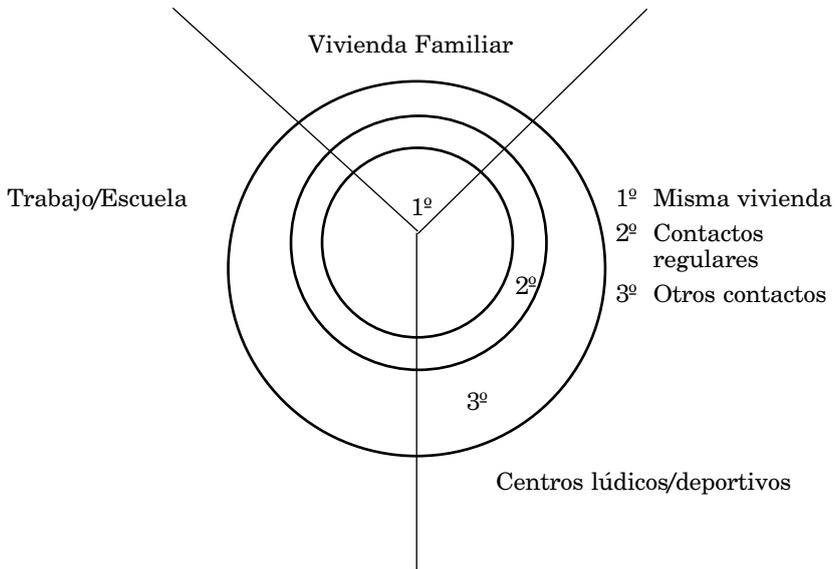
Caso índice: consignar en primer término el apellido.

- Encerrar con un círculo o marcar con una cruz los distintos ítems, según corresponda.
- Teléfono: es clave registrar algún número telefónico, ya sea del paciente, vecino, amigo, familiar, lugar de trabajo o escuela.
- Domicilio: además de la dirección exacta del paciente, es necesario señalar si corresponde a la Ciudad de Buenos Aires, al Área Programática (AP) del Hospital, o al conurbano.
- S (sensible), R (resistente), MR (multirresistente): si hay resistencia, consignar a continuación a qué drogas.
- HACI: Hospital de atención del caso índice.
- HAC: Hospital de atención de los contactos.

Contactos:

- Tipo de contacto: 1 convivencia domiciliaria; 2 convivencia institucional; 3 convivencia laboral; 4 convivencia escolar; 5 esporádico.
- Grado de riesgo: 1 alto riesgo (convivencia diaria de 6 o más horas); 2 mediano riesgo (convivencia diaria menor de 6 horas); 3 bajo riesgo (contacto esporádico).
- Fecha PE: fecha en que fueron pedidos los estudios.
- Fecha CE: fecha en que se completaron los estudios solicitados.
- Síntomas: referir cuáles si los hubiere.
- PPD aclarar su resultado en Mm.
- Rx: N o P, según sea normal o patológica respectivamente. Puede ampliarse información en Observaciones.
- BCG: Sí o No, según haya o no cicatriz.
- BAAR: indicar resultado negativo o positivo en caso de haberse solicitado.
- FRE: Referir si existen factores que aumenten el riesgo de enfermar (ID: inmunodeficiencia; cordicoides; etc.).
- FRT: anotar factores que aumenten el riesgo de toxicidad por isoniazida (H: hepatopatías; A: alcoholismo D: diabetes, etc.).
- QP: Sí o No, según se indique o no quimioprofilaxis. En caso afirmativo, las columnas subsiguientes se utilizarán para anotar la fecha en que debe retirarse la medicación, se marcará con una cruz su cumplimiento y se consignará en el siguiente casillero la próxima fecha de retiro. Esto permitirá controlar la continuidad de las QP indicadas, y la pronta intervención en caso de ausencias.
- Observaciones: servirá para detallar cualquier dato de interés surgido durante el estudio y/o seguimiento de los pacientes (intolerancias, resultados de exámenes de laboratorio, etc.).

Estudio de Contactos. Esquema de Círculos Concéntricos



1º Círculo. Contacto íntimo: diario > 6 hs.

2º Círculo. Contacto frecuente: diario < 6 hs.

3º Círculo. Contacto esporádico: no diario.

Esquema I 1, 6, 8, 12, 13, 14, 15

Para realizar el estudio de contactos y decidir a quien se dirige se aplica el esquema de círculos concéntricos. Comienza con los contactos intradomiciliario (a veces se incluyen en este nivel los laborales, según las condiciones ambientales en que se encuentran) de un paciente bacilífero (mayor a 6 hs diarias), pero es conveniente ampliarlo hacia contactos menos frecuentes (mediano riesgo: menor a 6 hs) ambientes cerrados, se trata de contactos en general, laborales, escolares y sociales, y evaluar en los esporádicos (de bajo riesgo, menores de 4hs). Los menores de 15 años con positividad de una prueba tuberculínica, los convertidores o virajes recientes, pacientes con eritema nudoso en los que se sospecha etiología tuberculosa, debe realizarse el estudio para hallar el caso índice. En la práctica y en los países con recursos limitados priorizan a los contactos íntimos o frecuentes de enfermos *bacilíferos*, ya que el rendimiento es mayor. Es decir es obligatorio el estudio en contactos de alto riesgo (contactos con bacilíferos) y deseable en los contactos con no bacilíferos. Si mientras se realiza el estudio, se detecta un nuevo paciente bacilífero, se iniciará otro esquema de círculos concéntricos a partir de este hallazgo.

Tabla I

Caso Índice	Contacto	Círculo	Estudio
Bacilos +	Con F. de riesgo	1	SI
		2	SI
		3	SI*
Baciloscopia (-)	Sin F. de riesgo	1	SI
		2	SI*
		3	SI*
Bacilos -	Indistinto	1	SI
		2	SI*
		3	NO
Cultivo + en LBA	Indistinto	1	SI
		2	SI*
		3	NO

Tienen prioridad los grupos 1 y 2 con factores de riesgo*, en contacto con enfermo con B+. El grupo 3 se incorpora si tiene factores de riesgo, o si se han registrado TB secundarias, virajes o mayor prevalencia de infección a la esperada.

Las circunstancias de riesgo halladas en estas comunidades, son la alta prevalencia de enfermos VIH/SIDA, la masificación del personal, las posibilidades de transmisión respiratoria y la gran movilidad de los pacientes.

Tabla II

Clasificación de Servicios de Salud según riesgo de Transmisión

Pacientes internados	Riesgo bajo	Riesgo medio	Potencial transmisión actual
< 200 camas	< 3 pacientes TB/año	>3 pacientes TB/año	Evidencia de transmisión
≥ 200 camas	< 6 pacientes TB/año	> 6 pacientes TB/año	Evidencia de transmisión
Pacientes ambulatorios	Riesgo bajo	Riesgo medio	Potencial de transmisión
Servicios ambulatorios que tratan TB	< 3 pacientes TB/año	>3 pacientes TB/año	Evidencia de transmisión

BIBLIOGRAFÍA

1. VIDAL, R. - MIRAVILLES, M. - CAYLÁ, J. - TORRELLA, M. - MARTÍN, N. - DE GRACIA, J., *Estudio del contagio de 3.071 contactos familiares de enfermos con tuberculosis*, Med Clin (Barc.). 1997; 108:361-5.
2. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación Tuberculosis de Barcelona (UITB), *Documento de consenso sobre el estudio de los contactos en los pacientes tuberculosos*, Med Clin (Barc). 1999; 112:151-6.
3. KOPANOFF, D. E. - SNIDER DE, JR. - CARAS, G. J., *Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study*, Am Rev Respir Dis. 1978; 117:991-1001.
4. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention, *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*, Am. J Respir Crit Care Med. 2000; 161:S221-S47.
5. Centre for Disease Control and Prevention, *Anergy Skin Testing and Preventive Therapy for HIV-infected persons*, Revised recommendations. MMWR 1997; 46 (Nº. RR-15)
6. THOMPSON, N. J. - GLASSROTH, J. L. - SNIDER DE, JR.- FARER L. S., *The booster phenomenon in serial tuberculin testing*, Am Rev Respir Dis 1979; 119:587-597.
7. RUIZ RODRÍGUEZ, F. - LÓPEZ PALACIO, G., Grupo de Trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Et.al. Documento de Consenso para el control de la Tuberculosis en las Prisiones Españolas /Arch Bronconeumol.2009; 45(3):139-144. <http://www.archbronconeumol.org>
8. CDC.Management, Control and Prevention of Tuberculosis Guidelines for Health Care Providers (2002-2005) Department of Human Services http://www.dhs.vic.gov.au/tb/mgmt_guide.htm.
9. California Department of Health Services Tuberculosis Control Branch; California Tuberculosis Controllers Association. Contact investigation guidelines. Berkeley, CA: California Department of Health Services; 1998.
10. CDC Control and Prevention Division of Tuberculosis Elimination Additional Frequently Asked Questions (FAQ) for Clarification of Recommendations in the "Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005" 1-9
11. CDC Guidelines for Preventing the Transmission of M. tuberculosis iHealth-Care Settings, 2005. Transmission and Pathogenesis. MMWR 2005; 54 (No. RR-17): 1-141.
12. US Department of Health and Human Service CDC for Disease Control and Prevention Natinal Center for HIV/ AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. Self – Study Modulos on Tuberculosis. 5 Infectiousness and Infection Control Atlanta Georgia 2008 1-57
13. SVEA Estudio de Contactos. TB Protocolos Atención Alertas P2. 14- 12. <http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/profesionale>.
14. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB).Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc) 1999; 112: 151-156 <http://www.aspb.es/uitb/docs/consenso.htm> (1 de 12) update 13/02/2007 15:55:16.
15. CDC. Guide for Primary Health Care Providers: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection 2005.
16. Riede. HL. Risk of Travel-Associated Tuberculosis. CID 2001;33:1393-96.
17. WHO Tuberculosis and Air T ravel Guidelines for prevention and control WHO/T-B/2ed 2006. 1-47.

CAPÍTULO XI

QUIMIOPROFILAXIS

I. QUIMIOPROFILAXIS,

por MARÍA CRISTINA BRIAN, MARÍA CRISTINA CERQUEIRO
y MARÍA LUISA RASITT*

La OMS informa que un tercio de la población mundial se encuentra infectada por el bacilo de Koch, que enferman cada año entre 8 a 10 millones de personas y mueren alrededor de 3 millones por año.

El diagnóstico precoz de la tuberculosis (TB), tanto de la infección como de la enfermedad, más el tratamiento adecuado en combinaciones y número de drogas, como el tiempo de empleo de las mismas, así como su estricta supervisión, representan una estrategia eficaz para evitar la propagación de la enfermedad en la población, porque de esta forma se actúa cortando la cadena epidemiológica de la enfermedad.

La quimioprofilaxis es una acción médica destinada a prevenir, a la población en contacto con un paciente tuberculoso, del riesgo de infectarse o enfermar mediante la administración de una o más drogas antibióticas, según la sensibilidad del foco contagiante. Constituye una medida de terapia preventiva de gran utilidad, dentro del grupo de acciones que se emprenden como medidas de control de la tuberculosis, en especial en la población infantil.

La quimioprofilaxis (QMP) es el tratamiento de la infección para evitar que evolucione a enfermedad (*profilaxis secundaria*) o es la prevención de la infección para impedir que se implante esta en un contacto no infectado (*profilaxis primaria*)¹.

Desde el punto de vista teórico, el efecto de la QMP podría consistir en la inhibición del desarrollo bacteriano, de modo que el germen sería incapaz de desencadenar fenómenos patológicos en el huésped,

* Médica Pediatra.

sin que pueda descartarse que dicha inhibición sea temporal, para después recuperar su capacidad patógena. También podría ser que los gérmenes fueran eliminados por el fármaco, en tal proporción, que las defensas orgánicas podrían controlar el resto; esto se ve apoyado por la comprobación de un efecto protector probablemente de duración indefinida en comunidades con bajo riesgo de infección ².

A pesar de que desde la década del 60 se conoce el efecto protector de la isoniacida (H) sobre el desarrollo de tuberculosis (TB) ³, la indicación de QMP presenta aún aspectos controversiales

Para establecer la indicación de QMP hay que tener en cuenta que no todo infectado desarrolla la enfermedad y que un tratamiento preventivo puede afectarle por la potencial toxicidad del fármaco.

El diagnóstico de infección TB se basa en la obtención, tras la intradermoreacción de Mantoux con una dosis bioequivalente a 2 UT. de PPD, una respuesta de 10 mm. o más en pacientes inmunocompetentes. Se consideran como infectados los contactos de alto y mediano riesgo de enfermos bacilíferos, inmunodeprimidos y portadores de radiología compatible con TB pulmonar ⁴.

El riesgo de enfermar no es el mismo en todos los infectados; el mayor riesgo corresponde a los recién infectados, de tal manera que a menor tiempo transcurrido desde la infección, se presenta un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad sobre todo en los primeros 2 años que siguen a la infección; es decir que la probabilidad de enfermar sigue una función exponencial (enfermos entre infectados: 16% el primer año, del 2% al 3% en segundo año, 1% en el tercero, cuarto y quinto año), haciéndose menos frecuente después de quinto año pero con persistencia durante toda la vida.

Este riesgo puede verse incrementado por determinadas *circunstancias o condiciones especiales* del infectado

1. Expuestos al contagio

- a) Contactos frecuentes, de alto y mediano riesgo.
- b) Edad: menores de 5 años de vida (160 veces más), 5 a 14 años (88 veces), 15 a 24 años (12 veces), mayores de 25 años (5 veces más)
- c) Diabetes grave o insulín dependiente inestable 2 a 4 veces más.
- d) Hiperergia tuberculínica mayor de 12 a 14 mm (5 veces más).
- e) Enfermos HIV/SIDA.
- f) Adictos a drogas intravenosas.
- g) Tratamientos inmunodepresores prolongados, biológicos, radioterapia, corticoterapia prolongada 15mg/día prednisona + de 2-3 semanas.

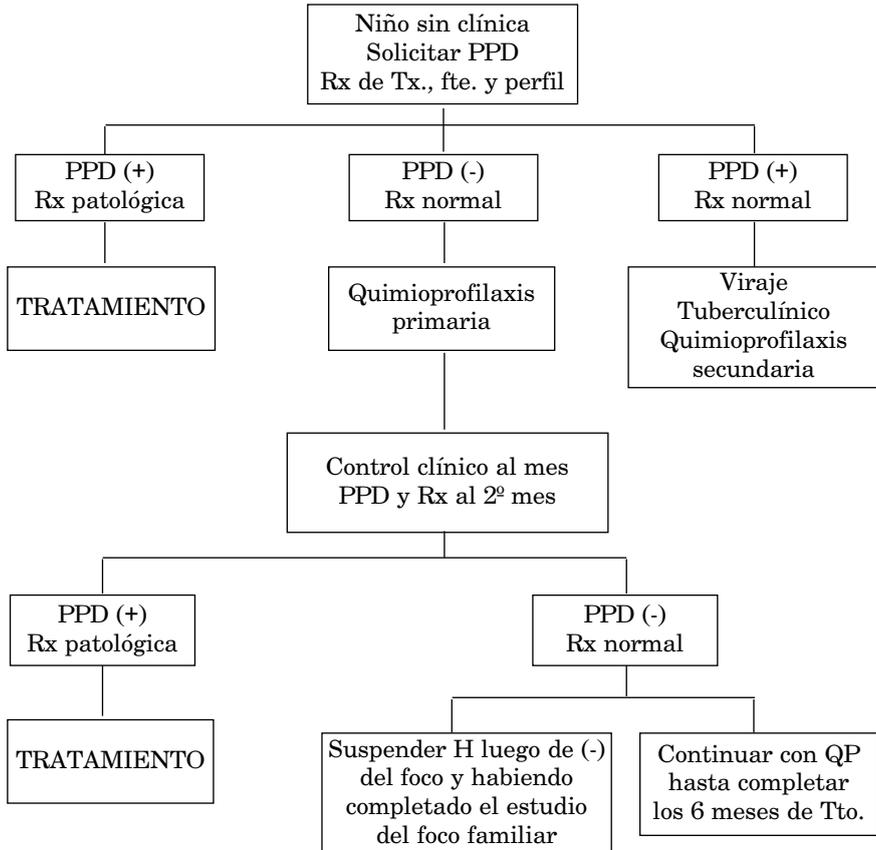
- h) Desnutrición: malnutrición crónica (menos de 10% del peso teórico), gastrectomizados, úlcera gástrica crónica, Síndrome de malabsorción.
- i) Neumoconiosis.
- j) Insuficiencia renal en hemodialisis y trasplantes.
- k) Cáncer orofaríngeo y gastrointestinal superior. Linfomas Hodgkin.
- l) Depresión stress psicológico.
- m) Mujer joven embarazada.
- n) Pobreza, hacinamiento, marginalidad y vivir en la calle.

El riesgo de desarrollar la enfermedad (morbilidad) es particularmente alto en los menores de 5 años de edad, como así también en el final de la adolescencia y en los adultos jóvenes, aunque en estos grupos existe un número considerable de infectados recientes⁵. Cuánto más joven sea el infectado, habrá transcurrido menos tiempo desde su infección y por lo tanto el riesgo de enfermar será mayor.

Entre los contactos frecuentes de enfermos tuberculosos potencialmente contagiosos, es alta la probabilidad de infectados recientes, que son los que presentan mayor riesgo de enfermar. Se ha constatado una incidencia de morbilidad de 1220 casos/ 100.000 en el primer año tras la detección de la fuente de infección, 310/100.000 en el segundo y de 160/100.000 en el tercero³. *Siempre se debe administrar H a los contactos de alto y mediano riesgo de enfermos bacilíferos menores de 35 años, sobre todo si se trata de niños, independientemente del resultado de las pruebas tuberculínicas. Existe un período prealérgico de duración variable (4 días a 3 meses), en la práctica se considera que transcurridas de 8 a 10 semanas del contagio se puede comprobar la conversión tuberculínica. A los 2 ó 3 meses de tratamiento se repetirá la prueba si es positiva se continuará, pero si vuelve a ser negativa y fue interrumpido el contacto con el caso índice, habiéndose controlado todos los contactos del enfermo tuberculoso, se puede suspender la H, salvo en niños menores de 6 meses de vida (por falta de total desarrollo de la inmunidad celular) o pacientes infrarreactores (enfermedad anergizante: sarampión, coqueluche, hepatitis, linfoma; por sarcoidosis; por embarazo; por drogas: estrógenos, corticoides, antiblásticos)*⁵.

Si existen dudas sobre el control total de contactos del foco TB, se recomienda continuar la QP durante 6 meses.

Cuadro 1
 Flujo de Indicación de QMP 1ª y 2ª en niños



También tienen indicación de H los pacientes **convertidores** o sea que conste el cambio o viraje en la respuesta a la tuberculina en un período no superior a 2 años. La dificultad reside en el diagnóstico de convertidores, descartado el efecto *booster* de la sensibilidad tuberculínica debilitada y el antecedente de vacunación BCG, se ha sugerido que el diagnóstico de seguridad se basaría en un cambio de respuesta de menos de 10 mmm a más de 10 mm en menores de 35 años y más de 15 mm en mayores de 35 años, con un incremento de al menos 6 mm⁵.

Los niños menores de 5 años tienen con mayor frecuencia diseminaciones hematógenas y mayores dificultades para controlar la infección⁴. El riesgo de toxicidad de la H es menor a menor edad por lo que la relación beneficio-riesgo resulta más favorable para la instauración

del tratamiento. En cambio a más edad menor riesgo de enfermar y mayor riesgo de efectos adversos de la medicación por lo que se recomienda la QMP en tuberculino positivos menores de 35 años⁶.

2. Tratamiento de la “infección” tuberculosa

La QMP tendría fuerte indicación en los grupos que reunieran las siguientes condiciones: tener un mayor riesgo de enfermar por TB y a la vez, haberse demostrado en ellos que la QMP reduce efectivamente dicho riesgo.

En este grupo, se incluyen a los pacientes convertidores recientes, en especial niños, personas con lesiones radiológicas sugestivas de TB no tratadas, pacientes HIV positivos y, probablemente, pacientes menores de 35 años bajo tratamiento con inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa o similares⁷.

El tratamiento consiste en H en una dosis diaria de 5 a 10 mg/kg, no superando los 300 mg/día. La duración debe ser *por lo menos 6 meses* con fiel cumplimiento, esto da un importante grado de protección del 65 al 69%⁵. La profilaxis durante un año reduce en general un 70 a 75% el riesgo de enfermar pero se reduce mucho el cumplimiento y aumenta la toxicidad. De todos modos en los infectados con lesiones pulmonares estables de origen tuberculoso mayores de 2 cm² en la radiología y en los pacientes infectados con HIV la profilaxis se debe prolongar un año.

a) Para iniciar QMP se deben descartar las siguientes situaciones:

- a) TB activa (pulmonar o extrapulmonar);
- b) antecedente de tratamiento adecuado de la enfermedad; un nuevo tratamiento no aportará ningún beneficio;
- c) historia de hipersensibilidad a la H o hepatotoxicidad;
- d) hepatopatía aguda o activa de cualquier etiología.

b) Requieren una precaución especial en la administración de la QMP:

- Embarazo
- Consumo diario de alcohol
- Diabetes, hepatopatías, neuropatía periférica
- Mayores de 35 años
- Uso de drogas con interacción con la H.

Si se sospecha infección por gérmenes resistentes a la H se debe reemplazar por rifampicina 10 mg. / K/día (no superando los 600 mg / diarios); no medicar desarrolla 2 a 7 veces más casos de enfermedad.

Una vez iniciada la QMP se debe mantener un estrecho control clínico y seguimiento del paciente, con monitoreos frecuentes (quincenales) durante el tratamiento, para detectar signo-sintomatología compatible con el desarrollo de enfermedad

Los recién nacidos y menores de 1 año, en contacto con bacilíferos, con examen clínico normal y Rx aparentemente normal, con BCG, se indica quimioprofilaxis durante 6 m con H+R. Controlar la evolución del nódulo BCG, clínicos, Rx y de laboratorio. La inmadurez inmunológica que presentan estos pacientes, justifica mantener el tratamiento durante 6 meses⁹.

c) Otros esquemas

Se han obtenido resultados experimentales alentadores, con esterilización en los órganos de los animales, con esquemas de 2 meses con R y pirazidamida (Z) o con R 3 meses sola, que resultaron más efectiva que con 6 meses de H. En ensayos clínicos han estudiado estos esquemas resultando de mayor toxicidad la asociación RZ¹⁰, mientras que 4 meses de R tuvieron mejor adherencia y costo beneficio¹¹.

El uso de esquemas acortados a 3 meses con la combinación de HR ha resultado auspicioso, con igual eficacia y sin mayor toxicidad que la H sola; tanto en adultos¹² como en niños¹³.

d) Exposición a cepas multirresistentes

En áreas de alta prevalencia de TB las cepas circulantes pueden ser diferentes. En los casos de exposición con pacientes con TB multirresistentes, la mitad a los dos tercios de los contactos infectados convivientes contraen la misma cepa y aún más si son menores de 5 años. Resulta claro aplicar tratamiento de los nuevos casos de acuerdo a la sensibilidad del foco, sin embargo no existe suficiente información sobre la QMP adecuada. El seguimiento y control debe continuarse por 2 años, en forma semestral o cuando aparecen síntomas. La Organización Mundial de la Salud no recomienda el uso de drogas de segunda línea en QMP¹⁴ y no existe evidencia científica de utilidad de la QMP con otros fármacos que no sean H y R. En casos de monorresistencia a R la indicación son 9 meses de H, en monorresistencia a H son 4 meses de R^{15, 16}.

Por lo tanto es conveniente recordar que la administración de H menos de 6 meses no brinda protección óptima y por más de 12 no brinda beneficios adicionales. Por razones operacionales y por toxicidad hepática se recomienda su aplicación a grupos individualizados, menores de 35 años y con mayor riesgo de enfermar¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Neumonología y Cirugía Torácica (SEPAR) Grupo de trabajo TIR (Tuberculosis e infecciones respiratorias). Recomendaciones SEPAR Quimioprofilaxis antituberculosa. Arch Bronconeumol 1992; 28:270-278.
2. COMSTOCK, G. W. - BAUM, C. - SNIDER, D. E., *Isoniazid prophylaxis among alaskan esquimos. A final report of the Bethel Isoniazid Studies*, Am Rev Respir Dis 1979; 119:827-830
3. FEREBEE, S. H., *Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review*, Adv Tuberc Res 1970; 17:28-106.
4. DE MARCH-AYUELA, P., *Choosing an appropriate criterion for true or false conversion in serial tuberculin testing*, Am Rev Resp Dis 1990; 141:815-820.
5. Sociedad Española de Neumonología y Cirugía Torácica (SEPAR) Grupo de trabajo TIR (Tuberculosis e infecciones respiratorias). Recomendaciones SEPAR Normativa sobre la prevención del a tuberculosis. Arch Bronconeumol 2002; 38:441-451
6. CAMINERO LUNA, J. A., *A tuberculosis guide for specialist physicians. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) 2004.*
7. American Thoracic Society (ATS) and Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Target tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:S221-247.
8. British Thoracic Society Joint Tuberculosis Committee. Control and prevention of tuberculosis in United Kingdom. Thorax 2000; 55:887-901.
9. SANCINETO, A. E. y col., Red de TBC del GCBA. Actualización de Normas de Control de TBC. Ciudad de Buenos Aires. 2005
10. GAO, X. F. - WANG, L. - LIU, G. J. - WEN, J. - SUN, X. - XIE, Y. - LI, Y. P., *Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis*, Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10:1080-1090.
11. MENZIES, D. - DION, M. J. - RABINOVICH, B. - MANNIX, S. - BRASSARD, P. - SCHWARTZMAN, K., *Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus Isoniazid for 9 months*, Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:445-449.
12. ENA, J. - VALLS, V., *Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis: a meta-analysis*, Clin Infect Dis 2005; 40:670- 676.
13. SPYRIDIS, N. O. - SPYRIDIS, P. G. - GELESME, A. - SYPESA, V. - VALIANATOU, M. - METSOU, F. - GOURGIOTIS, D. - TSOLIA, M. N., *The effectiveness of a 9-months regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-months regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study*, Clin Infect Dis 2007; 45:715-722.
14. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/ 2008.402.
15. Asociación Latinoamericana de Tórax. Guías latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. 2007.
16. BRIAN, M. C. - GAITÁN, C. - PELAYA, E. - SAENZ, C. B. y Col., *Consenso de TBC*. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Buenos Aires . Argentina. 2009.

CAPÍTULO XII

VACUNACIÓN

I. VACUNA BCG,

por MÓNICA CUFRE*, MARCELA FRAGA** y SUSANA TANGO***

1. *Breve reseña histórica. Generalidades*

La vacuna BCG, originada en la cepa del mismo nombre (bacilo bi-liado de Calmette y Guerin), en honor a Albert Calmette y Camille Guerin, quienes la obtuvieron en 1919, en el Instituto Pasteur de Lille, después de 13 años y tras 230 siembras de una cepa de *M. bovis*. El objetivo de estas resiembras fue la obtención de bacilos vivos, con su virulencia atenuada, y con capacidad de producir una respuesta inmunológica. Se comenzó a usar en Europa en 1921. Después de la segunda guerra mundial se la utilizó en forma masiva en el mundo, como medida preventiva de la Tb. En los años setenta se la incluyó en el plan ampliado de inmunización (PAI).

Esta vacuna induce inmunidad limitada frente a ciertos antígenos del *Mycobacterium tuberculosis*. Metaanálisis de trabajos realizados para evaluar la eficacia de la vacuna, han demostrado una eficacia alta en la protección frente a la meningitis tuberculosa y la Tb miliar (65-78 %), pero sólo del 50% en su eficacia global. La vacunación con BCG no evita la infección por *M. tuberculosis*, ni protege a los infectados previamente, su protección es inconstante, pasajera y limitada en el tiempo. Su efecto es limitar la multiplicación de bacilos y su diseminación hematogena tras la infección primaria Su mejor acción es la protección que confiere frente a formas graves, en los niños.

* Médica neumonóloga Hospital Muñiz.

** Médica pediatra Hospital Ferrer.

*** Médica neumonóloga Hospital Ferrer.Docente UBA

2. Vacunas, técnicas de vacunación

Actualmente existen cuatro variedades de cepas distribuidas por UNICEF:

- 1) French 1173 P2 Pasteur vaccins,
- 2) Danesa 1331,
- 3) Glaxo 1077 y
- 4) Japonesa 172.

Todas las vacunas proceden de la cepa madre creada por Calmette y Guerin, no obstante cada laboratorio que la produce lo hace a partir de resiembras con diferentes métodos, lo que ha motivado diferencias morfológicas, físicas y biológicas por probables mutaciones genéticas (que han podido comprobarse, con técnicas de biología molecular). Estas diferencias pueden explicar en parte las variaciones en la eficacia que se observa entre las distintas vacunas

Se presenta en dos formas: líquida y liofilizada.

BCG líquido: se presenta en ampollas de 10-20 dosis. Su principal desventaja es que es muy influenciada por factores ambientales como la luz y el calor.

BCG liofilizado: se presenta en forma de cristales solubles en solución glucosada. Es poco influenciada por los factores ambientales. Se aconseja la utilización de esta forma.

La vía de vacunación inicial fue la oral, posteriormente se propone y acepta la vía intradérmica.

Se administra una dosis de 1/20mg de BCG diluida en 0.1 ml, aunque en los niños menores de un mes en algunos países se recomienda la mitad de la dosis con la misma concentración. Se aplica en la piel de la región postero externa del brazo derecho, en la unión del tercio superior con el tercio medio, ligeramente por debajo y por detrás de la V deltoidea, debe producir una pápula edematosa de 8-10 mm de diámetro que desaparece rápidamente.

3. Evolución de la lesión vaccinal

Luego de 18-25 días aparece en el lugar de la vacunación un nódulo que llega a su tamaño máximo hacia la cuarta semana (10mm). Está recubierta por piel roja y fina, que luego se torna violácea, se forma un orificio por el que sale un material seroso, que puede continuar escurriendo líquido hasta la sexta semana. Luego se forma una pequeña costra, que algunas semanas más tarde cae dejando una cicatriz ligeramente deprimida de 4-7 mm de diámetro. Al cabo de un año la cicatriz se torna menos visible, quedando una pequeña zona pálida.

4. *Complicaciones*

Son efectos no deseables secundarios al BCG. Se dividen en locales y sistémicos, se observan en 1-2 % de los niños (tabla I).

Complicaciones locales y regionales:

- Cicatrización lenta, más de 4 meses.
- Infección local: piodermatitis.
- Extensión de la úlcera: en el 1% de los casos puede superar los 10mm.
- Abscesos locales: son infrecuentes: 1/10000 vacunados, se originan por defectos de técnica.
- Cicatrices queloides.
- Adenitis simples: pequeños ganglios que aparecen entre 3-5 semanas post vacunación, son duros, móviles miden hasta el tamaño de una nuez, generalmente en territorio axilar, son la exageración del fenómeno normal, se retraen en 1-3 meses.
- Adenitis supurada: aparece luego de las anteriores o bruscamente entre 2-9 meses post vacunación. Supuran, se fistulizan y luego se cierran, o bien supuran de manera intermitente. Es más frecuente en lactantes, niños pequeños y en vacunas más concentradas.

b) Complicaciones Sistémicas

- Generalización de la BCG: es una reacción sistémica a la vacuna, se observa entre el 0.2-2/1.000.000 de vacunados. Se asocia con inmunodeficiencia congénita o adquirida grave (Deficiencia homocigota total de receptores gamma del interferón, Enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de inmunodeficiencia combinada severa, Infección por HIV sintomática) Requiere tratamiento con cuatro drogas antituberculosas.
- Reacciones anafilactoides al dextrán contenido en las preparaciones.
- Osteítis u osteomielitis alejadas al foco de aplicación. Requiere tratamiento con tuberculostáticos

Si bien no constituye per se una complicación, la administración de BCG, aumenta la sensibilidad cutánea al PPD y genera reacciones falsamente positivas, aunque en general menores que la producida por el M. tuberculosis.

5. *Indicaciones de la vacunación*

La OMS actualmente recomienda que se administre una dosis de BCG lo antes posible después del nacimiento en todas las poblaciones en alto riesgo, y desaconseja la vacunación repetida con dosis de refuerzo.

Desde 1974 ha sido incorporada al PAI (Plan ampliado de inmunización).

Puede administrarse junto con otras vacunas, pero en diferentes zonas del cuerpo.

En nuestro país el Ministerio de Salud ha dado recomendaciones al respecto, en la resolución N° 195 del 22 de febrero de 2007: 1) Se elimina la revacunación al ingreso escolar, 2) Se aplica una sola dosis al nacimiento, 3) En caso de niños no vacunados, o sin documentación, o con esquemas atrasados y sin cicatriz, se recomienda su vacunación a los 6 años.

Vacunación en caso de posibles inmunodeprimidos

En caso de niños hijos de madres seropositivas para HIV, no debe vacunarse a los hijos en caso de síntomas compatibles con SIDA.. Se puede postergar la vacunación hasta los 6 meses de edad, o hasta que la serología para HIV del niño de resultado negativo.

Según la OMS a través de su Comité Asesor Global sobre Seguridad en Vacunas (GACVS)

Recomienda:

a) Los niños nacidos de madres con desconocimiento de su estado de HIV deberían ser vacunados con BCG.

b) Recién nacido de madre HIV pero con estado HIV desconocido inmunizar solo luego de evaluar las condiciones locales (Prevalencia de TB en la población, tratamiento materno par evitar la transmisión materno fetal, capacidad para el diagnóstico virológico temprano en los recién nacidos, lactancia materna o no)

c) Recién nacido de madre HIV con serología desconocida y síntomas de SIDA: No vacunar

d) Infantes con infección con HIV, con o sin síntomas: no vacunar.

6. Contraindicaciones

Enfermedades graves con compromiso del estado general.

Afecciones generales de la piel: infecciones, quemaduras.

Enfermedades infecciosas como sarampión y varicela, se debe esperar un mes de transcurridas para vacunar.

Tratamiento prolongado con esteroides o inmunosupresores, se debe esperar 2-4 semanas después de la suspensión para vacunar.

Recién nacidos prematuros con peso inferior a 2 kg. (se pospone hasta que alcance los 2 kg).

Tabla I
*Inconvenientes y complicaciones de la vacunación BCG
 y su frecuencia, según Rouillon y Waaler⁶*

Complicación	Frecuencia (%)	Nº / 100.000 vacunados
Ulceración prolongada	1	1000
Úlcera extendida	1	1000
Reacción lupoides	0.1	100
Adenitis inflamatoria	5 - 10	5000
Adenitis supurativa	0,1 - 2	100
Lupus	0,0005	0,5
Osteítis	0,0001	0,1
BCG generalizada	0,00001	0,01

BIBLIOGRAFÍA

1. BOURDIN TRUNZ, B. - FINE, P. - DYE, C., *Effect of BCG vaccination on tuberculosis meningitis and military tuberculosis worldwide a meta analysis and assessment of cost effectiveness*, Lancet 2006; 367:1173-80.
2. CAMINERO LUNA, J., *Tuberculosis para especialistas*, 2003. P 273-289. U.I. T.E.R.
3. CASUSO, A. - CERQUEIRO, M. C. - FEOLA, M. - LENTE, L., *Vacuna BCG*, Consenso de Tuberculosis, AAMR, 2005-2006.Pag 13-18.
4. CDC Centres for Disease Control and Prevention . The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement of the Advisory Council for the elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 1996, Recomm Rep 45 (RR-4):1-18.
5. COLDITZ, G. A. - BREWER, T. F. - BERKEY, C. S. et al., *Efficacy of BCG Vaccine in the prevention of Tuberculosis*, J Am Med Assoc. 1994, 271:698-702.
6. FINE, P. E. M. - CARNEIRO, I. A. M. - MILSTEIN, J.B. - CLEMENTS, C. J., *Issues relating to the use of BCG in immunization programs*, Geneva:WHO, 1999.
7. MAK, T. K. - HESSELING, A. C. - HUSSEY, G. D. - COTTON, M. F., *Making BCG vaccination programs safer in the HIV era*, Lancet 2008,372:786-787.
8. O.P.S. Unidad de Inmunizaciones. *Recomendaciones actualizadas para el uso de BCG para prevenir la Tb grave*, Boletín Informativo, PAI 06/2004/ 3:4.
9. RODRIGUEZ, L. C. - DIWAN, V. K. - WHEELER, J. G., *Protective effect of BCG vaccine against Tuberculosis Meningitis and Miliary Tuberculosis: a meta-analysis*, Int J Epidemiol. 1993,22:1154-58.
10. WHO. BCG vaccine, WHO position paper. Weekly Epidemiologic Record (WER) 2004,79:25-40.
11. WHO. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiol Rec (WER) 2007,82:193-196
12. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children .WHO/HTM/TB/2006, 371.

CAPÍTULO XIII

BIOSEGURIDAD

I. MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD,

por MARÍA ISABEL LADO*

En las últimas décadas la Tuberculosis ha adquirido gran importancia no sólo por la mayor incidencia en la comunidad, sino también por el incremento de las formas multirresistentes. Estas formas, mucho más graves, con alta letalidad, han provocado brotes de transmisión intrahospitalaria, de modo tal que el personal sanitario se encuentra más expuesto a contraer TB.

El riesgo de transmisión depende de distintas variables que se relacionan con el paciente al que asistimos (carga bacilar, formas pulmonares cavitadas o laríngeas, pacientes HIV, cepas multirresistentes); el tiempo de exposición (duración de la jornada de trabajo); y de la inmunidad del huésped (edad, estrés, fatiga, estado nutricional, enfermedades preexistentes). Está ampliamente demostrado que ciertas condiciones favorecen el contagio, tales como un diagnóstico y pruebas de sensibilidad tardías, retraso en el tratamiento eficaz, con lo cual el período de contagio se prolonga; inadecuadas medidas de aislamiento, ventilación deficiente, falta de prevención al realizar los procedimientos que producen aerosoles y el uso incorrecto de los protectores respiratorios personales.

1. Recomendaciones para controlar el riesgo de exposición

En 1990 y 1994 el CDC formuló recomendaciones y directrices sobre prevención de la transmisión de TB en el personal de salud. En base a esto, OSHA y NIOSH se unieron en la lucha para alcanzar estas metas. Periódicamente el CDC revisa estas normativas, habiéndose publicado en el año 2005 las últimas recomendaciones.

* Médica Hospital Rivadavia.

Las estrategias para el control de la infección son:

- Medidas de control administrativo: reducen la exposición del personal de salud y de otros pacientes al micobacterium tuberculosis.
- Medidas de control ambiental: reducen la concentración de partículas infecciosas en el aire.
- Medidas de protección respiratoria personal: protege al personal de salud de la inhalación de partículas infecciosas.

2. Medidas de control administrativo

Las medidas de control administrativo, constituyen el primer nivel de control y son la *identificación temprana*, el *aislamiento*, y el *tratamiento precoz, correcto y completo* del paciente tuberculoso.

a) Aislamiento

Uno de los objetivos más importante del diagnóstico precoz, es aislar al paciente para minimizar el riesgo de transmisión. Esta medida es de absoluta indicación para los enfermos que tienen un riesgo aumentado de transmisión a su grupo familiar. Es recomendable la internación de un solo paciente por cuarto. Deben permanecer en los mismos con las puertas cerradas y disponer del confort necesario.

Lo ideal es que los estudios complementarios de diagnóstico y tratamiento a los que debe someterse el paciente sean realizados en los mismos cuartos, de no ser posible, deben llevar mascarillas que cubran sus narices y bocas durante el tiempo que estén fuera de la sala de aislamiento.

El aislamiento debe continuarse hasta que el paciente no contagie. Solo se interrumpirá cuando presente dos estudios bacteriológicos negativos consecutivos, recolectado en días diferentes y recibiendo tratamiento específico según las pruebas de sensibilidad.

Los cuartos de aislamiento deben contar con ventilación adecuada, filtros HEPA y radiación ultravioleta.

b) Tipos de Riesgo

Otra medida de control administrativo consiste en desarrollar un plan de control de infecciones, para lo cual se debe identificar y categorizar a los trabajadores de la salud según el riesgo a que estén expuestos. Para evaluar el riesgo de transmisión es necesario conocer la prevalencia de TB en la comunidad, el número de pacientes con TB que atiende la sala o servicio y la tasa de conversión del PPD (reacción de MANTOUX) en el personal de salud. De ello surge la siguiente clasificación:

1) *Mínimo riesgo*: Centros de atención médica en los que no se atienden pacientes con TB, o comunidades en las que no se han informado casos de TB el año anterior.

2) *Muy bajo riesgo*: No hay internación de TB pero se reciben pacientes sospechosos de enfermedad tuberculosa que son derivados a áreas específicas. Los profesionales tienen una posibilidad remota de exposición.

3) *Bajo riesgo*: Áreas que examinan y tratan menos de seis pacientes por año, o que la tasa de conversión del PPD es igual a la tasa promedio de la comunidad en general.

4) *Riesgo intermedio*: Áreas que examinan y tratan más de seis pacientes por año. La tasa de conversión es mayor que en la comunidad.

5) *Alto riesgo*: Se ha comprobado transmisión de persona a persona. Áreas que atienden más de 20 pacientes por año. La tasa de conversión de PPD es mayor que en la comunidad.

El cuadro N°1 clasifica las áreas de riesgo y las recomendaciones de bioseguridad recomendadas por el Instituto Nacional de Epidemiología de la Tuberculosis "Emilio Coni" para nuestro país.

Otra acción de orden administrativo consiste en realizar una permanente vigilancia epidemiológica del personal de salud, mediante un registro de datos que debe informar sobre distintos factores de riesgo: su lugar de trabajo (consultorio externo, internación, broncoscopia, etc.), las horas de trabajo, el tipo de ocupación (enfermeros, auxiliares, médicos) antecedentes de exposición a TB en el trabajo y/o fuera del ambiente laboral, antecedentes de tratamiento antituberculoso, antecedentes de patologías y/o tratamiento inmunosupresor (VIH, DBT, colagenopatías).

Los trabajadores de la salud con riesgo de exposición al M.T. deben incluirse en un programa de vigilancia o control periódico que incluye PPD y RX de Tórax. También deben someterse a esta reacción cuando existió una exposición con un paciente tuberculoso y no se tomaron las medidas suficientes para evitar el contagio. Para el CDC y OSHA estos programas adquieren un lugar de relevancia.

Aquellos sujetos PPD negativos deben repetir la prueba a intervalos regulares según el riesgo de exposición. Así, quienes trabajan permanentemente con pacientes tuberculosos deben realizarla cada 6 meses, el resto del personal una vez por año.

Todo el personal debe estudiarse, pues en caso de producirse una conversión es necesario una valoración clínico - radiológica exhaustiva para descartar TB activa o evaluar una quimioprofilaxis preventiva con Isoniacida.

En caso de diagnóstico de TB activa en un profesional de la salud, se debe notificar el caso para iniciar la investigación de los posibles contactos e iniciar rápidamente el tratamiento.

3. Medidas de control ambiental

a) Ventilación

El objetivo de esta medida es diluir la concentración de partículas potencialmente infecciosas. Deben diseñarse sistemas de ventilación para las salas donde se alojan pacientes sospechosos o confirmados de padecer tuberculosis y en aquellos sitios donde se realizan procedimientos que generan partículas contaminadas con M.T.

La ventilación de las habitaciones puede lograrse mediante ventanas abiertas hacia el exterior o mediante la instalación de extractores centrífugos de aire colocados en la parte superior del cuarto y opuestos a una entrada de aire.

Las recomendaciones del diseño y ejecución han sido publicadas por ASHRAE y la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales. Las tasas de ventilación general recomendada para instalaciones sanitarias se expresa en el número de cambios de aire por hora (ACH) según el volumen del cuarto. De este modo, el volumen de aire dentro de la habitación debe intercambiarse entre 6-10 veces por hora.

Asimismo, las salas de aislamiento o aquellas en que se realizan procedimientos que aumentan el riesgo de infección, deben estar a presión negativa en relación a las zonas adyacentes. Los sistemas de ventilación deben diseñarse para equilibrar los flujos aéreos.

Una presión negativa satisfactoria, depende del flujo de ingreso, el flujo de egreso, la configuración física de la habitación, las aberturas y la dirección de la corriente aérea. Es fundamental el cierre hermético de puertas y ventanas a fin de lograr una presión negativa estable dentro de la habitación. El sistema de ventilación debe ser instalado y controlado periódicamente por ingenieros especializados.

b) Filtración

La utilización de filtros de alta eficiencia para partículas del aire (FILTROS HEPA), disminuye o eliminan los núcleos de las gotas infecciosas suspendidas en el aire.

Los filtros HEPA eliminan el 99,97% de las partículas aerotransportadas con un diámetro de hasta 0.3 micras, por lo tanto actúan sobre los núcleos que contienen los M.T. Sin embargo, presentan el problema de la resistencia al paso del aire, los costos, el mantenimiento y el peligro que pueden generar las fugas a través del filtro.

Los métodos utilizados pueden ser:

1. Colocación de filtros HEPA en los conductos de ventilación hacia el exterior. Aumentan la seguridad en cuanto a la limpieza del aire contaminado antes de ser expulsado directamente al exterior.

2. Colocación de equipos con filtros HEPA, fijos o portátiles, que recirculan el aire dentro de la habitación. Suelen usarse en áreas donde los recambios de aire por hora son menores de seis.

Las unidades portátiles deben diseñarse a fin de lograr el equivalente a 12 recambios de aire por hora o más, además de conseguir una mezcla homogénea en toda la habitación. Las características de los mismos dependerá de la arquitectura del cuarto, el equipamiento y el número de personas que lo ocupan. Algunos equipos tienen radiación ultravioleta para desinfección del aire después del filtrado.

c) Radiación Ultravioleta

El CDC recomienda el uso de lámparas ultravioletas (U.V) como suplemento de la ventilación en sitios donde el riesgo de transmisión de TB es alto (salas de aislamiento, salas generales de internación, consultorios de tisiología, salas de espera, laboratorios de bacteriología, salas de autopsias).

La radiación germicida U.V tiene una acción bactericida al emitir radiación UV-C, predominantemente a una longitud de onda de 254 nanómetros.

La luz ultravioleta puede lograr el efecto equivalente a 25 cambios de aire por hora. Hay que tener presente que su acción germicida disminuye con una humedad superior al 60%.

El diseño de las lámparas debe evitar que las personas reciban excesiva radiación UV, directa o reflejada. Una exposición importante puede producir queratoconjuntivitis. Según NIOSH, el límite recomendado de exposición a radiación UV durante ocho horas es de 0.2 microwatts/centímetro cuadrado para evitar efectos adversos en piel y mucosa ocular, aunque no entrañen peligro para la salud. Al ser colocadas en la parte superior de la habitación, no existe peligro de sobreexposición a nivel del piso. Son de utilidad el uso de rejillas que permitan emitir la radiación a 360°.

5. Medidas de protección respiratoria personal

A partir de 1992, OSHA recomienda el uso de respiradores de alta eficacia. En 1994, el CDC incluye en sus directrices los criterios sobre el uso de estos protectores, los que deben ser usados en: Personas que entran a los cuartos de aislamiento, quienes realizan procedimientos generadores de aerosoles a pacientes sospechosos o confirmados de TB, personas en contacto con pacientes con riesgo de inhalar partículas infecciosas: transporte de pacientes con TB, intervenciones quirúrgicas y odontológicas a

pacientes TB, cuidadores ambulatorios, servicios de emergencia, consultorios médicos, etc.).

En 1996, NIOSH estableció tres tipos de respiradores: N; P; R. La clase N es utilizada para aerosoles acuosos, tales como las secreciones que contienen los M.T. Estos protectores con filtro HEPA, son los únicos que cumplen con los criterios de bioseguridad.

Los núcleos de las gotas de Flügger tienen un tamaño de 1 a 5 micras, por lo tanto, para que la protección respiratoria sea eficaz, estos dispositivos deben poder filtrar partículas más pequeñas que una micra, con una eficiencia mayor o igual al 95% con un flujo ventilatorio de 50 litros por minuto y adaptarse herméticamente a la cara del usuario, sin dejar espacios descubiertos superiores al 10%.

Debe seguirse las instrucciones del fabricante respecto al mantenimiento, para asegurar que el protector brinde protección adecuada contra la infección.

Cuadro 1
Clasificación de las áreas de riesgo y recomendaciones
Programa Nacional de control de la Tuberculosis
Normas Técnicas 2002

	Áreas de riesgo en el hospital	Riesgo del hospital según cantidad de pacientes	Riesgo según la clasificación de la Tuberculosis de paciente	Medidas de bioseguridad sugeridas
Muy alto riesgo	Sala de autopsia Anatomía patológica Salas de aislamiento Laboratorio de bacteriología de alta complejidad	Más de 20 pacientes de tuberculosis por año Hospitales especializados	<p>TB pulmonar Bk (+) sin tratamiento.</p> <p>TB pulmonar Bk (-) con alto riesgo de multirresistencia por mala evolución, HIV o contacto multirresistente.</p> <p>Sospechoso de TB con baciloscopia pendiente, especialmente infectados con HIV</p>	<p>Evitar el trabajo de personal inmunodeprimido.</p> <p>Vacunación con BCG al personal con PPD (-).</p> <p>Evaluación medica anual con Rx de todo el personal y Bacteriología cuando se presenten síntomas</p> <p>Uso del barbijo tipo 3M o Hepa (90 % efectividad)</p> <p>Aislamiento de pacientes en cuarto individual con extracción o recambio de aire (6-10 recambios/hora).</p>
Alto Riesgo	Laboratorio de cultivo de micobacterias Sala de fibrobronoscopias y esputos inducidos.	Más de 6 pacientes de tuberculosis por año en especial multirresistentes	TB Pulmonar Bk (+) en tratamiento	<p>Circulación restringida.</p> <p>Ventilación en sala de buen flujo de aire con ventanas amplias y extractores con filtro</p> <p>Higiene terminal con lavandina en paredes y pisos</p> <p>Uso de luz ultravioleta 1 hora diaria en el área contaminada</p>
Medio Riesgo	Salas de Guardia Salas de espera Salas de internación Salas de toma de muestras de esputo Laboratorio		Sospechoso de TB con 3 Baciloscopias negativas	<p>Ventilación: buen flujo de aire con ventanas amplias o en su defecto con recambio de aire.</p> <p>No es necesario el aislamiento.</p>
Bajo Riesgo	Resto de la institución	Menos de 6 pacientes de Tuberculosis por año	Paciente tratamiento efectivo y Bk (-)	

BIBLIOGRAFÍA

1. JEREB, J. A. - KELLY, G. D. - DOOLEY, S. W. JR. - CAUTHEN, G. M. - SNIDER, D. E. JR., *Tuberculosis morbidity in the United States*, 1990.MMWR CDC Surveill Summ.1991;40:23-7.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity-United States, 1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1993;42:696-7,703-4.
3. RITACCO, V. - DiLONARDO, M. - RENIERO, A. - AMBROGGI, M. - BARRERA, L. - DAMBROSI A. et al., *Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug resistant tuberculosis in Buenos Aires*, J Inf Dis 1997; 176:637-42.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health care facilities. MMWR 1994; 43:1-132.
5. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "E. Coni". Situación de la tuberculosis. Republica Argentina, 2004. PRO.TB.DOC.TEC.04/05.
6. ALONSO-ECHANOVE, J. - GRANICH, R. - LASZLO, A. - CHU, G. - BORJA, N. - BLAS, R. et al., *Occupational transmission of Mycobacterium tuberculosis to health care workers in a University Hospital in Lima, Peru*, Clin Infect Dis 2001; 33:589-96.
7. MICHAEL, L. - TAPPER, M. D., *Where are we in tuberculosis control?*, Infection Control and Hospital Epidemiology, 1995. Vol16; Nº 3.
8. OSHA *Enforcement Procedures for Occupational Exposure to TBC*, 3M Regulation Update; Nº 16, January 1994.
9. WAISMAN, J. L. - PALMERO, D. J. - GUEMES-GURTUBAY, J. L. - VIDELA, J. J. - MORETTI, B. - CANTERO, M. - AMBROGGI, M. G. - POGGI, S. E. - SANCINETO, A. E. - ALBERTI, F. A., *Evaluation of the control measures adopted against an epidemic of AIDS-related multidrug-resistant tuberculosis in a Latin-American hospital*, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 24(2):71-76, 2006.
10. Tuberculosis y bioseguridad. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Santa Fe, Argentina. Ministerio Salud. 2002.
10. Centers for disease Control and Prevention Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, MMWR 2005
11. SEPTKWITZ, K. A., *Aids, Tuberculosis and the Health Care Worker*, Clinical Infectious Diseases 1995; 20: 232-242.
12. DE URIES, G. - SEBEK, M. M. G. G. - LAMBREAGTS_VAN WEEZENBEEK, C. S. B., *Health Care Worker with tuberculosis infected during work*, Eur Respir J 2006; 1216-1261.
13. CASCANTE, J. A. - HUETO, J., *Tuberculosis como enfermedad ocupacional*, An sist. Sanit. Navarr.2005; 28 (Sup1): 107-115.
14. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2002; 38:441-51.