

REVISTA del TÓRAX

de la Provincia de Buenos Aires

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA Y NEUMONOLOGÍA
DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Sumario

> EDITORIAL

Dras. Susana E. Nahabedian, María Cristina Ortiz

Pág. 5

ARTÍCULO DE REVISIÓN

> TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE EN LUGARES CON RECURSOS LIMITADOS

Dres. Domingo Palmero, Viviana Ritacco

Pág. 7

ARTÍCULO DE REVISIÓN

> ¿PODEMOS MEJORAR LA PREVENCIÓN DE TUBERCULOSIS EN LAS PERSONAS INFECTADAS CON VIH?

Dr. Eduardo Warley

Pág. 31

REPORTE DE CASOS

> ETIOLOGÍA POCO FRECUENTE DE MASAS ENDOBRONQUIALES. A PROPÓSITO DE TRES CASOS

Dres. Marisol Arrojo, Eduardo Acero, Gustavo Viera

Pág. 35

CASO CLÍNICO

> SÍNDROME DE DRESS POR FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Dras. Susana E. Nahabedian, Mirta Maldonado, Mirta Carbone

Pág. 39

CASO CLÍNICO

> UNA BACTERIA QUE NO DEJA DE SORPRENDER

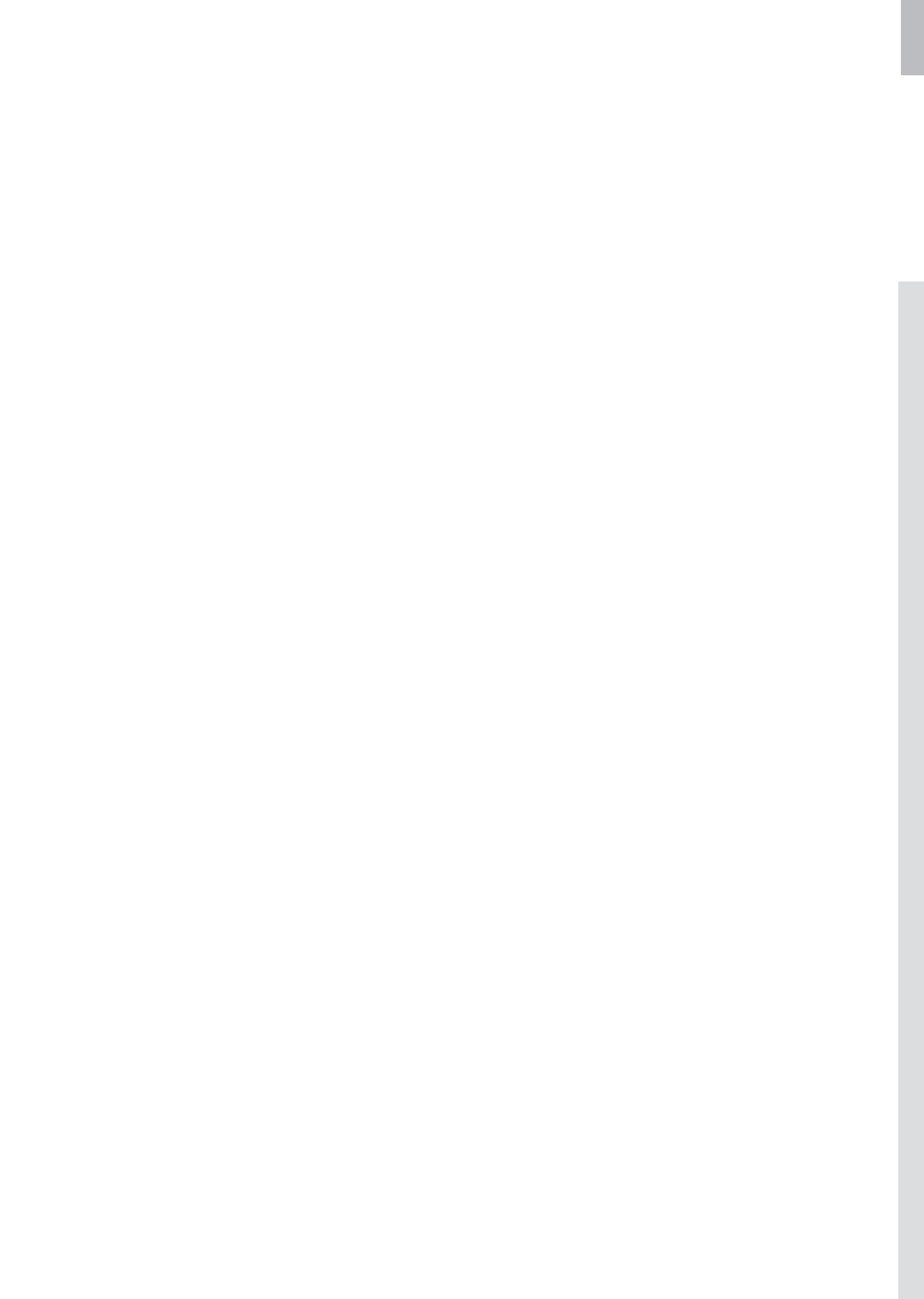
Dres. Carolina Rosasco, Pablo González Montaner, Jorge Contino, Carlos Giuliani

Pág. 43

> REGLAMENTO EDITORIAL DE LA REVISTA TÓRAX DE LA STNBA

Pág. 49







REVISTA del TÓRAX

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA
Y NEUMONOLOGÍA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Comisión Directiva 2013 - 2015

Sociedad de Tisiología y Neumonología de la
Provincia de Buenos Aires (STNBA)

Año 15 | Número 25

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

Dra. María Cristina Ortiz

EDITOR ASISTENTE

Dra. Mirta Scarinci

EDITORES

Dr. Alvaro Alonso

Dra. Carolina

Venialgo Acevedo

Dr. Alejandro Videla

Dra. María Alicia

Martínez Cortizas

Dra. Beatriz Martínez

Dr. Oscar Caberlotto

Dra. Cristina Gaitán

Dra. Susana E.

Nahabedian

Dra. Gabriela Tabaj

*Los textos que en esta
publicación se editan,
expresan la opinión de
sus firmantes o de
los autores que
han redactado
los artículos originales.*

Presidente

Dra. Susana E. Nahabedian

Vicepresidente

Dra. Beatriz Martínez

Secretaria

Dra. Carolina Rosasco

Tesorera

Dra. Analía Allemandi

1º Vocal Titular

Dr. Jorge Draghi

2º Vocal Titular

Dr. Julio Silio

Comisión Revisora de Cuentas
Titulares

Dr. Artemio García

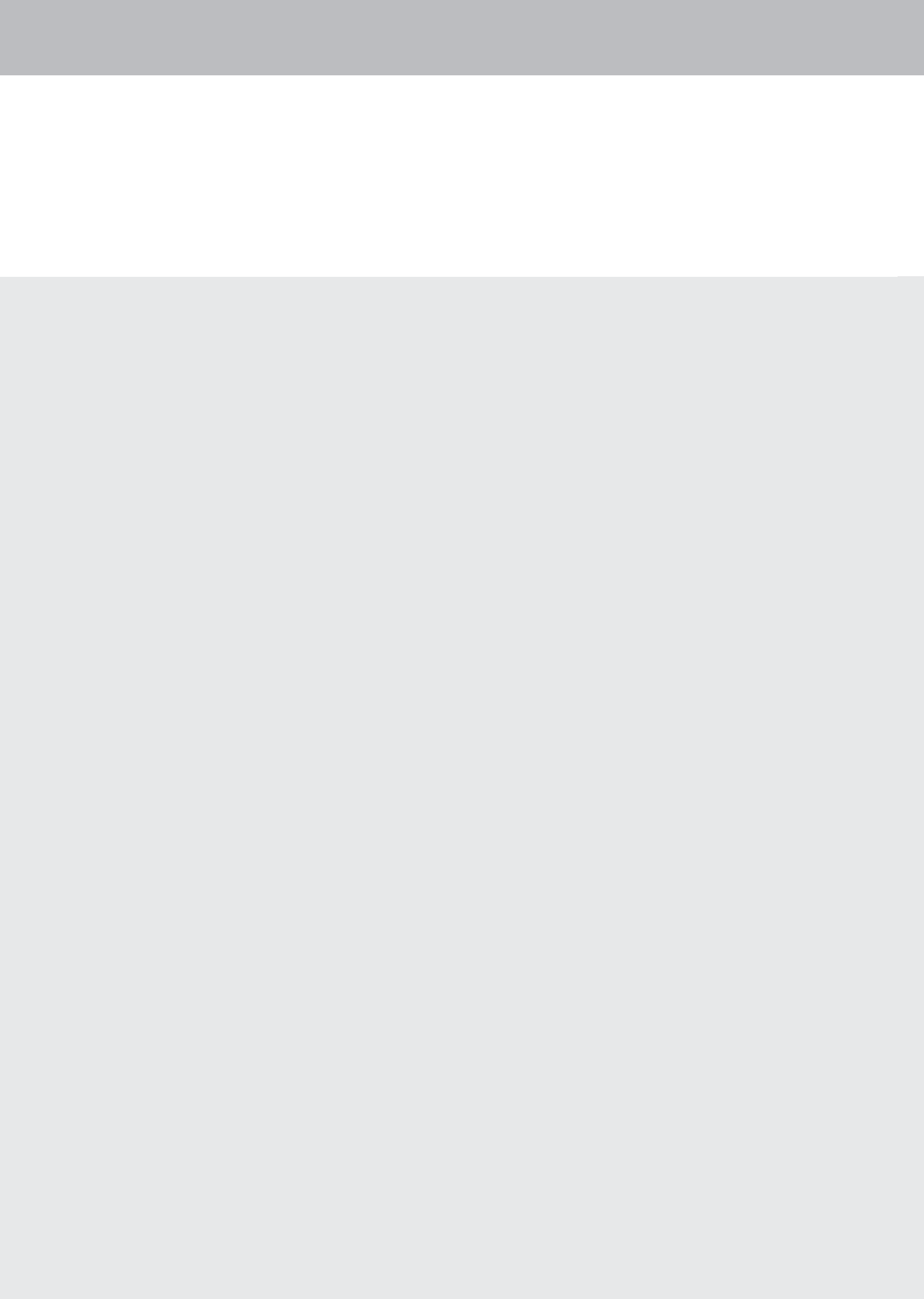
Dra. Stella Bravo

Suplente

Dr. César Salomone

SEDE

Hospital Interzonal General de Agudos Evita (HIGA Evita) | Río de Janeiro 1910
Lanús Oeste | Provincia de Bs. As. | CP1824 | Teléfonos 4241-4051/59 int 300
Horario de atención de 8 a 12 hs. Secretaría STNBA: secretaria@stnba.org.ar



Sumario

EDITORIAL

Dras. Susana E. Nahabedian, María Cristina Ortiz

Pág. 5 _____

ARTÍCULO DE REVISIÓN

TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE EN LUGARES CON RECURSOS LIMITADOS

Dres. Domingo Palmero, Viviana Ritacco

Pág. 7 _____

ARTÍCULO DE REVISIÓN

¿PODEMOS MEJORAR LA PREVENCIÓN DE TUBERCULOSIS EN LAS PERSONAS INFECTADAS POR VIH?

Dr. Eduardo Warley

Pág. 31 _____

REPORTE DE CASOS

ETIOLOGÍA POCO FRECUENTE DE MASAS ENDOBONQUIALES. A PROPÓSITO DE TRES CASOS

Dres. Marisol Arrojo, Eduardo Acero, Gustavo Viera

Pág. 35 _____

CASO CLÍNICO

SÍNDROME DE DRESS POR FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Dras. Susana E. Nahabedian, Mirta Maldonado, Mirta Carbone

Pág. 39 _____

CASO CLÍNICO

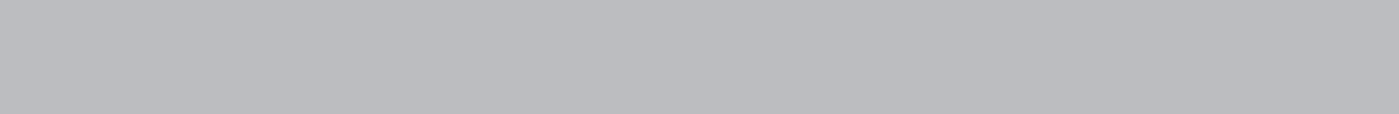
UNA BACTERIA QUE NO DEJA DE SORPRENDER

Dres. Carolina Rosasco, Pablo González Montaner,
Jorge Contino, Carlos Giuliani

Pág. 43 _____

REGLAMENTO EDITORIAL DE LA REVISTA TÓRAX DE LA STNBA

Pág. 49 _____





Queridos socios:

En este nuevo número de la revista nos complace anunciarles que estamos trabajando para el próximo XX Congreso de nuestra querida sociedad.

El mismo se realizará en la bella ciudad de Mar del Plata, en el hotel UTHGRA SASSO, (Punta Mogotes) del 16 al 18 de abril de 2015, el mismo contará con senderos de la especialidad para profesionales médicos (adultos, pediatras) y para técnicos y enfermeros.

Es nuestra intención ir informándolos en los diferentes eventos en los que participaremos, como así también podrán encontrar información del congreso en nuestra página web www.stnba.org.ar.

También quiero motivarlos a participar del mismo activamente, presentar sus trabajos científicos en el marco del mismo, que siempre nos enriquecen.

Esperando que agenden la fecha y continuando conectados por distintos medios, los saludo con gran afecto.

*Dra. Nahabedian Susana E.
Presidente*



Estimados lectores:

El número que presentamos "decidió" estar dedicado íntegramente a una enfermedad: la tuberculosis. Por diferentes motivos, todas las contribuciones de este ejemplar, rodearon el tema de la tuberculosis. Al ser el primero del año, engloba al Día Mundial de esta enfermedad (24 de marzo) por lo que vaya entonces este número como contribución del grupo editorial a la puesta en agenda de la tuberculosis como problema de salud pública que nunca ha estado controlado y al cual la Provincia de Buenos Aires aporta históricamente la mitad de los casos del país. El artículo de los Dres. Palmero y Ritacco aparecido en *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2013; 5: 117–135 se publica en castellano gracias a la expresa autorización de Editor, Libertas Académica. Su elevado nivel académico y su exhaustividad lo hace un documento para atesorar a la hora de la consulta frente a un caso determinado o la revisión del tema para una ponencia. Asimismo, el artículo del Dr. Warley acerca de la prevención de tuberculosis en pacientes coinfectados con VIH es un llamado a ir por más: no solo se logró, ente otras cosas, en contextos de mucha vulnerabilidad interrumpir la transmisión vertical del VIH en los últimos años aplicando las medidas recomendadas internacionalmente, sino que se busca ahora aplicar medidas sencillas para prevenir la enfermedad que causa cuando menos un cuarto de las muertes entre los enfermos por el VIH. Su título nos interpela en nuestra condición de médicos y neumonólogos.

El resto de los casos clínicos retoma aspectos muy diversos de la enfermedad: la tuberculosis aparece donde se espera un tumor, o en campos del urólogo o en la interconsulta con el dermatólogo, en fin, el *M. tuberculosis* no deja de sorprender como señala uno de los títulos.

Como siempre, agradecemos a quienes colaboran con la impresión y distribución de la revista y a todos los autores. Encarecemos a los neumonólogos o especialistas afines de cualquier punto de la Provincia de Buenos Aires a que nos envíen sus casos (ver el reglamento editorial al final de este número) para compartirlos e iniciar quizás el camino del caso al *paper* o a la publicación de una investigación. Además, "contar" nuestros casos en una revista nos obliga a "pensar" más a nuestros pacientes y a brindarles una atención cada vez más calificada.

María Cristina Ortiz
Editora en Jefe

TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTES EN LUGARES CON RECURSOS LIMITADOS

Dres. Domingo Palmero¹, Viviana Ritacco²

Clinical Medicine Insights: Therapeutics 2013; 5: 117–135
Traducido al castellano de la versión original en inglés,
con autorización del Editor, Libertas Académica.

RESUMEN

Las formas drogorresistentes de tuberculosis (TB), particularmente la TB multi y extensamente drogorresistente, representan un importante obstáculo al control global de la enfermedad. Recientemente han sido evaluadas nuevas drogas, fármacos reconsiderados para su uso en TB, y combinaciones de nuevas drogas, siendo algunas de ellas promisorias para el tratamiento de la TB drogorresistente. Adicionalmente, una variedad de métodos está disponible para acelerar el cultivo, la identificación y pruebas de sensibilidad micobacterianos. Además están disponibles varios métodos genotípicos comerciales y caseros que permiten acelerar la detección de resistencias. No obstante estos logros significativos en el desarrollo de drogas y pruebas de sensibilidad, la TB drogorresistente continúa siendo difícil de diagnosticar y tratar. Se requieren aún significativos esfuerzos internacionales, especialmente en el campo de la investigación clínica y operativa, para poder trasladar estos importantes desarrollos en una cura eficaz para el paciente además de que estén disponibles en lugares de recursos limitados, que es donde más se necesitan.

Palabras clave: tuberculosis, tuberculosis multidrogorresistente, drogorresistencia, bajos recursos, administración, pruebas de sensibilidad a drogas.

ABSTRACT

Drug-resistant forms of tuberculosis (TB), particularly multi and extensively drug-resistant TB, represent an important obstacle to global control of the disease. Recently, new drugs, repurposed drugs, and new drug combinations have been evaluated, with a number showing promise for the treatment of drug-resistant TB. Additionally, a range of methods for accelerating mycobacterial culture, identification, and drug susceptibility testing have been developed, and several in-house and commercial genotyping methods for speeding drug resistance detection have become available. Despite these significant achievements in drug development and diagnostics, drug-resistant TB continues to be difficult to diagnose and treat. Significant international efforts are still needed, especially in the field of clinical and operational research, to translate these encouraging developments

1- Hospital Dr. F. J. Muñoz. N. Videla 559, 1424, CABA. djpalmero@intramed.net

2- ANLIS Dr Carlos G Malbrán-CONICET

into effective patient cure and make them readily available to resource-constrained settings, where they are most needed.

Keywords: tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, drug-resistance, treatment, low-resource, management, drug susceptibility testing.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) continúa causando más muertes en el mundo que cualquier otra enfermedad infecciosa. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó la incidencia 2011 en 8,7 millones de casos, con cerca de un millón de muertes en VIH negativos y 0,43 millones asociados a infección VIH¹. Más de 99% de las muertes y 95% de los nuevos casos ocurrieron en países de medianos y bajos ingresos². Junto con la pandemia del sida, la emergencia de TB multidrogorresistente (TB-MDR) contribuyó sustancialmente a la reemergencia de la TB hacia finales del siglo XX, justo cuando la enfermedad era considerada en vías de eliminación. La TB-MDR constituye un serio problema global a causa de que su definición incluye resistencia simultánea a las dos drogas anti-TB más efectivas: isoniacida (H) y rifampicina (R). La última información notificada en tuberculosis drogorresistente (TB-DR) mostró las tasas de TB-MDR más altas jamás observadas³.

Al poco tiempo del advenimiento de la quimioterapia anti-TB a fines de la década de 1940, las cepas DR de *Mycobacterium tuberculosis* emergieron bajo la presión de la monoterapia con estreptomycin (S); este hecho determinó que precozmente se diseñaran regímenes combinados de drogas. Hoy, la TB-DR es difícil de diagnosticar y de tratar. Supone un desafío no solamente para el manejo clínico individual de pacientes si no también para el éxito de intervenciones racionales de salud pública destinadas a su

control. Una de dichas intervenciones –la primigenia– es la estrategia DOTS o TAES (terapia directamente observada, tratamiento acortado), que incluye la administración de esquemas estandarizados con drogas de primera línea, incluyendo H, R, pirazinamida (Z) y etambutol (E). La implementación global de la estrategia DOTS ha contribuido a reducir la carga global de TB pero es insuficiente cuando se la implementa como única medida en lugares con altos niveles de TB-DR^{4,5}.

La TB-DR es una forma de enfermedad causada por *M. tuberculosis* resistente a cualquiera de las drogas anti-TB y puede ser clasificada en mono, poli, multi y extensamente drogorresistente (ver cuadro 1). La TB-MDR es una causa mayor de fracaso terapéutico y su cuantificación se considera como una medida confiable de la drogorresistencia en un determinado escenario.

Los esquemas estándares de 6 meses con drogas de primera línea son ineficaces en TB-MDR, la cual requiere tratamientos de dos años con drogas de segunda línea menos eficaces, más tóxicas y más costosas. De todos modos, debe ser enfatizado que todas las formas de TB-DR son peligrosas ya que la administración de un esquema de primera línea a monorresistentes a H o R puede amplificar fácilmente la drogorresistencia⁶. Por esta razón, las organizaciones internacionales corrientemente recomiendan que el manejo programático de la TB-DR debe incluir todas las formas de la misma, desde la monorresistente a la extensamente drogorresistente (TB-XDR)⁷.

Globalmente, 3,7% de los casos nuevos de TB y 20% de los previamente tratados fueron estimados como TB-MDR en 2011. Existe una estimación de 310.000 casos de TB-MDR (rango: 220.000-400.000) dentro de los casos de TB pulmonar. Cerca de 60% de esos casos fueron notificados en India, China y la Federación Rusa (Figura 1). La TB-XDR ha sido identificada en 84 países en los que fue investigada (Figura 2). La

proporción promedio de TB-XDR en los casos de TB-MDR es de 9% (6,7-11,2%)¹.

El manejo clínico de la TB-DR no puede ser establecido como una entidad independiente porque está fuertemente unido al diagnóstico de laboratorio, guías e intervenciones programáticas y cuadro epidemiológico. Dentro de este amplio panorama, esta revisión muestra la situación global de la TB-MDR, describe los problemas asociados con el manejo clínico de la TB-DR en lugares de recursos limitados y analiza la disponibilidad de herramientas diagnósticas y enfoques terapéuticos accesibles, eficientes y relativamente fáciles de implementar.

DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE LOS PAÍSES CON ALTA CARGA DE TB-MDR

Se definen como países de alta carga de TB-MDR aquellos que registran 4.000 o más casos incidentes de TB-MDR por año y/o por lo menos 10% de TB-MDR entre los casos nuevos registrados. Los 27 países con alta carga de TB-MDR reúnen el 86% de los casos mundiales de la enfermedad. Solamente 4 están en África, independientemente de que este continente contribuya a la pandemia TB en general con 9 de los 22 países con alta carga. Los otros países con alta carga de TB-MDR están ubicados en Asia y en la antigua Unión Soviética. Estos países parecen haber tenido un acceso más amplio que los africanos a la administración en condiciones no programáticas de drogas de segunda línea promoviendo en consecuencia el desarrollo de drogorresistencia bacilar. La amplia presencia de las cepas Beijing del *M. tuberculosis* en el este europeo y en países asiáticos parece ser otro factor que favoreció la emergencia de TB-MDR. Las cepas Beijing son conocidas por su habilidad para diseminarse en la

comunidad y desarrollar drogorresistencia⁸.

La TB está incuestionablemente ligada a lugares de bajos recursos. El Banco Mundial clasifica a los países de acuerdo a su ingreso bruto anual per capita en economías de bajo, mediano-bajo, mediano-alto y alto ingreso⁹. Es comprensible que la mayoría de los países con alta carga de TB estén dentro de los de bajo ingreso. Este no es el caso para los países de alta carga de TBMDR, de los cuales el 70% están clasificados como economías del grupo de ingresos medianos y uno de ellos es del grupo de alto ingreso (cuadro 2). Solamente 7 países con alta carga de TB-MDR clasifican en el grupo de bajos ingresos, lo cual es problemático considerando los costos financieros y los esfuerzos administrativos necesarios para aliviar la situación global de la TB-MDR. Más aun, el diagnóstico y tratamiento de la TB-MDR son considerablemente más costosos, requieren más infraestructura y recursos humanos más calificados que las estrategias estándar para controlar la TB sensible, basadas en la baciloscopía y regímenes con drogas de primera línea.

El hecho que la mayoría de los países con alta carga de TB-MDR tengan mejores economías contribuye, pero no es suficiente para aliviar el complejo problema de la enfermedad es grandes áreas del mundo. Más allá de las restricciones económicas, existen aspectos técnicos, de recursos humanos, administrativos y socioculturales que dificultan la aplicación de estrategias de fondo para controlar la TB-MDR en países de medianos ingresos. Adicionalmente, a estos países les resulta difícil calificar para obtener el apoyo de organizaciones internacionales de ayuda. Inclusive si obtienen ayuda para iniciar una estrategia, la sustentabilidad basada en recursos propios es frecuentemente amenazada por la burocracia, dificultades políticas u otras dificultades internas.

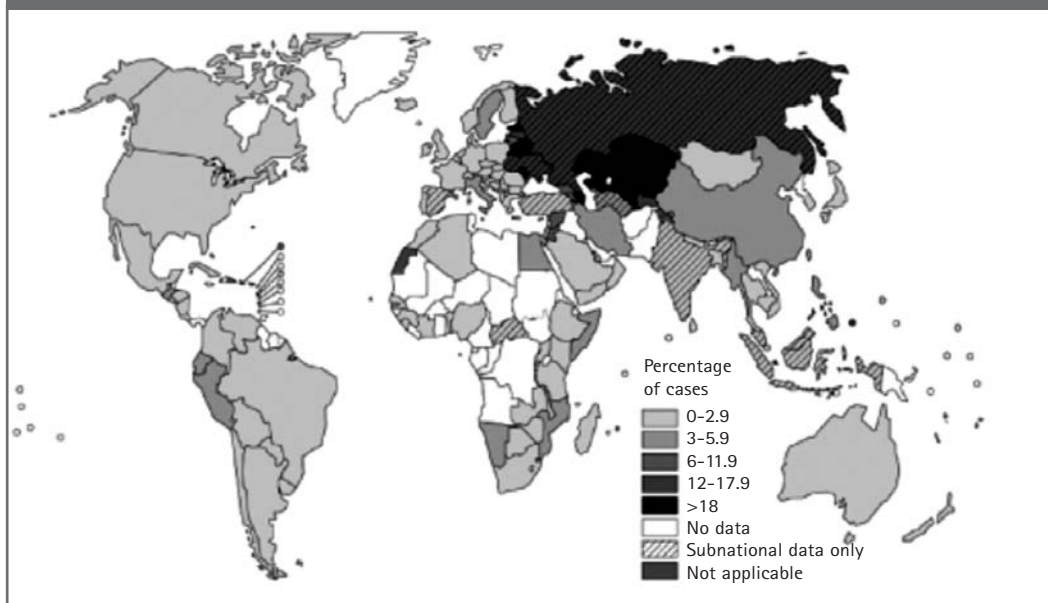
CUADRO 1. Formas de TB-drogorresistente

- **TB monodrogorresistente:** enfermedad causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a una sola droga (más comúnmente isoniacida o estreptomina).
- **TB polirresistente:** enfermedad causada por cepas de *M. tuberculosis* resistente a dos o más drogas, excepto aquellos que son simultáneamente resistentes a isoniacida y rifampicina (la más común es la resistencia asociada a estreptomina e isoniacida).
- **TB multidrogorresistente (TB-MDR):** enfermedad causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes como mínimo a isoniacida y rifampicina.
- **TB extensamente drogorresistente (TB-XDR):** enfermedad causada por cepas de *M. tuberculosis* multidrogorresistentes con resistencia adicional al menos a una fluoroquinolona y a uno de los tres inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina y/o capreomicina).

CUADRO 2. Clasificación de los países según su ingreso (Banco Mundial)⁹

- **Low income economy (<1,026 USD; 7 countries)**
Bangladesh, DR Congo, Ethiopia, Kyrgyzstan, Myanmar, Nigeria, Tajikistan
- **Lower-middle income economy (1,026–4,035 USD; 10 countries)**
Armenia, Georgia, India, Indonesia, Pakistan, Philippines, Republic of Moldova, Ukraine, Uzbekistan, Viet Nam
- **Upper-middle income economy (4,035–12,475 USD; 9 countries)**
Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, China, Kazakhstan, Latvia, Lithuania, Russian Federation, South Africa
- **High income economy (>12,475 USD; 1 country)**
Estonia

Percentage of new tuberculosis cases with MDR-TB*



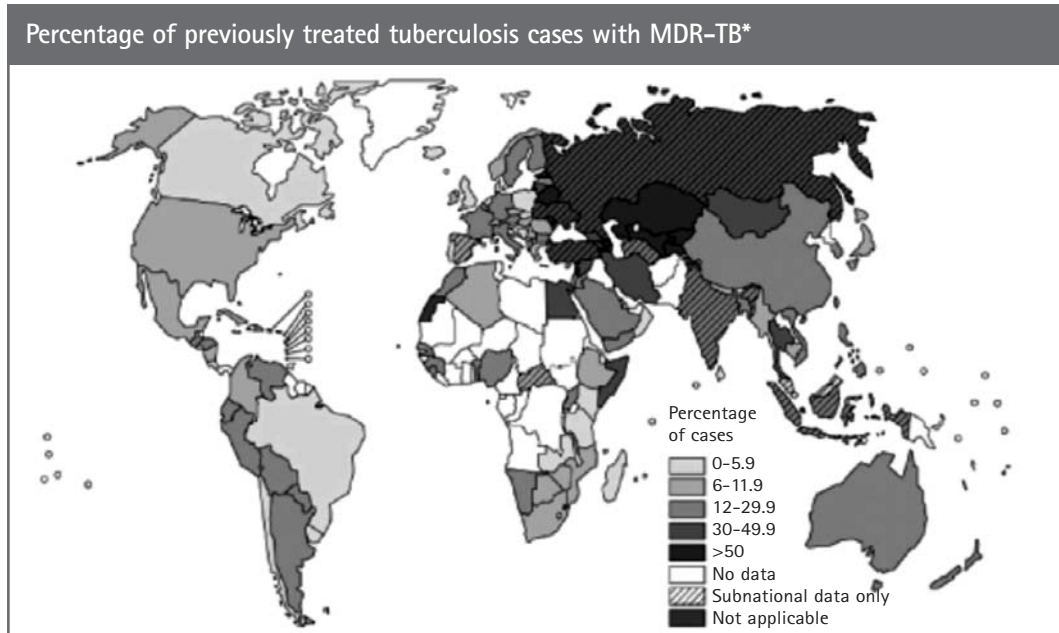


Figure 1. New (page 12) and previously treated (above) cases of tuberculosis with multidrug-resistant tuberculosis in the world.*

Notes: *MDR-TB multidrug resistant tuberculosis (resistant to, at least, isoniazid and rifampicin). Figures are based on the most recent year for which data have reported, which varies among countries. The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Source: World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2012.¹

REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA LA TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE

El régimen actual para el tratamiento de la TB-DR se basa en regímenes estandarizados según antecedentes de tratamiento previo y patrones de resistencia prevalentes o regímenes individualizados diseñados según los resultados de las pruebas de sensibilidad (PS).

Las características farmacológicas de las drogas de primera (DPL) y segunda línea (DSL) usadas para el tratamiento de la TB-DR se exponen en las tablas 1 y 2. Los perfiles de resistencia más frecuentes y los regímenes de tratamientos sugeridos por OMS se muestran en la tabla 3 y cuadros 3 y 4.^{7,16}

Las TB mono y polirresistentes son, por definición, más sencillas de manejar que la TB-MDR porque al menos una de las dos dro-

gas más potentes – H o R– están disponibles para ser incluidas en el esquema de tratamiento.

Los casos de TB-MDR con resistencia adicional a solo una clase de las drogas que definen la TB-XDR (fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea) muestran peor evolución que otras formas de TB-MDR y son denominadas TB pre-XDR¹⁰. Es comprensible que la TB-XDR sean las formas más difíciles de manejar y con peor evolución dado que las drogas más activas dentro del grupo de segunda línea son ineficaces.

La emergencia de casos de TB con resistencia extendida más allá de la definición de TB-XDR ha sido recientemente documentada y se ha intentado clasificarla como una nueva forma de TB-DR denominada TB-totalmente drogorresistente. Sin embargo, las PS para muchas de las drogas de segun-

da línea son difíciles de estandarizar y no existe suficiente evidencia que relacione la resistencia *in vitro* con la evolución clínica. Por estas razones, los comités de expertos de OMS no han recomendado el uso de esta definición¹¹.

TRATAMIENTO DE LA TB MONO Y POLIRRESISTENTE

Las formas más comunes de TB monorresistente son a H o a S. Esta última refleja el amplio uso de la S en el pasado y no representa un gran desafío para el tratamiento dado que esta droga ya no se incluye en los esquemas estandarizados de tratamiento. La monorresistencia a R es menos frecuente pero mucho más peligrosa dado que es un fuerte predictor de TB-MDR y solamente como monorresistencia predice el fracaso terapéutico¹².

En países con recursos limitados que no realizan habitualmente PS en forma sistemática, la drogoresistencia permanece extensamente no detectada y los casos de fracaso de tratamiento y recaídas son tratados empíricamente. En consecuencia, existe limitada evidencia en relación a la evolución con el tratamiento de la TB monorresistente. Una antigua revisión de los ensayos clínicos realizados en el África subsahariana y en países del este asiático mostró bajas proporciones de fracaso terapéutico, similar al 2% de fracasos obtenidos por un programa altamente eficiente como el de San Francisco (USA), para los casos resistentes a H cuando fueron tratados con un régimen de 6 meses conteniendo R^{13,14}. En contraste, una meta-análisis reciente halló tasas de fracaso mucho mayores en el retratamiento de la TB monorresistente a H (18-44% en 6 estudios de cohortes)¹⁵.

Los pacientes con resistencia a H no detectada previamente y que efectúan regímenes de tratamiento estandarizados con DPL están en riesgo de amplificación de la resistencia al comienzo de la segunda fase, que consiste en H y R solamente. Si la conversión bacteriológica no ocurre al 5o. mes de tratamiento es imperativo efectuar PS. Los regímenes para TB resistente a

H tienen una duración de 9 meses e incluyen una fase inicial de 3 meses que incluye R, Z y E con o sin S o fluoroquinolona, seguida por una fase de continuación de 6 meses que incluye típicamente R y E16. De todos modos el nivel de evidencia es bajo y el tratamiento de esta forma de TB varía de un país a otro. (Tabla 1)

Los regímenes estandarizados para TB monorresistente a R son más prolongados, de 12 a 18 meses, dependiendo de la presentación y evolución clínico-radiológica-bacteriológica. Es obligatorio un estrecho seguimiento médico y esquemas potentes para evitar la amplificación de la drogoresistencia. Los esquemas típicamente incluyen una fase inicial de 3 meses con H, E, Z, una fluoroquinolona y S¹⁶.

Dentro de la TB polirresistente, la más frecuente combinación incluye la resistencia simultánea a H y S, que se maneja con los mismos esquemas que la TB monorresistente a H. Otras combinaciones son menos frecuentes y pueden ser detectadas solamente en lugares donde se efectúa PS y no existen recomendaciones basadas en la evidencia para estos casos.

TRATAMIENTO DE LA TB-MDR

Años atrás, la OMS definió los 5 grupos de drogas anti-TB potencialmente utilizables en TB-DR¹⁶. Esta clasificación, que ha sido la base de las Guías, está en la actualidad bajo revisión^{7,17}. En el cuadro 3 se puede leer una lista levemente modificada de acuerdo a los conocimientos actuales.

Las bases para el tratamiento actual de la TB-MDR consisten en la combinación de un agente inyectable (kanamicina/amikacina o capreomicina) y una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina) asociados con al menos 3 drogas potencialmente activas de acuerdo a los tratamientos previos realizados por el paciente y –si están disponibles– a las PS.

Un régimen estandarizado típico para TB-MDR consiste en una fase inicial de 8 meses con cicloserina, etionamida y pirazinamida o PAS agregados a la dupla base de una fluo-

Table 1. First-line drugs used in the treatment of drug-resistant TB.

Drug	Daily dose (maximum) via	Presentation	Adverse effects	Central nervous system penetration	Dose in renal failure
Isonazid	5 mg/kg/d (300 mg/d) Oral	Tablets 100 and 300 mg	Toxic hepatitis (<2%; frequency increases with age an drug association) Peripheral neuropathy Convulsions Lupus-like syndrome Cutaneous hypersensitivity, acne	Reaches serum levels	Usual
Rifampicin	10 mg/kg/d (600 mg/d) Oral	Capsules, 300 mg; Syrup 20 mg/mL	Gastric intolerance Cutaneous hypersensitivity Toxic hepatitis Mild immunological reactions:* thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, haemolitic anemia, acute renal failure Drug interactions** Orange pigmentation of corporal fluids, clothes and soft contact lenses	Reaches 10%-20% of serum levels with uninjured meninges (higher concentrations in meningitis)	Usual
Pyrazinamide	25 mg/kg/d Oral	Tablets, 250 and 500 mg.	Toxic hepatitis Gastrointestinal disorders Gout, asymptomatic hyperuricaemia Rash, cutaneous hypersensitivity Photosensitive dermatitis Optic neuritis (dose related) Cutaneous hypersensitivity	Reaches serum levels	15 mg/kg/d if creatinine clearance <10mL/min; usual dose post-hemodialysis
Ethambutol	15-20 mg/kg/d Oral	Tablets, 400 mg.	Ototoxicity Nephrotoxicity	Low levels even with injured meninges	15 mg/kg/48h if creatinine clearance 10mL/min; 15 mg/kg/d post hemodialysis 15 mg/kg/96h if creatinine clearance <10mL/min; 0.5 g post-hemodialysis
Streptomycin	15 mg/kg/d IM or IV in slow perfusion	Ampoule, 1g.		Low levels even with injured meninges	

Notes: *Rifampicin administration must be permanently discontinued; **rifampicin is a potent inducer of cytochrome P450 (isoenzyme CYP3A4), responsible for the biotransformation of several drugs.

roquinolona más un inyectable de segunda línea, luego sigue una fase de continuación con los agentes orales y sin el inyectable por aproximadamente 14–16 meses (cuadro 4).

Si el paciente ha recibido previamente DSL, existe un riesgo incrementado de amplificar la resistencia a esas drogas y eventualmente de generar TB-XDR. El PAS debe ser usado preferentemente a la pirazinamida y la capreomicina en lugar de aminoglucósidos hasta tanto los resultados de las PS para DSL estén disponibles. Existe escasa flexibilidad para diseñar esquemas personalizados más allá de estos esquemas dado que deben estar restringidos dentro del marco de clasificación de drogas. Los tratamientos verdaderamente personalizados son aquellos que se administran a pacientes con TB pre-XDR y TB-XDR^{5,16,18}.

El pronóstico de la TB-MDR no necesariamente difiere entre países de altos y bajos ingresos cuando el manejo del paciente se hace bajo estrictas condiciones programáticas¹⁹. Para 2011, aproximadamente la mitad de los países informaron globalmente la evolución de por lo menos un caso de TB-MDR bajo manejo programático (PMDT). El éxito terapéutico promedio (pacientes curados bacteriológicamente+tratamientos terminados) de acuerdo a las estadísticas de OMS osciló entre 48 y 54%¹. Específicamente, 21 de 27 países con alta carga de TB-MDR informaron evolución para sus cohortes 2009. La proporción de tratamientos exitosos varió considerablemente entre los 21 países, independientemente de su ingreso. Cuando se los clasifica de acuerdo a economías de ingresos bajos, medianos bajos, medianos altos y altos, no se observaron diferencias significativas entre las categorías teniendo en cuenta la proporción de tratamientos exitosos (tabla 4).

TRATAMIENTO DE LA TB-XDR

El tratamiento de la TB-XDR depende de los resultados bacteriológicos y de la historia de tratamientos previos que incluye típicamente DSL. Los resultados de las PS a DSL no son tan confiables como los resultados para R e H. Aunque no

existen esquemas estandarizados, el tratamiento incluye un agente inyectable (aminoglucósido o capreomicina si existe sensibilidad, imipenem-cilastatina-clavulanato, meropenem-clavulanato), moxifloxacina (considerada la fluoroquinolona más potente), linezolid, clofazimina, alguna droga de los grupos 1 a 4 que sea sensible in vitro, y recientemente ha sido recomendada la bedaquilina como una opción a añadir en todos los regímenes para TB pre-XDR y XDR. La bedaquilina está disponible a través de programas de uso compasivo y fue licenciada para uso restringido en TBMDR y por tratamientos de 6 meses en USA.^{20, 20bis} Debe resaltarse que el uso de estas drogas está restringido a pequeño número de pacientes que conviene que estén hospitalizados bajo condiciones de aislamiento respiratorio y estricto control médico. El pronóstico de estos pacientes es sombrío, estando sus posibilidades de éxito terapéutico por debajo del 50%.

EL RÉGIMEN DE BANGLADESH

En Bengala (Bangladesh) se está utilizando un régimen alternativo más corto y más económico para el tratamiento de la TB-MDR²¹. Este régimen utiliza durante todo el tiempo de tratamiento clofazimina, E, Z y doble dosis de gatifloxacina, kanamicina, protionamida y alta dosis de H se utilizan solamente durante la denominada fase inicial; esta fase se extiende por al menos 4 meses o hasta la conversión bacteriológica del esputo. La fase de continuación dura solamente 5 meses. El estudio original mostró una proporción de curaciones en 206 pacientes por encima del 80%. Al presente (2013), este esquema se ha aplicado a más de 400 pacientes con seguimientos de 6 a 24 meses luego de terminar el tratamiento y una curación del 87% (Van Deun A, comunicación personal).

La drogoresistencia global en Bengala es baja y los pacientes con tratamiento previo con DSL son excluidos del régimen. En consecuencia, antes que se expida una recomendación más amplia del mismo se requiere coleccionar más evidencia, particularmente de áreas con mayor drogoresistencia que Bengala.

Tabla 2. Dosis de segunda línea usadas en el tratamiento de la TB drogorresistente.
Palmero and Ritacco

Drug	Daily dose via	Presentation	Adverse effects
Kanamycin/amikacin (full cross-resistance is common but not universal)	15 mg/kg/d IM o EV in slow perfusion	Ampoules, 1g (kanamycin); ampoule, 500 mg (amikacin)	Ototoxicity Nefrotoxicity
Capreomycin	15 mg/kg/d IM	Ampoules, 1g	Ototoxicity Nefrotoxicity
Ethionamide/ prothionamide	15 mg/kg/d oral	Tablets, 250 mg	Metallic taste Nausea, vomiting Hepatotoxicity (2%) Hypotiroidism
Cycloserine/terizidone	10-15 mg/kg/d oral	Capsules, 250 mg	Neurotoxicity: convulsions Depresion, psicosis
PAS (p-amino salicylic)	150-200 mg/k/d oral	Tablets, 0.5 and 1 g, powder 4 g	Digestive intolerance Rash Hypothyroidism Toxic hepatitis
Levofloxacin	750 mg/d oral	Tablets, 500 and 750 mg; Ampoules 500 mg EV; do not administer with antiacids	Tendinitis (most frequently affecting the Achilles tendon) Neurotoxicity: convulsions, excitability, delirium, QT prolongation Gastrointestinal disorders Rash Photosensitivity
Moxifloxacin	400 mg/d oral	Tablets, 400 mg	Tendinitis (most frequently affecting the Achilles tendon) Neurotoxicity: convulsions, excitability, delirium, QT prolongation Gastrointestinal disorders Rash Photosensitivity
Use in pregnancy	Central nervous system penetration	Dose in renal failure	
Contra-indicated	Low levels even with injured meninges	Adjust dose according to creatinine clearance, usual dose post-hemodialysis	
Contra-indicated	Does not trespass meninges	Adjust dose according to creatinine clearance, usual dose post-hemodialysis	
Contra-indicated (teratogenic for laboratory animals)	Reaches serum levels	250-500 mg/d when creatinine clearance < 30 mL/min and on hemodialysis treatment	
Can be used in the absence of alternative drugs Yes	Reaches serum levels Trespases meninges	Adjust dose according to creatinine clearance; 500 mg/d post-hemodialysis Usual doses	
Can be used in the absence of alternative drugs	16%-20% of serum levels	Adjust dose according to creatinine clearance; (it is not eliminated by hemodialysis treatment)	
Can be used in the absence of alternative drugs	Comparable to other fluoroquinolones in animal models	Adjust dose according to creatinine clearance; (it is not eliminated by hemodialysis treatment)	

Tabla 3. Most frequent drug resistance profiles and treatment regimens suggested by the World Health Organization ^{7,16}

Isolate resistance profile	Initial phase	Continuation phase
Monoresistant to INH	3* RIF + Z + E + S/Lfx	6 RIF + E
Monoresistant to RIF	3 INH + E + Z + (S/Lfx)	9-12 INH + E (+Lfx)
Polyresistant to INH and S	3 RIF + Z + E + Lfx	6 RIF + E
Multidrug-resistant without previous treatment with second-line drugs	8 K + Lfx + Cs + Eto + Z	14-16 Lfx + Cs + Eto + PAS
Multidrug-resistant with previous treatment with second-line drugs	8 Cm + Mfx + Cs + Eto + PAS	16 Mfx + Cs + Eto + PAS
Extensively drug-resistant	Individualized treatment using remaining potentially active drugs of groups I to IV plus group V drugs, and including, if possible, one injectable drug in the initial phase	

Note: *Months of treatment.

Abbreviations: INH, isoniazid; RIF, rifampicin; Z, pyrazinamide; E, ethambutol; S, streptomycin, Lfx, levofloxacin, K, kanamycin; Cm, capreomycin; Cs, cycloserine; Eto, ethionamide; Mfx, moxifloxacin; PAS, para-aminosalicylic acid.

CUADRO 3. Drogas antituberculosis con actividad potencial contra la TB-MDR

1. First line drugs: ethambutol, pyrazinamide
2. Injectable agents: streptomycin, kanamycin, amikacin, capreomycin
3. Fluoroquinolones: levofloxacin, moxifloxacin
4. Bacteriostatic oral agents: cycloserine/terizidon, ethionamide/prothionamide, p-aminosalicylic acid (PAS)
5. Miscellaneous agents (efficacy discussed): clofazimine, linezolid, amoxicillin-clavulanate, imipenem/cilastatin, meropenem/clavulanate, high dose isoniazid, bedaquiline

CUADRO 4. Régimen estandarizado para TB-MDR

Initiation phase (8 months): Kanamycin (o Capreomycin) + Levofloxacin (or moxifloxacin) + Cycloserine + Ethionamide + Pyrazinamide (or PAS)

Continuation phase (14-16 months): Levofloxacin (or moxifloxacin) + Cycloserine + Ethionamide + Pyrazinamide (or PAS)

Tabla 4. Percentage of successful treatments in 2009 MDR-TB cohorted cases under programmatic management of drug-resistant TB in 21 of the 27 countries with high burden of MDR-TB classified according to their economies (data downloaded on May 3, 2013 from www.who.int/tb/data).

Country	Nº Patients	% success
Lower income		
Bangladesh	167	62.8
DR Congo	177	32.7
Ethiopia	73	53.6
Kyrgyzstan	545	35.4
Myanmar	64	73.0
Takijistan	52	71.1
Lower middle income		
Armenia	134	51.0
Georgia	503	53.7
India	715	52.8
Pakistan	74	60.8
Philippines	394	53.8
Ukraine	3299	27.4
Uzbekistan	464	61.4
Vietnam	101	73.3
Upper middle income		
Bulgaria	43	18.6
China	260	46.1
Latvia	131	58.7
Lithuania	322	30.0
South Africa	4654	42.2
Kazakhstan	3897	73.1
High income		
Estonia	85	41.1

Notes: Lower incomes countries (n:6) Mean (SD): 54.8% (15.9); lower middle income countries (n:8) Mean (SD) 54.3% (12.2); upper middle income countries (n:6) Mean (SD): 44.8% (17.8).

UN ASPECTO DIFÍCIL: EL MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a fármacos anti-TB (RAFA) ocurren con frecuencia en pacientes tratados con DSL. El manejo de estos eventos requiere experiencia y disponibilidad de drogas de soporte. Las RAFAs constituyeron un desafío programático ni bien comenzaron los programas denominados DOTS plus²². En muchos países en desarrollo, las DSL son provistas sin cargo por el sistema público de salud, mientras que las drogas de soporte no lo son. En consecuencia, las RAFAs resultan en una pérdida de la adherencia para los pacientes que no pueden costearse medicaciones caras como son los corticoides orales. En adición, el dosaje de fármacos en sangre, que es un importante elemento para el manejo de RAFAs, prácticamente no existe en países en desarrollo.

LOS COSTOS DEL TRATAMIENTO

De acuerdo a una revisión reciente, los principales factores que influyen los costos de tratamiento son: la composición de drogas del esquema elegido y el modelo de cuidado (hospitalización vs. tratamiento ambulatorio). El modelo ambulatorio es más costo-eficaz que el de hospitalización. De todos modos debe resaltarse que un tratamiento estandarizado más económico y administrado en forma ambulatoria (útil en TB-MDR) no es lo mejor para el tratamiento de la TB-XDR, donde las combinaciones de drogas administradas deben evaluarse cuidadosamente y con un seguimiento estrecho del paciente. De este modo se evita una potencial amplificación del patrón de resistencia (ya de por sí extenso) que puede acabar con las escasas drogas efectivas remanentes²³.

Los fármacos de calidad asegurada para tratar la TB-DR son caros. El costo de un régimen de 24 meses que incluya capreomicina, moxifloxacina, cicloserina, etionamida y pirazinamida oscila entre 3.950 y 5250 USD, dependiendo del fabricante. De acuerdo a las guías OMS, el costo del régimen de 24 meses más económico (incluye kanamicina y levofloxacina) tiene un costo de 2.268 USD.

Hay disponibles en el mercado medicamentos más económicos, que no son de calidad asegurada, y constituyen una opción tentadora para países de medianos y bajos recursos. Lamentablemente, estas medicinas de bajo costo pueden estar por debajo de los estándares de eficacia o directamente ser adulteradas. Este tipo de drogas pueden no alcanzar niveles terapéuticos y de ese modo promover la amplificación del patrón de resistencia en las cepas infectantes. De hecho, el amplio uso de este tipo de medicinas en países de bajos recursos es uno de los factores que pone en riesgo los esfuerzos globales para el control de la TB-DR²⁴⁻²⁶.

Rusia, India, China y Sud África, cuatro de los 5 recientemente denominadas economías

en expansión BRICS, representan más de 60% de los casos de TB-DR del mundo. La expansión del mercado de DSL y la esperada baja de precios consecuente depende del compromiso de estos países para producir y/o adquirir drogas de calidad asegurada. En particular, China e India son importantes productores de DSL, pero solamente parte de su producción es de calidad asegurada. Estos países están haciendo considerables esfuerzos para ajustar sus industrias farmacéuticas a los estándares de calidad internacionales que fija la OMS²⁷.

A través del GDF (*Global Drug Facility*), la OMS intermedia en la adquisición de DSL de calidad asegurada utilizando un mecanismo de compra conjunto lo cual permite obtener mejores precios que los disponibles en el mercado. En la actualidad, muchos programas nacionales se benefician de este esfuerzo internacional. Existen varios donantes internacionales, como la Fundación Gates, USAID y PEPFAR que son las fuentes principales de financiamiento para países con las economías más pobres. Como se comentó anteriormente, varios de los países con alta carga de TB-MDR tienen mejores perfiles económicos que los de alta carga de TB. En consecuencia, podrían comprar con recursos propios, por lo menos parcialmente, DSL de calidad asegurada²⁸.

NUEVOS AGENTES TERAPÉUTICOS

La búsqueda de nuevas drogas anti-TB ha sido descuidada por décadas en la idea que la TB estaba en vías de eliminación. La emergencia de la TB-MDR en la década de 1990 y de la TB-XDR en la de 2000 impulsó la investigación en el terreno del desarrollo de nuevos agentes anti-TB. Han sido propuestas recientemente nuevas drogas (varias están bajo evaluación), combinaciones de drogas y drogas potencialmente útiles para tratar la TB-MDR/XDR^{29,20}. Algunas pueden ser administradas bajo programas de uso compasivo.

El descubrimiento de la ofloxacina como droga anti-TB en 1985³¹ inauguró una nueva generación de fármacos anti-TB: las fluoroquinolonas, con potente actividad antibacilar y que inhiben la replicación y transcripción del ADN micobacteriano interfiriendo la ADN girasa. Las nuevas generaciones de fluoroquinolonas, de mayor actividad, incluyen levofloxacina y moxifloxacina y están incorporadas a los regímenes estandarizados para el tratamiento de la TB-DR.

El linezolid fue aprobado en 2000 para uso humano con agente antimicrobiano y es especialmente activo contra bacterias Gram positivas. Al igual que la cicloserina, pertenece al grupo de las oxazolidinonas que actúan inhibiendo la síntesis proteica bacteriana. El linezolid ha sido exitosamente incluido en esquemas de tratamiento de pacientes TB-MDR con fracaso terapéutico. Existen dos desventajas mayores, la toxicidad y elevado costo, que dificultan su prescripción generalizada en lugares de ingresos restringidos por lo que está principalmente reservado al tratamiento de la TB-XDR³². En cierto modo, costos y toxicidad se reducen al utilizar en TB media dosis del fármaco (600 mg/d). Los intentos de reducirla a la cuarta parte han fracasado³⁴. Adicionalmente, en India se comercializa un genérico de bajo costo con aparente actividad clínica³⁴. Existen análogos del linezolid con mayor actividad anti-TB y menores efectos adversos, como el sutezolid (PNU-100480), que están actualmente en evaluación en voluntarios humanos³⁵⁻³⁷.

La clofazimina es un ejemplo de droga reposicionada³⁰. Descripta su actividad anti-TB en 1957, esta riminofenazina lipofílica fue usada exitosamente en el tratamiento de la lepra e incluida en los regímenes estándares para esta enfermedad. La reciente emergencia de la TB-MDR/XDR ha renovado el interés en su actividad anti-TB y la droga ha sido evaluada en esquemas combinados para estas formas de TB. Globalmente, se ha des-

crita un éxito variable y la ausencia de efectos adversos importantes^{38,39}. La clofazimina ha sido incluida en el exitoso esquema Bangladesh, descrito anteriormente²¹.

Otras drogas propuestas para tratamiento anti-TB son los antibióticos beta lactámicos de espectro amplio. En particular dos carbapenemes, imipenem y meropenem, mostraron moderada eficacia en un modelo experimental de infección por *M. tuberculosis* así como en esquemas combinados para tratamiento de TB-MDR y XDR⁴⁰⁻⁴⁴.

Los nitroimidazopiranos son pequeñas moléculas obtenidas recientemente a partir del metronidazol. Son activos contra la TB inhibiendo la síntesis de ácidos micólicos. El OPC-6783 (delamanid) y el PA-824 están actualmente en ensayos clínicos avanzados⁴⁵⁻⁴⁷. Se aguarda la aprobación por la FDA²⁸, aunque el organismo regulador de medicamentos europeo no autorizó todavía el uso clínico de delamanid por la falta de estudios adicionales que garanticen su eficacia y tolerancia.

Otro nuevo compuesto que interfiere con la síntesis de la pared celular del bacilo es el SQ-109⁴⁸. Aunque esta molécula es derivada del etambutol, no muestra resistencia cruzada. Un dato interesante es que se ha demostrado sinergia entre SQ-109 y el análogo del linezolid PNU-100480, que es un hallazgo promisorio para el uso combinado de estas nuevas drogas⁴⁹. SQ-109 está actualmente en evaluación en ensayos clínicos⁵⁰.

La diarilquinolina R207910 fue descrita por primera vez en 2005. Es un derivado de la estructura de quinolinas antimaláricas pero tiene actividad específica antimicobacteriana inhibiendo la bomba de protones de la ATP sintetasa micobacteriana⁵¹.

El R207910 también fue conocido como TMC207 y compuesto "J", más recientemente fue denominado bedaquilina. En diciembre de 2012 fue licenciado en USA para su uso en TBMDR en tratamientos combinados y con una duración de uso de la bedaquilina de 6 meses, con la advertencia de la posibilidad

de arritmias cardíacas asociadas a prolongación del intervalo QTc (corregido, valor normal < 45 msec). Tiene una potente actividad anti-TB pero interactúa considerablemente con la R, en consecuencia estas drogas no pueden combinarse para el tratamiento de la TB pansensible⁵². Los regímenes para TB-MDR que incluyen bedaquilina muestran mayor eficacia pero también mayor toxicidad que los regímenes estándares^{53,54}.

Una aproximación al desarrollo de tratamientos anti-TB consiste en el uso de modelos murinos de infección para probar combinaciones de nuevas y antiguas drogas con el objeto de incrementar la actividad bactericida y acortar la duración de los tratamientos⁵⁵.

Los esquemas más prometedores son aplicados en ensayos clínicos como candidatos para regímenes estandarizados para TB-DR56. La sinergia entre el símil-etambutol SQ-109 y el derivado del linezolid PNU-100480 es un enfoque hasta ahora exitoso para ser ensayado⁴⁹.

La denominada actividad bactericida precoz (EBA) se utiliza habitualmente como una medida de la eficacia de nuevas drogas o combinaciones de drogas, que son administradas por un breve período a pacientes voluntarios con TB pulmonar antes de comenzar el tratamiento anti-TB estándar. La EBA compara la disminución de unidades formadoras de colonias de *M. tuberculosis* observadas en muestras secuenciales de esputos de pacientes con diferentes esquemas terapéuticos⁵⁷. En un estudio paradigmático, la combinación de Z con moxifloxacina y PA824 alcanzó la máxima EBA en comparación con otros regímenes⁵⁵.

El objetivo de estos estudios es hallar un régimen estándar único que sirva para tratar tanto la TB pansensible como la TB-DR. Este tipo de régimen podría ser de utilidad en lugares de recursos limitados en los que no se cuenta con pruebas de sensibilidad a drogas⁵⁵. De todos modos es previsible que la resistencia bacteriana emerja y acabe con la efectividad de este tipo de regímenes.

Existen limitaciones respecto de nuevas drogas y regímenes para tratar TB-DR que deben solucionarse, especialmente en los países de recursos limitados: la participación de las compañías farmacéuticas en el mercado de fármacos, la protección de los pacientes, un retorno desfavorable en relación a la inversión y beneficios potencialmente exigüos²⁸.

FUNCIÓN DEL LABORATORIO EN EL MANEJO DE LA TB DROGORRESISTENTE

El manejo clínico de la TB-DR, que estuvo dirigido originalmente al tratamiento y curación de pacientes individuales, está estrechamente ligado a las intervenciones programáticas diseñadas para el control de la enfermedad en la comunidad. Más aún, la administración de tratamientos eficaces implica cubrir distintos requisitos, entre ellos el apoyo del laboratorio; este juega un papel clave en la detección de TB-DR a nivel de cada caso y también en el monitoreo del tratamiento y en la vigilancia de los niveles de drogorresistencia en la comunidad. En consecuencia, para el manejo apropiado de la TB-DR existe una urgente necesidad de reforzar en los países de recursos limitados la capacidad de laboratorio, su eficiencia y bioseguridad. También la voluntad política que asegure la sustentabilidad de su funcionamiento⁷.

En muchos países de recursos limitados, el diagnóstico de laboratorio recae principalmente en la observación microscópica directa de láminas de esputo (baciloscopia). El cultivo para micobacterias y las pruebas de sensibilidad del *M. tuberculosis*, que son las bases del diagnóstico y vigilancia de la TB-DR, requieren recursos humanos y laboratorios de bioseguridad nivel 3. Típicamente, en muchos países de bajos e inclusive medianos recursos, estas condiciones solamente se cumplen en los laboratorios de referencia².

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD FENOTÍPICAS

El método de las proporciones para *M. tuberculosis* permite calcular la proporción de bacilos resistentes que crecen en medio sólido en presencia de una droga a una determinada concentración⁵⁸.

Esta prueba es precisa y relativamente económica en comparación con los sistemas de cultivo modernos y todavía se aplica como el estándar de oro en muchos países, particularmente en aquellos con medianos y bajos recursos.

La prueba de sensibilidad en medio sólido requiere mano de obra intensiva, experiencia y toma de 6 a 8 semanas para producir resultados. Los métodos de cultivo en medio líquido semiautomatizados fueron desarrollados en los 1980's lo cual reduce el tiempo de procesamiento a 2-3 semanas. Dentro de éstos, el BACTEC TB-460, método radiométrico de alta confiabilidad, fue considerado durante dos décadas como el estándar de oro en los países de altos ingresos^{59,60}.

Debido al peligro de la contaminación por desechos radiactivos, el BACTEC TB-460 fue retirado del mercado y fue desarrollada una nueva generación de sistemas de cultivo líquido basados en tecnología fluorescente, primero como una versión manual del MGIT (*Mycobacterial Growth Indicator Tube*)⁶¹.

El BACTEC MGIT-960 se basa en la misma tecnología, pero los tubos son incubados y controlados automáticamente cada hora en busca de emisión fluorescente dentro del aparato. Así como otros sistemas no radiométricos han sido lanzados al mercado, el BACTEC MGIT-960 es el más comúnmente usado para el cultivo y detección de drogorresistencia^{62,64}. En forma complementaria a los sistemas con cultivos en medio líquido existen nuevos dispositivos inmunocromatográficos de flujo lateral para la identificación rápida (15 minutos) del *M. tuberculosis* complex⁶⁵. La OMS, recientemente ha respaldado el uso de sistemas de cultivo líquido

combinados con identificación rápida de especies⁶⁶.

Los sistemas de cultivo líquido automatizados son aún de alto empleo de mano de obra, caros y dependientes de equipos altamente sofisticados. En medios de bajos recursos se han propuesto métodos "caseros" (in house) para cultivo rápido y sensibilidad. Dos de estos métodos están basados en la observación microscópica directa del crecimiento micobacteriano precoz en medio sólido (método en capa fina de agar) o líquido enriquecido (MODS: *microscopic observation drug susceptibility assay*)⁶⁷⁻⁶⁹. Puede detectarse el crecimiento del *M. tuberculosis* en tan solo 7-9 días post-inoculación usando microscopía convencional para el primero o microscopio invertido para el MODS. La observación microscópica de las colonias permite una identificación preliminar de especie. Ambos métodos tienen un desempeño similar⁷⁰. El MODS ha sido recientemente respaldado por OMS para uso en pacientes con riesgo de drogoresistencia en lugares de recursos limitados⁷¹.

Otros métodos de cultivo rápido no comerciales aplicados a determinar sensibilidad a drogas, están basados en la detección colorimétrica de la actividad metabólica bacteriana usando indicadores redox. Las sales de tetrazolio y la resazurina son las más frecuentemente aplicadas en el formato de una placa de microtitulación conteniendo medio líquido enriquecido. El reactivo de Griess es usado en medio sólido para revelar la actividad de la nitrato reductasa y la acción inhibitoria (o no) de H y R en cepas sensibles (o resistentes).

Existe abundante literatura acerca del desempeño adecuado de estos tests para detección rápida de resistencia⁷²⁻⁷⁵. Los métodos colorimétricos redox y el ensayo de nitrato reductasa han sido refrendados por OMS para la detección de drogoresistencia^{76,77}.

El ensayo de nitrato reductasa es el más atractivo test no comercial para la rápida implementación en lugares de medianos y

bajos recursos. Es económico, requiere un entrenamiento mínimo, se integra fácilmente al flujo de trabajo del laboratorio, no genera los riesgos biológicos asociados al manejo del cultivo líquido y no requiere equipamiento especial como el microscopio invertido en el caso del MODS.

DETECCIÓN GENOTÍPICA DE DROGORRESISTENCIA

El *Mycobacterium tuberculosis* desarrolla resistencia a diferentes drogas a través de mutaciones espontáneas en genes blanco. Siempre se producen mutantes monoresistentes. Estadísticamente la multiresistencia es altamente improbable que surja naturalmente. Las mutaciones a drogas ocurren a diferentes velocidades y son seleccionadas bajo presión ambiental.

Los métodos genotípicos para detectar resistencia del *M. tuberculosis* están basados en la identificación de las mutaciones que mejor se conoce producen resistencia^{78,79}. Por ejemplo la mayor parte de las mutaciones que confieren resistencia a R están concentradas en la región core del gen *rpoB* del *M. tuberculosis*, haciendo de este pequeño segmento cromosómico un blanco ideal para la detección de resistencia a R. Este no es el caso para la H, donde la resistencia está relacionada a dos o más genes y tanto como 1 de cada 4 aislamientos a la H puede no tener asociada ninguna de las mutaciones conocidas. Los altos niveles de resistencia a la H están usualmente relacionados a mutaciones del gen *katG*, mientras que los niveles bajos de resistencia (y la resistencia cruzada con etionamida) se asocian a mutaciones de la región promotora del gen *inhA*. La resistencia a fluoroquinolonas está fuertemente asociada a mutaciones en un pequeño segmento del gen *gyrA*, en consecuencia este segmento es un blanco útil para la detección genotípica de resistencia a quinolonas. Similarmente, los

aislamientos resistentes a amikacina y capreomicina generalmente presentan mutaciones en el gen *rrs*. En general, la frecuencia de mutaciones asociadas a drogas varía entre distintas regiones geográficas.

Un formato de amplio uso es el ensayo de sondas en línea (LPA o *line probe assay*) o ensayo de hibridación en fase sólida. El método se basa en la amplificación por PCR del ADN micobacteriano a partir de una muestra del cultivo, seguido de hibridación reversa a sondas específicas previamente inmovilizadas en una base de nitrocelulosa o tiras plásticas. Un sistema de detección coloreado permite la visualización del ADN hibridado como una banda en la tira.

El INNO-LiPA Rif TB Assay (Innogenetics, Ghent, Belgium) fue el primer test comercial de esta clase y ha estado en el mercado por cierto tiempo. Detecta resistencia a R ya sea de muestras aisladas de cultivo o directamente de esputo, pueden obtenerse resultados dentro del día de trabajo^{80,81}. Las tiras contienen 10 sondas de oligonucleótidos fijadas a su superficie, de las cuales una es específica para el *M. tuberculosis* y las otras 9 representan segmentos de genes, ya sea salvajes o mutados, de la región *core rpoB*. El hecho que la resistencia a R es considerada ser un marcador surrogante confiable para TB-MDR en la mayor parte de las regiones del mundo hace de este test una valiosa herramienta para identificar rápidamente a los sospechosos de TB-MDR. La evidencia de su excelente desempeño es presentada en una revisión sistemática y meta-análisis⁸².

Una opción más reciente con formato y desempeño similar es el GenoType MTBDR (Hain Life-sciences, Nehren, Germany), una serie de ensayos para la identificación rápida del *M. tuberculosis* y la resistencia a R e H. Se han producido sucesivas generaciones del ensayo a fin de mejorar la exactitud incrementando el espectro de genes incluidos como sondas. El desempeño de la nueva generación del GenoType MTBDRplus para

detectar resistencia a R es comparable a la del INNO-LiPA Rif TB^{83,84}. Los resultados pueden ser obtenidos en 1–2 días directamente de muestras esputo positivas. Cuando el test fue evaluado en un laboratorio de salud pública de alto volumen de trabajo mostró un adecuado desempeño⁸⁵.

La última generación del GenoType MTBDRsl (Hain Life Sciences) es complementaria del test previo y ha sido diseñada para detectar resistencia a etambutol y, más importante, para detectar la resistencia a drogas que define la TB-XDR. El ensayo incluye sondas que tienen como blanco el gen *gyrA*, el gen *rrs* (mutaciones asociadas con resistencia a las drogas inyectables capreomicina y amikacina) y el gen *embB* (resistencia a etambutol)^{86,87}. En un reciente meta-análisis, este test mostró una adecuada precisión para detectar resistencia a fluoroquinolonas, amikacina y capreomicina, pero no para etambutol. Es necesario la evaluación clínica extensa del test⁸⁸.

Los ensayos LPA para un tamizaje rápido de los pacientes en riesgo para TB-MDR han sido aprobados por OMS⁸⁹. En tanto que el GenoType MTBDRsl se considera que aún no reemplaza las pruebas fenotípicas de sensibilidad, pero es útil como tamizaje de TB-XDR con propósito de vigilancia epidemiológica⁹⁰.

El desempeño irregular de los ensayos genotípicos para detectar resistencia a diferentes drogas no está relacionado al formato de los mismos si no a las considerables brechas que existen en el conocimiento científico de los mecanismos que llevan al desarrollo de drogoresistencia. Estas brechas no pueden cubrirse solamente con nuevas tecnologías de secuenciación y el tema permanece abierto dado que los ensayos genotípicos serán imperfectos hasta que los mecanismos genéticos de la drogoresistencia sean entendidos más profundamente^{2,79}.

Los ensayos comerciales de genotipificación son muy caros y su uso sistemático está fuera del alcance para la mayoría de los paí-

ses de bajos y medianos ingresos. Los métodos no comerciales han sido propuestos para la detección de TB-MDR y muestran resultados promisorios, incluyendo LPA y aquellos basados en PCR específica de múltiples alelos. Estos métodos "caseros" son relativamente sencillos de realizar y accesibles para economías de ingresos medianos o bajos^{91,92}. De todos modos, se requiere alguna especialización en biología molecular así como laboratorios con habitaciones separadas para realizar los distintos pasos de la PCR. Debe tenerse especial cuidado para evitar la contaminación con amplicones, especialmente cuando el ADN es amplificado directamente de especímenes clínicos. Así como ocurre con cualquier detección basada en PCR la sensibilidad es altamente dependiente del método seleccionado para extracción del ADN, el contenido de ADN de la muestra y la presencia de inhibidores en la muestra.

Recientemente, la tecnología PCR en tiempo real ha mostrado un enorme potencial para su aplicación en el campo de diagnóstico clínico. Entre otros ensayos basados en esta tecnología un relevante desarrollo ha sido el recientemente comercializado GenXpert System (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA), cuyo objetivo es cambiar los paradigmas del cuidado de la TB y especialmente de la TB-DR⁹³. En su formato actual, el ensayo detecta TB y resistencia a R. El principio consiste en una PCR en tiempo real semi-anidada que amplifica un segmento específico del gen *rpoB* del *M. tuberculosis* y faros moleculares que detectan secuencias mutadas o de tipo salvaje (*wild type*). Todo el ensayo se realiza automáticamente en un cartucho descartable y no requiere por lo tanto estrictas medidas de bioseguridad ni personal especialmente entrenado.

La decontaminación y licuefacción de la muestra clínica, así como su transferencia en un cartucho descartable son los únicos procedimientos manuales. Esto toma 15 minutos y requiere un entrenamiento mínimo y las mismas precauciones que para preparar una muestra de esputo para baciloscopia.

El tiempo completo para obtener resultados es de 2 horas. Como toda la amplificación ocurre dentro de un cartucho herméticamente sellado, el riesgo de contaminación por amplicones es virtualmente nulo. El Xpert MTB/RIF puede convertirse en la herramienta fundamental para el diagnóstico de TB en áreas con alta prevalencia de resistencia a drogas de primera línea. Su óptimo desempeño ha sido demostrado en TB pulmonar, extrapulmonar y pediátrica⁹³⁻⁹⁵. Esta metodología ha sido validada en lugares de bajos recursos y recomendada por OMS^{96,97}.

De todos modos, si tecnologías como el Xpert MTB/RIF va a ser ampliamente implementadas en lugares de bajos recursos económicos, deben ser utilizados paralelamente esquemas terapéuticos estandarizados y seguros para TB-MDR y solamente en áreas donde la resistencia a drogas de segunda línea (DSL) es baja.

El cultivo y testificación fenotípica de sensibilidad a drogas debe todavía ser requerido para los especímenes que muestran resistencia a R y para poder monitorear el tratamiento (el Xpert no sirve a este fin por la alta sensibilidad de la PCR). De hecho, deben desarrollarse algoritmos específicos para la aplicación de esta poderosa herramienta en cada escenario en particular, tomando en cuenta los perfiles predominantes de resistencia a DSL.

Los aparatos y cartuchos son distribuidos por auspiciantes internacionales a precios subsidiados en países de bajos recursos. De todos modos, algunos temas deben ser considerados cuidadosamente si el ensayo va a ser aplicado en lugares de bajos recursos: una sustentable provisión de cartuchos, la calibración anual del aparato, una fuente de electricidad confiable, aire acondicionado, un stock asegurado de DSL para tratar los enfermos diagnosticados, asesoría por médicos con experiencia en el manejo de la TB-DR y laboratorio de calidad asegurada para la detección y seguimiento de reacciones adversas.

El hecho de disponer de una rápida detección de TB-DR donde es más necesaria es un tremendo paso adelante. De todos modos, el progresivo número de tests disponibles para detectar resistencia del *M. tuberculosis* a DSL complica el manejo de los casos drogorresistentes. No se ha alcanzado un consenso internacional en la estandarización de los métodos de sensibilidad para DSL, incluso en aspectos como concentraciones críticas y criterios para la interpretación de resultados.

Los expertos internacionales actualizan periódicamente las recomendaciones pero no se ha identificado una prueba que reúna en conjunto los criterios ideales de precisión, reproducibilidad, facilidad de uso, accesibilidad y tiempo total de realización⁷⁷. En la actualidad los métodos moleculares aceleran la detección pero no reemplazan a los métodos fenotípicos de detección de resistencias. Ambos enfoques son complementarios y deben ser interpretados teniendo en cuenta la historia médica del paciente⁹⁸.

EL PAPEL DE LA ADMINISTRACIÓN DE CUIDADOS Y LOS SISTEMAS DE INFORMACIÓN MÉDICA

Recientemente, Mauch y col⁹⁹ han mostrado evidencia de la calidad del cuidado de la TB en países de 3 continentes, incluyendo la "ley de cuidado inverso". Esta ley enuncia que "la disponibilidad de un buen cuidado médico tiende a variar inversamente con las necesidades de la población servida". Concluyen que el diagnóstico y tratamiento, inclusive cuando son gratuitos, no garantizan la cura a todos los pacientes. Persisten barreras elementales propias de cada país en los pacientes más afligidos por la pobreza tales como costos relacionados con el transporte, el alojamiento y la nutrición. Las intervenciones de sentido común, incluyendo un estricto seguimiento del apoyo para transporte y comida, son altamente eficaces¹⁰⁰.

Los servicios deben ser descentralizados y los sistemas de seguridad social deben estar dispo-

nibles para los pacientes para corregir inequidades sociales de larga data en relación al cuidado de la TB¹⁰¹. Estas simples medidas ayudan a prevenir el abandono del tratamiento, la ampliación de resistencia a drogas, mayor sufrimiento, muerte y transmisión de la enfermedad.

Ha sido propuesto una intervención para el manejo de base comunitaria de la TB-DR en aquellas áreas donde la creciente carga de TB-MDR excede la capacidad de los hospitales especializados¹⁰². Teniendo en cuenta la necesidad de un cuidado descentralizado en determinados lugares, deben ser provistas a la comunidad información en control de infecciones, focalizada en la protección familiar (particularmente niños e inmunodeprimidos), ventilación y uso de habitaciones separadas^{103,104}.

Existen profundas brechas entre las intervenciones planteadas por organismos internacionales y el manejo de la TB-DR en el mundo real; se requiere un pensamiento creativo para llenar estas brechas¹⁰⁵. El uso de teléfonos celulares para control del tratamiento y recordatorio de la toma de medicación y redes de educación comunitarias son, entre otros, interesantes iniciativas¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Los sistemas de información médica son progresivamente accesibles, inclusive en remotas áreas rurales de países con bajos recursos. Las redes a través de teléfonos celulares permiten obtener datos para el registro. Estos tipos de enfoques deben ser de mayor utilidad para:

- (i) rastrear pacientes diagnosticados para iniciar la terapia,
- (ii) alertar a los pacientes que han sido prescriptos con medicaciones inadecuadas,
- (iii) recuperar pacientes que abandonaron el tratamiento,
- (iv) recibir resultados de laboratorio en tiempo real,
- (v) prevenir la duplicación de registros o problemas de identificación a través de un código único por paciente, y
- (vi) rastrear los efectos adversos y aconsejar a profesionales de la salud lejanos sobre el manejo de la TB-DR¹⁰⁹.

CONCLUSIONES

La reciente emergencia de la TB-DR en grandes áreas del mundo ha desencadenado el desarrollo de nuevas y más poderosas herramientas para el diagnóstico de la TB y detección de drogorresistencia. Los nuevos ensayos que han surgido requieren la generación de nuevos algoritmos específicos para integrar al cuidado de la TB y que deben estar adaptados a cada lugar en base a las instalaciones, capacidades, antecedentes y prevalencia de drogorresistencia. El manejo clínico de la TB-DR es aún un asunto no resuelto definitivamente. Nuevas drogas e ingeniosas combinaciones de drogas están disponibles progresivamente, lo cual es muy prometedor para obtener un tratamiento exitoso y más breve de la TB-DR. Estos hallazgos, que son la evolución de esfuerzos intensos, de lento progreso y costosos pueden ser arruinados rápidamente por el uso inadecuado de estas medicaciones. Las organizaciones internacionales y los sistemas de salud nacionales deben reforzar el control de estas intervenciones, enfatizando el uso racional de nuevas y antiguas drogas para evitar su uso inadecuado y la rápida generación de resistencias⁹⁵.

A nivel programático, la vigilancia de la drogorresistencia debe tomar ventaja de las nuevas herramientas diagnósticas para cubrir el número sustancial de casos de TB-DR que se estima no han sido detectados todavía a nivel global y "para quienes diagnóstico y tratamiento no son comprados, presupuestados, manufacturados y ni siquiera proyectados. Estos pacientes invisibles continuarán transmitiendo la TB y TB-DR a sus familias y comunidades hasta que la enfermedad resuelva espontáneamente o fallezcan"¹¹⁰.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf. Accessed Feb 20, 2013.
2. Palomino JC. Current developments and future perspectives for TB diagnostics. *Future Microbiol.* 2012;7(1):59-71.
3. Zignol M, van Gemert W, Falzon D, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. *Bull World Health Organ.* 2012;90(2):111D-9.
4. Lienhardt C, Glaziou P, Uplekar M, Lönnroth K, Getahun H, Raviglione M. Global tuberculosis control: lessons learnt and future prospects. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(6):407-16.
5. Cox HS, Niemann S, Ismailov G, et al. Risk of acquired drug resistance during short-course directly observed treatment of tuberculosis in an area with high levels of drug resistance. *Clin Infect Dis.* 2007;44(11):1421-7.
6. Temple B, Ayakaka I, Ogwang S, et al. Rate and amplification of drug resistance among previously-treated patients with tuberculosis in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis.* 2008;47(9):1126-34.
7. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf. Accessed Feb 20, 2013.
8. Parwati I, van Crevel R, van Soolingen D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(2):103-11.
9. World Bank. Data 2012. <http://data.worldbank.org/about/country-classifications/country-and-lending-groups#Blend>. Accessed Feb 15, 2013.
10. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med.* 2012;9(8):e1001300.
11. World Health Organization. "Totally Drug-Resistant TB": a WHO consultation on the diagnostic definition

- and treatment options. Meeting Report Mar 21–22, 2012. WHO/HQ Geneva, Switzerland. http://www.who.int/tb/challenges/xdr/Report_Meeting_totallydrugresistantTB_032012.pdf. Accessed Feb 20, 2013.
12. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA*. 2000;283(19):2537–45.
 13. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis*. 1986;133(3):423–30.
 14. Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):179–85.
 15. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2009;6(9): e1000150.
 16. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf. Accessed Feb 20, 2013.
 17. Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, et al. World Health Organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential? *J Infect Dis*. 2012;207(9):1352–8.
 18. Chhabra N, Aseri ML, Dixit R, Gaur S. Pharmacotherapy for multidrug-resistant tuberculosis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(2):98–104.
 19. Nathanson E, Lambregts-van Weezenbeek C, Rich ML, et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(9):1389–97.
 20. Horsburgh CR Jr, Haxaire-Theeuwes M, Lienhardt C, et al. Compassionate use of and expanded access to new drugs for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:146–52.
 20. bis. WHO. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2013.6.
 21. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):684–92.
 22. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:1382–4.
 23. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(1):63–80.
 24. Bate R, Jensen P, Hess K, Money L, Milligan J. Substandard and falsified anti-tuberculosis drugs: a preliminary field analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(3):308–11.
 25. Bate R, Tren R, Mooney L, et al. Pilot study of essential drug quality in two major cities in India. *PLoS One*. 2009;4(6):e6003.
 26. Laserson KE, Kenyon AS, Kenyon TA, Layloff T, Binkin NJ. Substandard tuberculosis drugs on the global market and their simple detection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(5):448–54.
 27. Medecins sans Frontieres-International and International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Drug-Resistant TB Drugs Under the Microscope. 2nd ed, Nov 2012. Available at: <http://msfaccess.org/content/dr-tb-drugs-under-microscope-2nd-edition>. Accessed Feb 28, 2013.
 28. von Schoen-Angerer T, Ford N, Arkinstall J. Access to Medicines in Resource-limited Settings: The End of a Golden Decade? *Global Advances in Health and Medicine*. 2012;1(1):52–9.
 29. Grosset JH, Singer GT, Bishai WR. New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality. *Int J Tub Lung Dis*. 2012;16(8):1005–14.
 30. Palomino JC, Martin A. Is repositioning of drugs a viable alternative in the treatment of tuberculosis? *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(2):275–83.
 31. Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S, et al. Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) on pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(3):352–6.
 32. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1430–42.

33. Koh WJ, Kang YR, Jeon K, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 1503–7.
34. Singla R, Caminero JA, Jaiswal A, et al. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India. *Eur Respir J.* 2012;39(4):956–62.
35. Wallis RS, Jakubiec WM, Kumar V, et al. Biomarker-assisted dose selection for safety and efficacy in early development of PNU-100480 for tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):567–74.
36. Wallis RS, Jakubiec W, Mitton-Fry M, et al. Rapid evaluation in whole blood culture of regimens for XDR-TB containing PNU-100480 (sutezolid), TMC207, PA-824, SQ109, and pyrazinamide. *PLoS One.* 2012;7(1): e30479.
37. Shaw KJ, Barbachyn MR. The oxazolidinones: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1241:48–70.
38. Xu HB, Jiang RH, Xiao HP. Clofazimine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(11):1104–10.
39. Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G, Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(2):284–93.
40. Chambers HF, Turner J, Schechter GF, Kawamura M, Hopewell PC. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(7):2816–21.
41. England K, Boshoff HI, Arora K, et al. Meropenem-clavulanic acid shows activity against *Mycobacterium tuberculosis* in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3384–7.
42. Payen MC, De Wit S, Martin C, et al. Clinical use of the meropenem-clavulanate combination for extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):558–60.
43. Dauby N, Muylle I, Mouchet F, Sergysels R, Payen MC. Meropenem/clavulanate and linezolid treatment for extensively drug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(9):812–3.
44. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, et al. Efficacy and safety of meropenem/clavulanate added to linezolid containing regimens in the treatment of M/XDR-TB. *Eur Respir J.* Sep 20, 2012. [Epub ahead of print.]
45. Diacon AH, Dawson R, du Bois J, et al. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3027–31.
46. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2151–60.
47. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* Sep 27, 2012. [Epub ahead of print.]
48. Sacksteder KA, Protopopova M, Barry CE 3rd, Andries K, Nacy CA. Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action. *Future Microbiol.* 2012;7(7):823–37.
49. Reddy VM, Dubuisson T, Einck L, et al. SQ109 and PNU-100480 interact to kill *Mycobacterium tuberculosis* in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(5): 1163–6.
50. Engohang-Ndong J. Antimycobacterial drugs currently in Phase II clinical trials and preclinical phase for tuberculosis treatment. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(12):1789–800.
51. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 2005; 307(5707):223–7.
51. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 2005; 307(5707):223–7.
52. Mateello A, Carvalho ACC, Dooley KE, Kritski A. TMC207: the first compound of a new class of potent antituberculosis drugs. *Future Microbiol.* 2010;5(6):849–58.
53. Voelker R. MDR-TB has new drug foe after fast-track approval. *JAMA.* 2013;309(5):430.
54. Cohen J. Infectious disease. Approval of novel TB drug celebrated—with restraint. *Science.* 2013;339(6116):130.
55. Williams K, Minkowski A, Amoabeng O, et al. Sterilizing activities of novel combinations lacking

- first-and second-line drugs in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3114–20.
56. Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet.* 2012;380(9846):986–93.
 57. Donald PR, Diacon AH. The early bactericidal activity of anti-tuberculosis drugs: a literature review. *Tuberculosis (Edinb).* 2008;88 Suppl 1:S75–83.
 58. Canetti G, Rist N, Grosset J. Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation. *Rev Tuberc Pneumol (Paris).* 1963;27:217–72.
 59. Roberts GD, Goodman NL, Heifets L, et al. Evaluation of the 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(3):689–96.
 60. Pfyffer GE, Bonato DA, Ebrahimzadeh A, et al. Multicenter laboratory validation of susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* against classical second-line and newer antimicrobial drugs by using the radiometric BACTEC 460 technique and the proportion method with solid media. *J Clin Microbiol.* 1999;37(10):3179–86.
 61. Reisner BS, Gatson AM, Woods GL. Evaluation of mycobacteria growth indicator tubes for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid and rifampin. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995;22(4):325–9.
 62. Rodrigues C, Shenai S, Sadani M, et al. Evaluation of the bactec MGIT 960 TB system for recovery and identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in a high through put tertiary care centre. *Indian J Med Microbiol.* 2009;27(3):217–21.
 63. Lin SY, Desmond E, Bonato D, Gross W, Siddigi S. Multicenter evaluation of Bactec MGIT 960 system for second-line drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol.* 2009;47(11): 3630–4.
 64. Van Deun A, Martin A, Palomino JC. Diagnosis of drug-resistant tuberculosis: reliability and rapidity of detection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(2):131–40.
 65. Martin A, Bombeeck D, Fissette K, et al. Evaluation of the BD MGIT TBc Identification Test (TBc ID), a rapid chromatographic immunoassay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex from liquid culture. *J Microbiol Methods.* 2011; 84(2):255–7.
 66. WHO. Strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis (STAG-TB). Report on Conclusions and Recommendations. Geneva, Switzerland (2007). http://www.who.int/tb/events/stag_report_2007.pdf. Accessed Feb 28, 2013.
 67. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med.* 2006; 355(15): 1539–50.
 68. Limaye K, Kanade S, Nataraj G, Mehta P. Utility of Microscopic Observation of Drug Susceptibility (MODS) assay for *Mycobacterium tuberculosis* in resource constrained settings. *Indian J Tuberc.* 2010;57(4):207–12.
 69. Martin A, Munga Waweru P, Babu Okatch F, et al. Implementation of the thin layer agar method for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in a setting with a high prevalence of human immunodeficiency virus infection in Homa Bay, Kenya. *J Clin Microbiol.* 2009;47(8):2632–4.
 70. Minion J, Leung E, Menzies D, Pai M. Microscopic-observation drug susceptibility and thin layer agar assays for the detection of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(10):688–98.
 71. World Health Organization. Non-commercial culture and drug susceptibility testing methods for screening of patients at risk of multi-drug resistant tuberculosis. WHO 2010. http://www.who.int/tb/publications/2011/mdr_tb_diagnostics_9789241501620/en/index.html. Accessed Feb 28, 2013.
 72. Martin A, Morcillo N, Lemus D, et al. Multicenter study of MTT and resazurin assays for testing susceptibility to first-line anti-tuberculosis drugs. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(8):901–6.
 73. Martin A, Portaels F, Palomino JC. 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 (2):175–83.
 74. Martin A, Panaiotov S, Portaels F, Hoffner S,

- Palomino JC, 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(1):56–64.
75. Montoro E, Lemus D, Echemendia M, Martin A, Portaels F, Palomino JC. Comparative evaluation of the nitrate reduction assay, the MTT test, and the resazurin microtitre assay for drug susceptibility testing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55 (4):500–5.
 76. WHO. Report of the Ninth Meeting of the Strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis (STAG-TB) 2009. http://www.who.int/tb/advisory_bodies/stag/en/index.html. Accessed Feb 28, 2013.
 77. Horne DJ, Pinto LM, Arentz M, et al. Diagnostic accuracy and reproducibility of WHO-endorsed phenotypic drug susceptibility testing methods for first-line and second-line antituberculosis drugs. *J Clin Microbiol.* 2013;51(2):393–401.
 78. Gillespie SH. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(2):267–74.
 79. Simons SO, van Soolingen D. Drug susceptibility testing for optimizing tuberculosis treatment. *Curr Pharm Des.* 2011;17(27):2863–74.
 80. Traore H, van Deun A, Shamputa IC, Rigouts L, Portaels F. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA and rifampin resistance in clinical specimens from tuberculosis patients by line probe assay. *J Clin Microbiol.* 2006;44 (12):4354–5.
 81. Tortoli E, Marcelli F. Use of the INNO LiPA Rif. TB for detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA directly in clinical specimens and for simultaneous determination of rifampin susceptibility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(1):51–5.
 82. Morgan M, Kalantri S, Flores L, Pai M. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2005;5:62.
 83. Hillemann D, Rüsç-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(8):2635–40.
 84. Makinen J, Marttila HJ, Marjamäki M, Viljanen MK, Soini H. Comparison of two commercially available DNA line probe assays for detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(2):350–2.
 85. Barnard M, Albert H, Coetzee G, O'Brien R, Bosman ME. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *Am J Resp Crit Care Med.* 2008;177(7): 787–92.
 86. Hillemann D, Rüsç-Gerdes S, Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(6): 1767–72.
 87. Brossier F, Veziris N, Aubry A, Jarlier V, Sougakoff W. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1683–9.
 88. Feng Y, Liu S, Wang Q, Tang S, Wang J, Lu W. Rapid diagnosis of drug resistance to fluoroquinolones, amikacin, capreomycin, kanamycin and ethambutol using GenoType MTBDRsl assay: A meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(2):e55292.
 89. World Health Organization. Report of the Eight Meeting of the Strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis (STAG-T) 2008. http://www.who.int/tb/events/stag_report_2008.pdf. Accessed Feb 20, 2013.
 90. World Health Organization. The use of molecular line probe assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. E expert group meeting report. Geneva, Feb 2013. https://docs.google.com/viewer?url=http%3A%2F%2Fapps.who.int%2Firis%2Fbitstream%2F10665%2F78099%2F1%2FWHO_HTML_TB_2013.01.eng.pdf. Accessed Mar 9, 2013.
 91. Hernández-Neuta I, Varela A, Martin A, et al. Rifampin-isoniazid oligonucleotide typing: an alternative format for rapid detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2010;48(12): 4386–91.

92. Chia BS, Lanzas F, Rifat D, et al. Use of multiplex allele-specific polymerase chain reaction (MAS-PCR) to detect multidrug-resistant tuberculosis in Panama. *PLoS One*. 2012;7(7):e40456.
93. Lawn SD, Nicol MP. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiol*. 2011;6(9):1067–82.
94. Helb D, Jones M, Story E, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near patient technology. *J Clin Microbiol*. 2010;48(1):229–37.
95. Pontali E, Matteelli A, Migliori GB. Drug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(3):266–72.
96. Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. Xpert®(MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? *Expert Rev Mol Diagn*. 2010; 10(7):937–46.
97. WHO. Tuberculosis diagnostics automated DNA test. WHO endorsement and recommendations. World Health Organization, Geneva, 2010. http://www.who.int/tb/features_archive/xpert_facetsheet.pdf. Accessed Feb 28, 2013.
98. Kalokhe AS, Shafiq M, Lee JC, et al. Multidrug-resistant tuberculosis drug susceptibility and molecular diagnostic testing. *Am J Med Sci*. 2013;345(2): 143–8.
99. Mauch V, Bonsu F, Gyapong M, et al. Free tuberculosis diagnosis and treatment are not enough: patient cost evidence from three continents. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(3):381–7.
100. Binagwaho A. Resistant TB: use the tools available. *Nature*. 2013; 494(7436):176.
101. Squire SB, Ramsay AR, van den Hof S, et al. Making innovations accessible to the poor through implementation research. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(7):862–70.
102. Heller T, Lessells RJ, Wallrauch CG, et al. Community-based treatment for multidrug-resistant tuberculosis in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(4):420–6.
103. Bekker LG, Wood R. Community-based management of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(4):379.
104. Nardell E, Dharmadhikari A. Turning off the spigot: reducing drug-resistant tuberculosis transmission in resource-limited settings. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(10):1233–43.
105. Cobelens F, van Kampen S, Ochodo E, Atun R, Lienhardt C. Research on implementation of interventions in tuberculosis control in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001358.
106. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64:497–505.
107. Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, et al. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011; 42 (6): 1444–51.
108. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(5):497–505.
109. Fraser HS, Allen C, Bailey C, Douglas G, Shin S, Blaya J. Information systems for patient follow-up and chronic management of HIV and tuberculosis: a life-saving technology in resource-poor areas. *J Med Internet Res*. 2007;9(4):e29.
110. Mitnick CD, Keravec J, Cohen T. Planning for the invisible: projecting resources needed to identify and treat all patients with MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(4):427–8.

¿PODEMOS MEJORAR LA PREVENCIÓN DE TUBERCULOSIS EN LAS PERSONAS INFECTADAS POR HIV?

Dr. Eduardo Warley¹

INTRODUCCIÓN

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el factor de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad tuberculosa en individuos recientemente infectados o con infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*. En personas con infección por VIH el riesgo de desarrollar tuberculosis (TB) es 20 a 37 veces mayor que en individuos que no la tienen. La TB es la causa de más de la cuarta parte de las muertes en personas con VIH. El riesgo de progresión de infección por TB a enfermedad es de 5% en personas sin VIH en los primeros 2 años y luego <5% el resto de la vida. En personas con VIH ese riesgo es de 3 a 13% por año, aumentando a > 30% para el resto de la vida.

La infección por VIH incrementa los casos de TB al promover la progresión a TB activa, reactivar la infección latente y aumentar la tasa de recurrencia.¹

La terapia antirretroviral (TARV) reduce de manera marcada el riesgo de desarrollar TB en las personas infectadas por VIH. De acuerdo a diversos estudios el uso de la TARV disminuye ese riesgo entre un 54 y 90%. Sin

embargo, analizando la incidencia de TB durante 3 años de HAART (highly active anti-retroviral therapy) en Europa y EEUU la misma disminuye con el tiempo pero se mantiene 150 por 100000 personas/ año de seguimiento lo cual es 10 veces superior que en la población VIH negativa. Durante los primeros meses de la TARV la incidencia de TB aumenta como consecuencia de enfermedad subclínica previa "enmascarada" o por el deterioro de infección preexistente debida al SIRS. En nuestra experiencia la TB se presentó dentro de los 6 meses de iniciada la terapia antirretroviral en el 3% de los pacientes siendo de manera estadísticamente significativa más frecuente en personas con bajo nivel de CD4.²⁻⁵

La terapia preventiva con Isoniazida (TPI) promovida por diversas agencias y sociedades científicas encuentra pobre aceptación entre los clínicos. El temor al desarrollo de resistencia es uno de los principales motivos esgrimidos. Las distintas prevalencias de TB entre regiones dificulta también la evaluación del impacto de la TPI en diferentes escenarios. La duración de la misma es otro tema motivo de controversia existiendo propuestas de extensión a 36 meses o aun más en

1- Jefe de Unidad Infectología, HIGA Dr. Diego Paroissien. Isidro Casanova, Pcia. de Buenos Aires. Consultorio de Infectología. Hospital de Morón. eduwarley@yahoo.com.ar

lugares de alta prevalencia hecho que no parecería corresponderse con nuestro país.⁶

Diversos estudios muestran que, a pesar de estar incluida dentro de los estudios de rutina a realizar a las personas infectadas por VIH, una baja proporción de pacientes efectivamente realizan la misma. En nuestra experiencia sobre una población de 235 pacientes que iniciaron terapia antirretroviral solo un 10% tenía registrado en su historia clínica el valor de la PPD.^{5,7}

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN LATENTE

Desde hace más de 100 años se dispone de la prueba de la tuberculina (PPD). Esta prueba, tan ampliamente usada en el mundo en los últimos 50 años, tiene múltiples problemas en el terreno, entre los que cabe destacar:

- 1) errores en la administración y lectura,
- 2) subjetividad en la interpretación de los resultados,
- 3) algunos de los constituyentes proteicos del PPD son compartidos por micobacterias ambientales y por *Mycobacterium bovis* (BCG), lo que puede determinar falsos positivos;
- 4) falta de respuesta en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular, lo que ocasiona falsos negativos;
- 5) se precisa segunda visita para la lectura,
- 6) necesidad de obviar el efecto empuje o booster. Estas importantes limitaciones hacen que, con frecuencia, más del 50% de las PPD están mal aplicadas, leídas o interpretadas.⁷

En los pacientes infectados por VIH además de las descritas existen dificultades de implementación por parte de los servicios.

A partir de 2001 se han desarrollado nuevas técnicas de diagnóstico basadas en la detección y cuantificación de interferon gamma denominadas genéricamente inter-

feron gamma release assay (IGRA). En la actualidad hay dos métodos comercializados, uno que cuantifica este interferon gamma mediante una técnica ELISA y que se denomina Quantiferon-TB Gold In-tube; y otro que lo que hace es cuantificar, mediante una técnica denominada ELISpot, el número de células monocíticas que reaccionan al ser expuesto a los mismos antígenos. Sin embargo la sensibilidad y especificidad de ambos tests es subóptima en pacientes infectados con VIH, la inmunosupresión afecta en sentido negativo la performance en menor medida para la técnica del ELISpot que ha mostrado mayor sensibilidad en los pacientes con inmunodeficiencia siendo una técnica que dado su complejidad requiere de laboratorios con alta capacidad operativa.

Se ha sugerido que las IGRA son menos afectadas que la PPD por la inmunosupresión, sin embargo no existe evidencia consistente que avale esa afirmación.⁷⁻¹⁰

IMPLEMENTACIÓN DE PROGRAMAS DE TPI

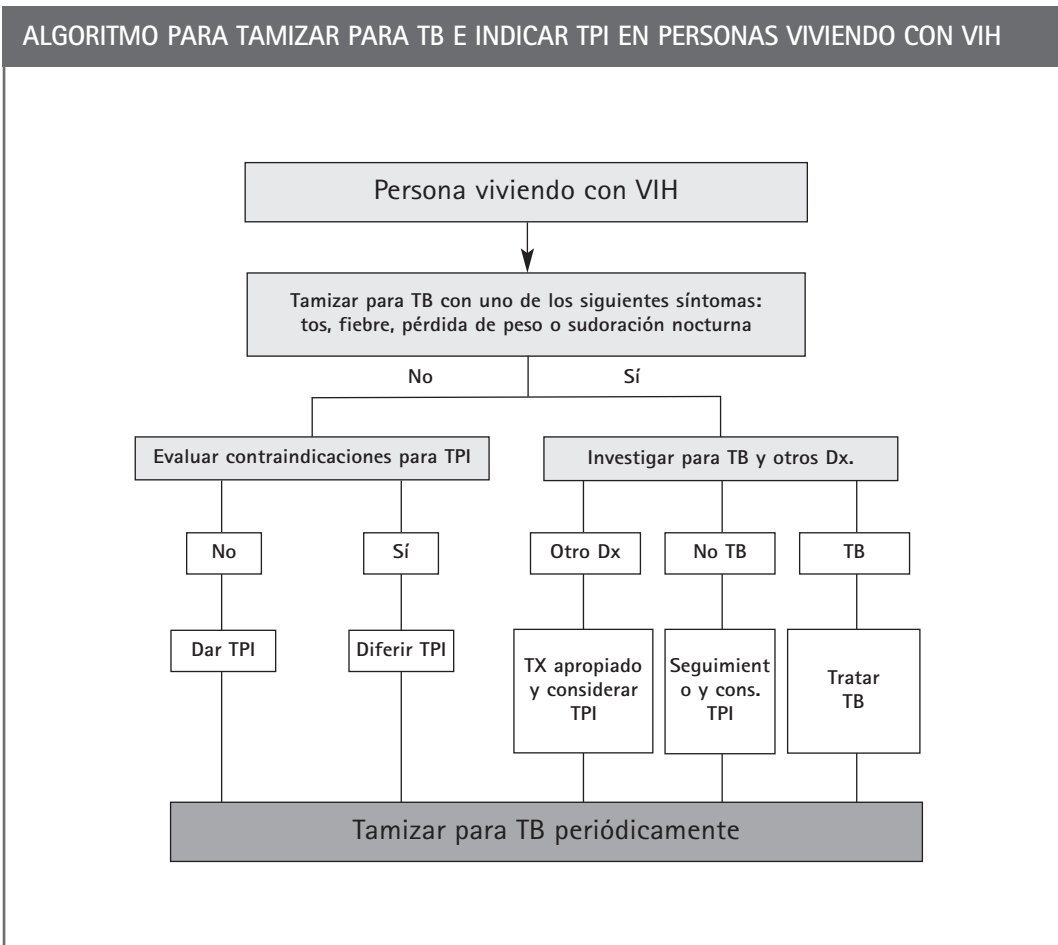
Un estudio realizado en Río de Janeiro que involucró 12000 pacientes infectados por VIH y en el que se analizaron 1083 casos de TB mostró el impacto positivo de la utilización de TPI. La provisión de TPI redujo la incidencia global de TB en un 35 %. Los ARV también redujeron la incidencia de casos de TBC en un 50%. Los resultados fueron luego estratificados según resultados de PPD. La incidencia entre los que presentaron PPD + y no recibieron TPI fue extremadamente alta: 14.9/100 pacientes/año. Entre los que presentaban PPD + y recibieron profilaxis la reducción fue del 90%.

Muy interesante fue el análisis en personas con resultado de PPD desconocida. En esta población la reducción de incidencia de TBC en los que recibieron profilaxis fue del 50%, siendo esa reducción del 35% en los pacientes que también recibieron antirretrovirales y del 60% en los que no los recibieron.^{11,12}

Recientemente Durovni et al, publicaron los resultados de un estudio realizado en 29 centros de atención a pacientes infectados por VIH en Rio de Janeiro donde muestran una reducción de la incidencia de casos de Tuberculosis y muerte a través de la implementación de un programa basado en aumentar el screening para Tuberculosis y la implementación de estudios de PPD y quimiopprofilaxis con isoniazida.¹³

Por su parte la OMS elaboró recomendaciones para el uso de TPI en pacientes infectados por VIH en regiones de bajos recursos económicos que fueron refrendadas por OPS en una reunión efectuada en Junio de 2011 en la ciudad de Panamá. Dichas recomendaciones deben adaptarse de acuerdo con los

diferentes contextos y se basan en el tamizaje mediante un algoritmo clínico de modo que a todas aquellas personas infectadas que no presenten una serie de síntomas ni contraindicaciones debe ofrecérseles TPI. La realización de PPD no es un requisito previo para el inicio de TPI aunque debe ofrecerse dado que aquellos pacientes con PPD+ son lo que obtienen mayor beneficio con ella. Respecto al temor de desarrollo de resistencia a la Isoniazida por parte de algunos especialistas en el punto 6 de las mencionadas recomendaciones expresa claramente que la TPI a personas con VIH no incrementa el riesgo de desarrollar resistencia a Isoniazida y que por lo tanto dicha preocupación no debe ser un obstáculo para proporcionar TPI.¹



CONCLUSIONES

Al momento actual resulta evidente que la expansión de la terapia antirretroviral así como el diagnóstico y tratamiento oportuno de los casos de Tuberculosis son aspectos fundamentales para la prevención de Tuberculosis entre las personas infectadas por VIH. Sin embargo la terapia preventiva con Isoniazida resulta pobremente implementada en nuestro medio. Diversos estudios muestran el impacto positivo del desarrollo de programas que involucran entrenamiento del personal y facilitación del acceso a los servicios. La falta de implementación de los referidos servicios resulta en una pérdida de oportunidades para la prevención. De acuerdo a la bibliografía publicada alrededor de un tercio de los casos de Tuberculosis podrían prevenirse con la implementación de adecuados programas de TPI.

Considero que los programas de Tuberculosis y de HIV/sida deberían definir claras políticas para la implementación de programas de TPI. Dichos programas deberían basarse en la instrumentación de servicios para la aplicación de TPI que involucren entrenamiento de recursos humanos y la facilitación del acceso a los mismos o la implementación de una adaptación del algoritmo de la OMS de modo de poder expandir el acceso a la TPI en la población de pacientes infectados por VIH.

Bibliografía

1. World Health Organization Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf
2. Lawn SD et al. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 23: 1717-1725, 2009.
3. Lawn SD et al. Antiretroviral therapy and the control of HIV-associated tuberculosis. Will ART do it? *Int J Tuberc Lung Dis* 15(5):571-581, 2011
4. Girardi E. Incidence of Tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis* 2005, Dec 15;41(12): 1772
5. Warley E et al. Desarrollo de neoplasias e infecciones definitorias de SIDA después de iniciar la terapia antirretroviral de alta eficacia. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2010; 70: 49-52
6. Sterling TR et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 365:2155-66, 2011.
7. Caminero J. ¿Podemos mejorar la prevención de la Tuberculosis? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(4):211-214
8. Cheol-Hong Kim, et al. Interferon- Enzyme-Linked Immunospot Assay in Patients with Tuberculosis and Healthy Adults. *Tuberc Respir Dis* 2014;76:23-29
9. Santing M, et al. Interferon- γ Release Assays for the Diagnosis of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one* March 2012 | Volume 7 | Issue 3 | e32482
10. Doyle J. Latent tuberculosis screening using interferon- γ release assays in an Australian HIV-infected cohort: is routine testing worthwhile? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Jan 21.
11. Golub J et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*. 2007 July 11; 21(11): 1441-1448.
12. Golub J et al. Value of the tuberculin skin testing for isoniazid preventive therapy for HIV-infected patients. Eighteenth International AIDS Conference, abstract MOAB0305, Vienna, 2010.
13. Durovni B et al. Effect of improved tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis and death in patients with HIV in clinics in Rio de Janeiro, Brazil: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Oct; 13(10):852-8.

ETIOLOGÍA POCO FRECUENTE DE MASAS ENDOBRONQUIALES. A PROPÓSITO DE TRES CASOS.

Dres. Marisol Arrojo¹, Eduardo Acero¹, Gustavo Viera¹

RESUMEN

En un lapso de un año, sobre un total de 130 endoscopías realizadas, tres casos que presentaban en la radiografía (Rx) de tórax masas pulmonares y en las fibrobroncoscopías (FBC) lesiones endobronquiales, son el motivo de esta comunicación. Las biopsias informaron necrosis caseosa y en dos de los casos el cultivo del lavado bronquial fue positivo para *M. tuberculosis*. Se describe la clínica y evolución de estos tres pacientes.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis endobronquial (TBEB) es la infección del árbol traqueobronquial por *M. tuberculosis*. Los sitios más comúnmente afectados son la tráquea, bronquios principales y bronquios lobares superiores¹. Suele coexistir con el compromiso parenquimatoso pero en los casos que se presentan el diagnóstico se hizo por la biopsia y/o bacteriología de estas lesiones endoscópicas.

CASOS CLÍNICOS

Paciente 1:

Mujer de 68 años, antecedente de hipotiroidismo y cuadro respiratorio no definido. Consulta por presentar desde hacía tres meses hemoptisis, tos crónica y síndrome constitucional. En la tomografía (TC) de tórax presentaba un infiltrado alveolar en lóbulo superior derecho (LSD) (Fig.1). Había recibido en varias oportunidades tratamientos antibióticos para gérmenes comunes sin mejoría clínica. Por el contrario, la ima-

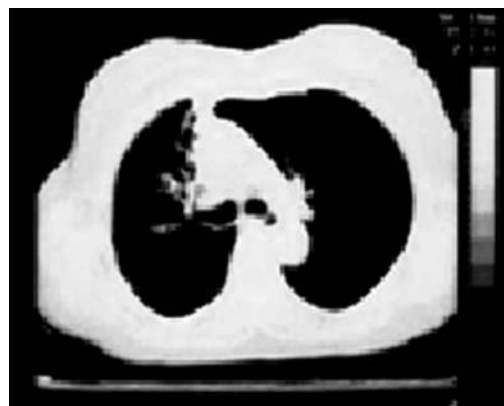


Figura 1. Tomografía de tórax que evidencia estenosis del bronquio del LSD con atelectasia del mismo lóbulo.

1- Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Diego Paroissien", La Matanza, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. marisolarrojo@hotmail.com

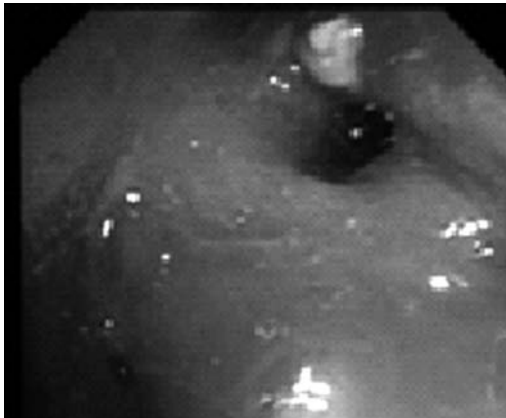


Figura 2. Ostium bronquial reducido de calibre por mucosa edematizada y lesiones de aspecto granulomatoso en bronquio del LSD.

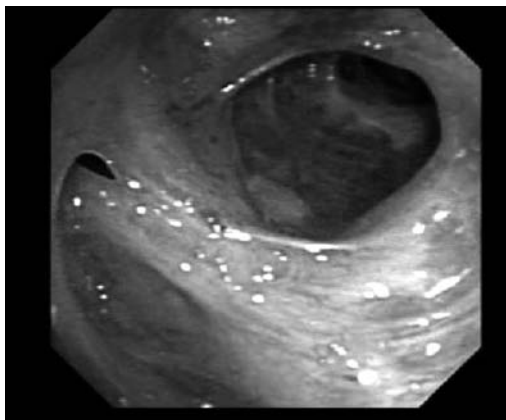


Figura 3. Estenosis bronquial de aspecto secuelar (post-Tto)

gen pulmonar mostró aumento de tamaño con respecto a las primeras tomografías. Con diagnóstico presuntivo de patología maligna, se decide realizar una FBC que evidenció una masa endobronquial que fue biopsiada para anatomía patológica (Fig.2). También se enviaron muestras de lavado bronquial para citología y cultivos. La biopsia endobronquial fue positiva para TBC. El lavado bronquial resultó BAAR positivo con cultivo positivo para TBC. Inició tratamiento con HRZE con buena evolución y aumento progresivo de peso. Se repitió la endoscopia luego del tratamiento con mínimas lesiones de aspecto secuelar (Fig.3). Actualmente se encuentra asintomática.

Paciente 2:

Hombre de 64 años, con antecedente de insuficiencia cardíaca con mala adherencia al tratamiento. Consulta al servicio de neumonología por dolor torácico y hemoptisis. En la Rx de tórax se observa una masa en LSD. Se realizó FBC que evidenció una masa endobronquial. La anatomía patológica fue positiva para TBC. Se inició tratamiento antifímico. Reingresó con derrame pleural. Por sospecha clínica, se decidió realizar PAAF de masa pulmonar que fue negativa para células neoplásicas y biopsia pleural que demostró pleuritis fibrinosa en vías de organización sin granulomas, sin necrosis ni atipia. A los cuatro meses de iniciado el tratamiento antituberculoso el paciente falleció por complicaciones cardiológicas derivadas de IAM.

Paciente 3:

Joven de 17 años sin antecedentes patológicos de importancia que consulta por tos y disminución de peso. En la Rx de tórax se evidencia un nódulo cavitado en LSD. La baciloscopia de esputo fue negativa. La serología para HIV resultó negativa. Se decide realizar FBC que mostró una masa endobronquial en bronquio lobar superior derecho la cual fue biopsiada con resultado positivo para TBC. El cultivo del lavado bronquial también fue positivo para TBC. Inició tratamiento antituberculoso con buena evolución. Es dado de alta con radiografía de tórax normal.

DISCUSIÓN

La tuberculosis endobronquial (TBEB) es una forma poco frecuente de presentación de tuberculosis. La necrosis y ulceración resultantes de las lesiones endobronquiales pueden producir estenosis. Las lesiones vistas endoscópicamente consisten en mucosa edematosa, granular, o bien ulceración y cicatriz bronquial². La patogénesis puede

implicar varios mecanismos. Los más considerados son la implantación desde un foco parenquimatoso (particularmente en enfermedad cavitada) o por la ruptura de un nódulo linfático caseoso. Los síntomas en la enfermedad activa son tos con producción variable de esputo, hemoptisis, sibilancias, dolor de pecho, fiebre, ronquera, disnea o estridor (asociado a fibrosis). Es de difícil diagnóstico porque la Rx de tórax puede ser normal, evidenciar atelectasia de segmentos o subsegmentos, derrame pleural o un patrón miliar. La TC de tórax puede ser de ayuda al evidenciar obstrucción o estenosis.

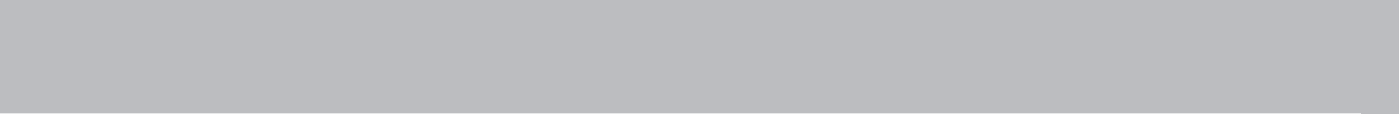
La necrosis y ulceración resultantes que pueden producir estenosis deberían considerarse en el seguimiento posterior al tratamiento en estos pacientes, ya sea clínicamente o a través de espirometrías. Los síntomas en los tres casos descriptos fueron similares y coincidentes con una TBEB activa (tos, hemoptisis, dolor de pecho, disnea, pérdida de peso). En pacientes con Rx. de tórax normal y esputo positivo para BAAR, puede diagnosticarse TBEB. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se hace por biopsia³. Los distintos hallazgos anatomopatológicos dependen del tiempo de la biopsia y la severidad de la TBEB. Se han descripto siete subtipos: caseoso activo, hiperémico edematoso, fibroestenótico, tumoral, granular, ulcerativo y bronquitis inespecífica⁴. El tratamiento consiste en erradicar el bacilo (esquema clásico con cuatro drogas) y en prevenir la estenosis bronquial y sus complicaciones. El uso de corticoides para esto último es controversial. En un trabajo de 81 pacientes en los que se realizó seguimien-

to con fibrobroncoscopia durante todo el tratamiento, se concluye que excepto en los hallazgos fibrobroncoscópicos tumorales, las demás formas requirieron seguimiento endoscópico solo los tres primeros meses de tratamiento ya que luego no hubo cambios significativos⁵.

En los dos pacientes de nuestra presentación que sobrevivieron es necesario un seguimiento más prolongado para valorar compromiso secuelar estenótico alejado.

Bibliografía

1. Park HJ, Park SE, Im SA, Kim YK, LeeK CT. Differentiation of Anthracofibrosis from Endobronchial Tuberculosis. *AJR*: 191, July 2008, 247-251
2. Rikimaru T. Therapeutic management of endobronchial tuberculosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2004; 5: 1463-1470.
3. Umemura S; Kudo K; Ninomiya T; Shiote Y; Yamane H; Suwaki T, Shirakawa A, Kamei H, Centrally Located Squamous Cell Carcinoma of the Lung Mimicking Endobronchial Tuberculosis, *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1178-1179.
4. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest*. 2000 Feb; 117 (2):385-92.
5. Um, S-W.; Yoon, Y. S.; Lee, S-M.; Yim, J-J.; Yoo, C-G.; Chung, H. S.; Kim, Y. W.; Han, S. K.; Shim, Y-S.; Kim, D. K. Predictors of persistent airway stenosis in patients with endobronchial tuberculosis *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12 (1): 57-62(6)



SÍNDROME DE DRESS POR FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Dras. Susana E. Nahabedian¹, Mirta Maldonado², Mirta Carbone²

Se presenta el caso de un paciente sexo masculino, 25 años de edad, sin antecedentes de importancia, que comienza en marzo 2009 con síndrome gripal de 2 semanas de evolución.

Consulta a guardia por un cuadro de hipotensión arterial (70/40).

Se realiza Rx tórax (Fig.1).

Se realiza TAC de tórax donde se observa una imagen de condensación con broncograma aéreo (Fig.2).



Figura 1. Se evidencia condensación pulmonar a nivel hilar izquierdo.

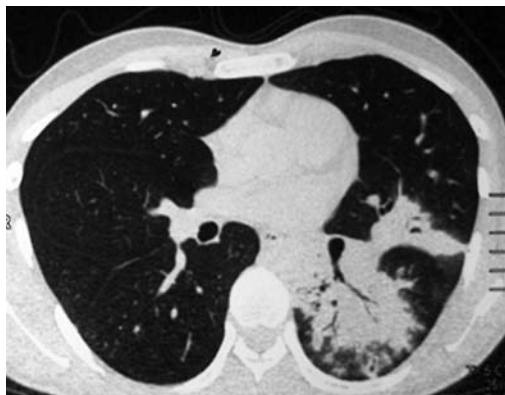
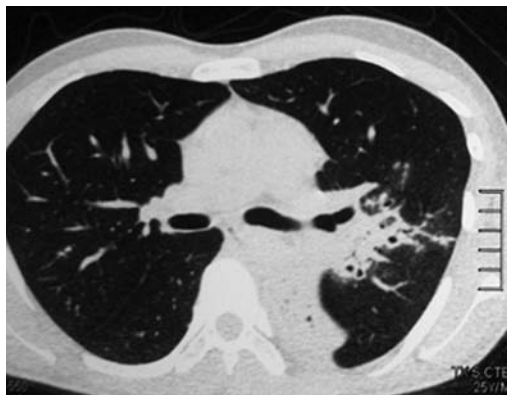


Figura 2. Imagen de condensación en lóbulo inferior izquierdo con broncograma aéreo.

1- Jefa de Neumonología del HIGA Evita, Lanús. snahab@gmail.com

2- Médicas neumonólogas del HIGA Evita Lanús.

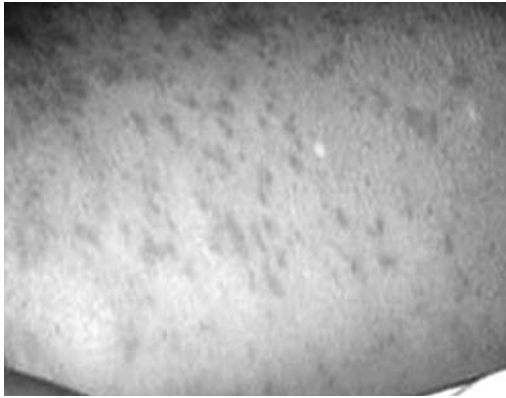


Figura 3. Rash cutáneo.



Figura 4. Adenopatías superficiales



Figura 5. Hepatomegalia

El 13/4/2009 por no mejorar ni clínica ni radiológicamente es derivado a Neumonología. Se decide realizar fibrobroncoscopia el 14/04/09. La baciloscopia del lavado bronquial fue negativa.

Comienza con fiebre después de haber hecho 15 días de amoxicilina 875 mg/ ácido clavulánico 125mg, motivo por el cual se decidió iniciar tratamiento empírico para TBC con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (HRZE).

Se recibe el 14/5 cultivo para Koch positivo.

Durante 2 semanas mejora francamente.

El 15/5 empieza con fiebre 38° C. Al examen, rash cutáneo generalizado, adenopatías generalizadas, hepatomegalia (Fig. 3, 4, 5) Hepatograma con aumento enzimático (+20 veces su valor normal) y FAL aumentada.

Se cataloga como eritrodermia y hepatotoxicidad por drogas.

Se suspende HRZ el 19/5, se deja con of, S, E.

El cuadro general empeora, se agregan vómitos por lo cual es internado.

Se realizan:

- Hemocultivos, urocultivo, Colagenograma. Paul Bunnell, serologías para Toxocara canis, citomegalovirus, rubeola, toxoplasmosis, Chagas y Chlamydia pneumoniae: todos ellos negativos. Dosaje de Ig G, IgM e IgE: normales.
- Biopsia de ganglio de cuello: negativa
- VIH negativo
- TAC tóraco-abdominal 28/5/09: consolidación del espacio aéreo pulmonar izquierdo perihiliar con extensión transcisural. Adenomegalia en ventana aorto-pulmonar, axilares, retroperitoneales, inguinales bilaterales. Líquido libre interstias. Hepatomegalia homogénea. (Fig 7 y 8)



Figura 7. TAC abdominal que muestra hepatomegalia homogénea, adenopatías retroperitoneales e inguinales. Líquido libre interasas.

Se reintroducen las drogas de a una, comenzando con

- **Rifampicina:** reacción alérgica cutánea con prurito. Se suspende.
- **Isoniacida:** aumento de transaminasas transitorio.
- **Pirazinamida:** síndrome de Dress. Se suspende.
- **Estreptomycin:** reacción alérgica dermatológica.
- Continúa con Of (ofloxacina), E, H, Amoxi_clavulánico. Realiza tratamiento de 18 meses.

Se diagnostica excluyéndose otras causas **SÍNDROME DE DRESS** (acrónimo de Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

El paciente a la fecha (marzo 2014) no recayó de su enfermedad tuberculosa.

DISCUSIÓN

El Síndrome de DRESS es considerado una toxicodermia grave. Su patogenia no se

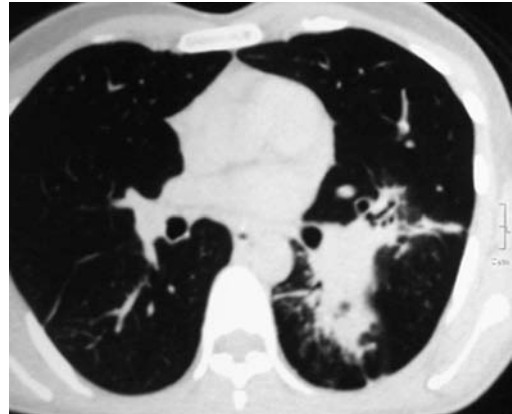


Figura 8. TAC tórax que muestra consolidación del espacio aéreo pulmonar izquierdo perihiliar con extensión transcisural.

conoce con exactitud. Se cree que intervienen diversos factores y parecería deberse a un exceso de metabolitos tóxicos originado por alteraciones genéticas o ambientales, en la vía de detoxificación farmacológica. Estos metabolitos tóxicos actuarían como haptenos (teoría del hapteno) desencadenando una respuesta inmune celular ocasionando daño oxidativo celular, que se convierte en señales que activan la producción de citocinas (teoría de las señales de peligro)¹.

Los síntomas clínicos suelen comenzar entre las 2-8 semanas del contacto con la droga responsable, dando fiebre, adenopatías superficiales y sistémicas y exantema morbiliforme. Las lesiones maculopapulosas se van tornando más infiltradas y aparece edema dérmico, a veces tan intenso que origina ampollas. Otras posibles manifestaciones cutáneas son la eritrodermia, la dermatitis exfoliativa con afectación mucosa y la pustulosis.

Las alteraciones hematológicas características son la eosinofilia y la presencia de linfocitos atípicos similares a los de la mononucleosis. La afectación visceral más frecuente es la hepática; otras manifestaciones orgánicas son la neumonitis, carditis, nefritis y tiroiditis².

La mortalidad del síndrome de DRESS es de aproximadamente el 10%. Las lesiones regresan en días-semanas aunque, en ocasiones, el exantema y la hepatitis son más persistentes.

Los criterios diagnósticos son 3:

- 1- Erupción cutánea medicamentosa.
- 2- Alteraciones hematológicas: eosinofilia > 1.500/mm³ y/o presencia de linfocitos atípicos.
- 3- Compromiso sistémico: adenopatías (> 2cm de diámetro) y/o hepatitis (elevación de transaminasas al menos 2 veces de los valores normales) y/o nefritis intersticial, y/o neumonitis intersticial, y/o carditis.
- 4- Fiebre (39-40°C)

Los medicamentos más frecuentemente reportados como causa de DRESS son:

Abacair	Fenitoína
AINES	Isoniacida
Alopurinol	Lamotrigina
Atenolol	Mexiletina
Azatioprina	Minociclina
Captopril	Neverepina
Carbamazepina	Oxicam
Clomipramida	Sales de oro
Dapsona	Sulfasalazina
Diltiazem	Sulfonamidas
Fenobarbital	Trimetroprima

Las pruebas complementarias ante la sospecha de un síndrome de DRESS incluyen el hemograma, la bioquímica con perfil hepático y renal, el análisis de orina, la radiografía torácica, TAC en caso de requerirse y los cultivos y serologías necesarios para descartar causas infecciosas.

La biopsia cutánea no es específica.

La reexposición al fármaco produce la reaparición de los síntomas permitiendo identificarlo. Los hallazgos clínicos y de laboratorio como así también el diagnóstico diferencial con otras enfermedades sugiere el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial del síndrome de DRESS incluye numerosas enfermedades como infecciones virales, otras toxicodermias, síndrome de shock tóxico, sepsis, linfomas, leucemias, colagenosis, vasculitis, Kawasaki, síndrome hipereosinófilo y enfermedad de Still.

La primoinfección por VIH, los síndromes mononucleósidos pueden simular un DRESS.

El manejo terapéutico incluye el diagnóstico precoz y la rápida retirada del fármaco responsable.

El uso de corticoesteroides sistémicos resulta controvertido, pero algunos autores aconsejan su uso.

Bibliografía

1. Cervigón González I., et al. Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) por sulfonamidas. Med Cutan Iber Lat Am 2006; 34(3):120-126.
2. Cuellar L, Sehtman A., Del Sel J. M. y col. Síndrome de DRESS por psicofármacos. Act Terap Dermatol 2007; 30.
3. Nogales M. A.y col. Síndrome de DRESS Experiencia en un hospital pediátrico. Arch. Argent. Dermatol. 60:47-51, 2010.

UNA BACTERIA QUE NO DEJA DE SORPRENDER

Dres. Carolina Rosasco¹, Pablo González Montaner²,
Jorge Contino¹, Carlos Giuliani¹

CASO CLÍNICO

Se presenta una paciente femenina de 42 años, en estudio por infecciones urinarias recurrentes y lesión pulmonar nodulillar de meses de evolución.

ANTECEDENTES PERSONALES

- Oriunda de Buenos Aires
- Tabaquista hasta la actualidad 24 paquetes-año
- Empleada administrativa en Hospital público
- Derrame pleural complicado en octubre de 2011 con cirugía toracoscópica videoasistida (Vats) y colocación de tubo de avenamiento pleural atendida en otra institución. (Fig.1)

ENFERMEDAD ACTUAL

La paciente refiere infecciones urinarias recurrentes desde octubre del 2012 (hallazgo en examen periódico de salud), asintomática hasta principios de ese año en que comenzó con episodios de disuria, tenesmo y dolores pélvicos, con distintas consultas a guardia e



Figura 1. Rx tórax frente 18/10/11. Lesiones micronodulillares, de vértice a base, bilaterales, algunas calcificadas. Seno costofrénico izquierdo velado.

inicio de estudios por urología. Asintomática respiratoria hasta la actualidad. Fue derivada a nuestro servicio por sus antecedentes respiratorios y persistencia de lesión pulmonar.

EXAMEN FÍSICO

Paciente en buen estado general, lúcido, hemodinámicamente compensada. Abdomen

1- Hospital Santamarina, Monte Grande

2- Hospital Francisco J. Muñoz, CABA. carolinarosasco@gmail.com

blando, depresible, indoloro a la palpación superficial con molestia difusa a la palpación profunda. Puntos ureterales medios y superiores+ .PPLBL-.

Buena mecánica ventilatoria, murmullo vesicular conservado sin ruidos agregados. Al interrogatorio dirigido niega síndrome de impregnación o síntomas respiratorios.

Debido a la persistencia de las lesiones nodulillares (sin modificación imagenológica significativa en los últimos meses) se plantearon distintos diagnósticos diferenciales iniciándose el estudio de la paciente.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Examen de orina 18/12/12

PH 5, reacción ácida, leucocitos 10 a 12, no se observan piocitos.

Urocultivo: negativo

Rx tórax 12/12

Tomografía computada (TC) de abdomen y Pelvis con contraste oral y EV 25/01/13

Parénquimas renales de morfología y topografía conservadas. Se evidencia dilatación pielocalicial bilateral a predominio izquierdo. Enlentecimiento de la eliminación del contraste por el árbol urinario izquierdo, con cambios tomodensitométricos de la grasa periureteral izq. Múltiples imágenes ganglionares retroperitoneales a nivel perihiliar renal izq. y latero-aórtico izq., algunas superando los 10 mm de diámetro máximo. (Fig. 3)

TC de tórax 06/04/13

Disminución de la atenuación parenquimatosas bilateral con afectación centrolobulillar. Compromiso micronodulillar difuso que compromete a ambos campos pulmonares. Se evidencian múltiples pequeños nodulillos calcificados que comprometen predominantemente



Figura 2. Rx tórax 12/12:
Sin cambios significativos respecto de la previa.



Figura 3. TC abdomen 18/02/13



Figura 4. TC de tórax 06/04/13

temente ambos lóbulos superiores. Tractos peleuroparenquimatosos secuelares en topografía del seno costodiafragmático izq. Ganglios mediastinales retro-cavopretraqueales y precarinales que no superan el rango adenomegálico. (Figura 4)

Cistoscopia 15/05/2013

Capacidad vesical: conservada. Mucosa: congestiva. Meatos: asimétricos. Cuello: móvil, Uretra: permeable.

Comentarios: se observan en piso vesical varias lesiones congestivas con área central sobreelevada con contenido amarillento similar a lesiones de tipo miliar. Meato uretral izq. puntiforme y retraído.

Se toma biopsia que se envía a bacteriología y anatomía patológica.

Diagnóstico histopatológico

Material remitido: biopsia de vejiga.

Denudación epitelial completa y compromiso de la lámina propia por una reacción inflamatoria crónica granulomatosa tuberculoide con presencia de células gigantes multinucleadas. Hallazgos histopatológicos que en concordancia con la presunción clínica se vinculan a origen por TBC.

Se realiza técnica de Z-N no evidenciándose bacilos ácido alcohol resistente (BAAR)

Estudio bacteriológico de biopsia de vejiga

Directo: BAAR –

Cultivo: negativo hasta la fecha

PPD 2UT 14/06/13

Negativa

Dosaje de Enzima convertidora angiotensina (ECA) 24/05/13

40.3 (valor de referencia 8-52)

Evaluación oftalmológica 12/06/13:

Sin alteraciones de relevancia

Laboratorio 12/06/13

Hto 34.5 Hb 11.5 GB 6300 plaq 404.000 TGO 18 TGP 12 FAL 225 Eritrosedimentación 80mm, urea 29 creatinina 1.15.

Colagenograma normal.

HIV no reactivo

VDRL neg. FTA.ABS negativa.

Fibrobroncoscopia: 18/06/13

Se ingresa por nariz derecha. Cuerdas vocales móviles. Tráquea normal. Carina fina y móvil. Árbol bronquial sin lesión endoluminal se realiza BAL en LSD.

Se envía material para BAAR/citológico/micológico.

Lavado broncoalveolar 18/06/13

Examen en fresco: No se observaron elementos micóticos.

Coloración de Zhiel-Neelsen. No se observaron BAAR

Coloración de Giemsa. No se observaron elementos micóticos.

Coloración de Grocott. No se observaron elementos micóticos.

Informe citopatológico de lavado bronquial 18/08/13

Investigación para células neoplásicas negativo.

CONDUCTA CLÍNICA

Debido a la persistencia de los síntomas urinarios, la paciente concurre a la consulta y se reinicia su evaluación. En base a la presencia de lesiones nodulillares diseminadas en ambos campos pulmonares, sin evidencia en la radiología de tórax de progresión lesional en los últimos años y a los resultados de la anatomía patológica, se plantearon como diagnósticos clínicos diferenciales sífilis, micosis profundas, sarcoidosis, tuberculosis.

La fuerte evidencia macroscópica del uró-

logo permitió acercarnos más al diagnóstico.

Se presenta en ateneo interhospitalario y se decide iniciar tratamiento empírico para TBC, en espera de resultados del seriado de orina, cultivos y de acuerdo a estos reevaluar la conducta.

BAAR de orina seriado: 28/06/13

BAAR+. Se observan abundantes leucocitos, piocitos y gérmenes.

Ecografía Renal 08/07/2013:

Riñón derecho: sistema pielocalicial moderadamente dilatado.

Riñón izquierdo: sistema pielocalicial moderadamente dilatado.

Cultivo de orina para BAAR positivo.

Mycobacterium tuberculosis.

DISCUSIÓN

En nuestro país en los pacientes inmunocompetentes, la localización extrapulmonar constituye entre el 15 y 20 % de todas formas de TB, las formas extrapulmonares más frecuentes en nuestro medio lo constituyen la pleural y ganglionar y en menor medida la TBC genitourinaria (TBGU), osteoarticular y gastrointestinal.¹

Se la clasifica como una forma grave de TBC.

Las formas extrapulmonares son más frecuentes con el advenimiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y por el aumento en el número de pacientes con trasplantes de órganos, que también conduce a la inmunosupresión.²

Después de la infección pulmonar, los bacilos alcanzan los riñones por diseminación hematogena, pudiendo quedar quiescentes en la cortical del riñón por largos períodos.

Afecta la porción cortical, extendiéndose hacia los túbulos colectores y de allí puede ulcerar un cáliz y por vía canalicular alcanzar otro sector de la vía urinaria, con predilección por la unión ureterovesical.³

Suele cursar con síntomas escasos e inespecíficos, los síntomas constitucionales son infrecuentes y cuando se compromete la vejiga la sintomatología se hace más florida.

El Gold estándar es el cultivo de orina.⁴

La tuberculosis (TB) sigue siendo un importante problema sanitario a escala mundial. La cifra estimada de nuevos casos en 2012 fue de 8,6 millones, y 1,3 millones murieron por esta causa (entre ellos 320 000 seropositivos para el VIH⁵).

En los reportes revisados en el mundo occidental sólo un 8 a un 10% de los pacientes con tuberculosis pulmonar desarrollan una tuberculosis renal, mientras que en los países subdesarrollados la proporción de personas con *Mycobacterium tuberculosis* en la orina puede llegar al 15-20%.

En cuanto a la situación a nivel nacional, la tuberculosis no está erradicada en Argentina y continúa siendo un problema de salud pública, la OMS estimó para el 2011 una incidencia de 11.000 casos nuevos, habiéndose notificado al programa nacional de control de TB 9610 casos nuevos.⁶

Si bien en el país la tasa de notificación ha registrado un leve descenso con respecto a lo observado en años anteriores, existe aún una considerable brecha entre las diferentes jurisdicciones del país, con elevada concentración de casos en provincias como Salta, Jujuy y Formosa. A su vez, la provincia de Buenos Aires y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires notifican la mitad de los casos de todo el país.

CONCLUSIÓN

La tuberculosis renal es una entidad poco frecuente, que puede simular a muchas de las enfermedades que afectan al tracto urinario.

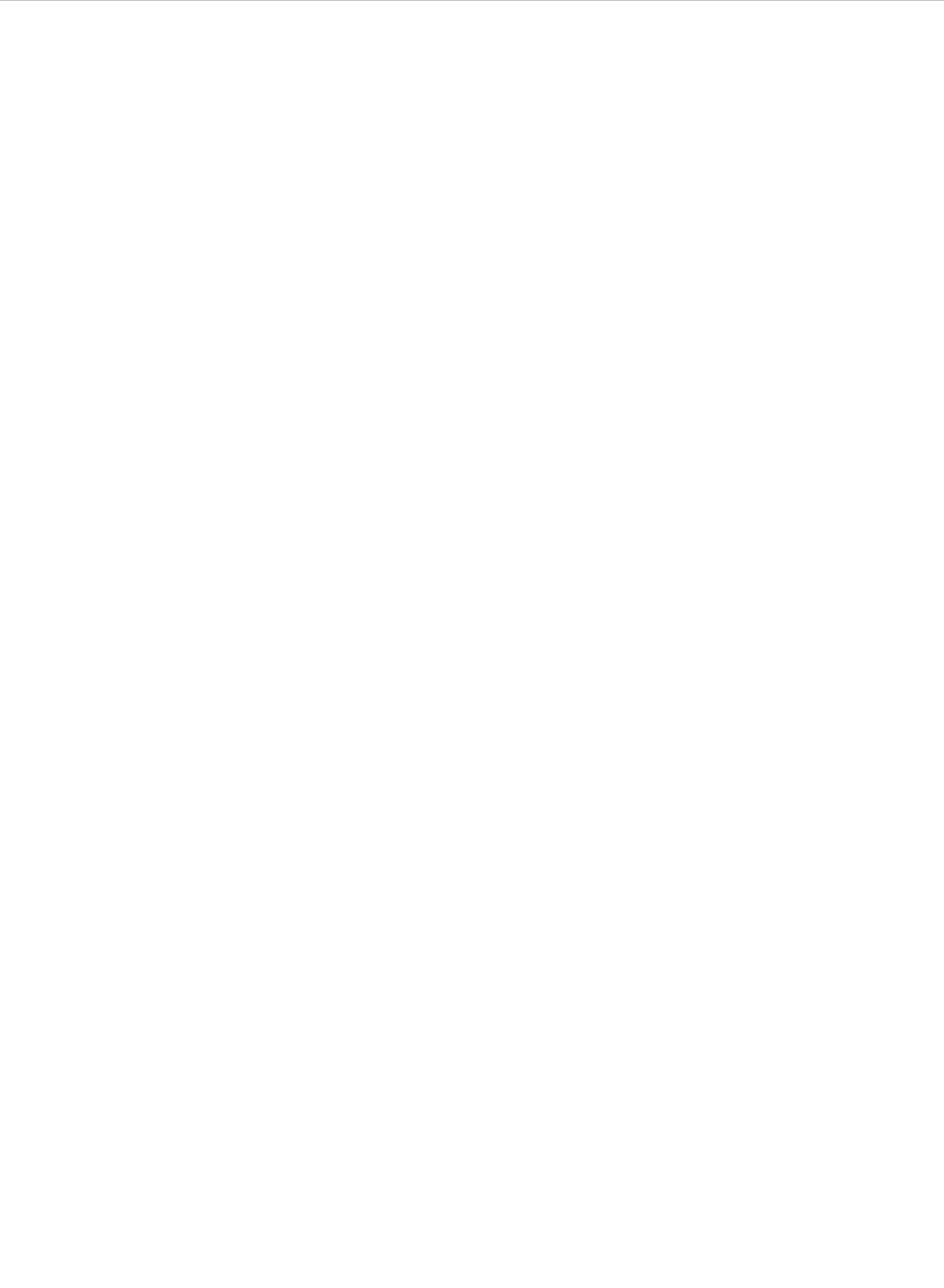
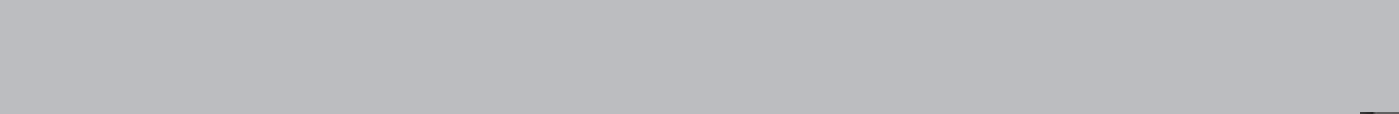
La sospecha clínica, asociado a la fuerte evidencia de la descripción macroscópica del urólogo y el análisis de orina (directo y cultivo) fueron esenciales para el diagnóstico.

Es de remarcar que en nuestro medio es imprescindible contar siempre con la rutina del examen directo y cultivo para BAAR de las distintas muestras y/o materiales obtenidos dada la alta incidencia de esta enfermedad.

Agradecimiento: a la Dra. Susana Poggi y al laboratorio Cetrángolo del Hospital Muñiz por su colaboración para hacer posible el diagnóstico.

Referencias

1. Programa Nacional de Control de TBC. Normas técnicas 2013. Capítulo 1 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni". Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de Tuberculosis. Parte 1. Baciloscopía. Santa Fe, Argentina, diciembre de 2012.
2. Daher Ede F, da Silva GB Jr, Barros EJ. Renal tuberculosis in the modern era. *The American Journal Tropical Medicine and Hygiene*. 2013 Jan; 88 (1):54-64.
3. Cek Mete, Lenk Severin, Naber Kurt, et al. EAU. Guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol*. 48(2005) 353-362
4. Gow JG. Genitourinary tuberculosis. En *Campbell's Urology*, 7ª edición (pp.807-836). WB Saunders company, Philadelphia, 1998.
5. OMS. Informe mundial sobre tuberculosis 2013- WHO/HTM/TB 2013.15
6. Programa Nacional de Control de TBC. Normas técnicas 2013. Capítulo 1.





Reglamento Editorial de la revista Tórax de la STNBA

MISIÓN

Una de las misiones de la Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires (STNBA) es promover la comunicación y la colaboración entre individuos y organizaciones que se dedican a la Neumonología y sus ramas afines. La revista Tórax es un mecanismo para cumplir este objetivo promoviendo la enseñanza, investigación y divulgación de conceptos y conocimientos relacionados con la especialidad, publicando artículos científicos y distribuyéndolos entre los profesionales e Instituciones interesadas. El número mínimo de publicaciones será de 2 (dos) al año, pudiendo agregarse una publicación más en el año en que se realice el Congreso de la Sociedad, conteniendo los resúmenes de los Trabajos Científicos presentados en el mismo. Los resúmenes publicados en este número especial podrán volver a ser considerados para su publicación en forma completa a solicitud del/los Autor/es o a instancias del Comité Editor en los números posteriores.

Las políticas editoriales son establecidas por el Editor en Jefe y el Editor Asistente con la colaboración del Comité Editorial. Dichas políticas estarán sujetas a la revisión por la Comisión Directiva de la STNBA.

TIPO DE ARTÍCULOS

Todos los artículos que se publiquen en la revista Tórax deberán estar comprendidos en alguna de las siguientes categorías:

Artículos científicos

Estos son artículos emanados de investigaciones originales y que no han sido previamente publicados, en forma parcial o total, en otra revista científica. La presentación de la información en reuniones científicas, congresos, seminarios técnicos o en la prensa, no impide que sean considerados para su publicación en la revista. Los artículos científicos estarán limitados a una extensión de 20 (veinte) páginas a doble espacio, incluyendo tablas y figuras, debiendo indicarse si se cumplieron los aspectos bioéticos que correspondan Ej. Cumplimiento del consentimiento informado.

Artículos de revisión

Se aceptarán artículos de revisión enviados por los socios y aquellos que sean solicitados por el Comité Editor por motivos especiales y fundados. No tendrán límite de extensión pero se sugiere que no excedan 30 (treinta) páginas a doble espacio, incluyendo tablas y figuras.

Comunicaciones

Son aquellos artículos destinados a comunicar observaciones, novedades y consideraciones sobre algún aspecto de la Neumonología y sus ramas afines y que no tengan el formato de alguno de los Ítems descriptos en este Reglamento. Su publicación quedará a consideración del Comité Editorial. La extensión máxima será de 2 (dos) páginas a doble espacio, incluyendo tablas y figuras.

Reporte de casos o Casuística

Es la descripción de casos clínicos o quirúrgicos de presentación infrecuente de una enfermedad habitual, en los cuales el autor considera su presentación para aportar nueva información y observaciones. Será evaluado por el Comité Editorial antes de su publicación. La extensión será de 5 (cinco) páginas a doble espacio incluyendo tablas y figuras.

Reuniones Anatomoclínicas

La reunión debe haber sido realizada en una Institución de Salud del Ámbito de la Provincia de Buenos Aires. Debe enviarse fecha de la reunión que se transcribe en el artículo, integrantes de la misma, cargo que ocupan los mismos así como resultados de laboratorio, imágenes, fotos y resultado de Anatomía Patológica si correspondiera. Todos los originales deberán quedar a disposición del Comité Editorial cuando éste lo requiera para corroborar autenticidad en caso de duda. Tendrán la misma extensión que los artículos Científicos.

Imágenes en Neumonología

Se publicarán Imágenes radiológicas, topográficas, ecográficas, etc... que revistan interés por su infrecuencia o forma de presentación. El autor deberá comunicarse con el Comité Editor a fin de determinar la modalidad de envío de las imágenes. La extensión será de 2 (dos) páginas. Deberá contar con bibliografía.

Artículos de Opinión

Son artículos donde un socio puede exponer su opinión personal o en representación de un grupo de colegas. Las opiniones deberán estar relacionadas con la Neumonología y especialidades afines así como con la Salud en General. No se aceptarán aquellos artículos de opinión con contenido discriminatorio, agravante, falta de respeto o de índole político-partidario. El Comité Editorial tiene la atribución de publicar el artículo en carácter de Editorial si así lo considera.

Cartas al Comité de Redacción

Estarán referidas a comentarios de naturaleza editorial, preferentemente con relación a artículos publicados en la revista. No deben exceder las dos páginas, pudiendo incluir hasta seis referencias y una Tabla o Figura.

PRESENTACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

- a- Los artículos deberán ser enviados solamente a revistatorax@stnba.org.ar como archivo adjunto.
- b- Deberán ser escritos exclusivamente en idioma español.
- c- Deberán contener nombre, apellido, dirección y teléfono del/los autor/es así como una dirección de correo electrónica de contacto.
- d- En el cuerpo del e-mail constará el tipo de artículo, el título completo, los autores y la Institución de referencia.
- e- Los artículos enviados serán devueltos por el Comité Editor tantas veces sea necesario para las correcciones pertinentes.
- f- El Comité Editor comunicará por vía electrónica a la dirección de e-mail de referencia la aceptación o no del artículo para su publicación en un término no mayor a 15 (quince días) de haberlo recibido para su consideración.
- g- Las decisiones del Comité Editor son inapelables.
- h- Las **abreviaturas, siglas y símbolos** sólo emplearán abreviaturas estandarizadas.
- i- La **Bibliografía** debe limitarse a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas. Las referencias se numerarán consecutivamente, en el orden en que aparezcan en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión et al. Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus (la lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>). Los nombres de las revistas deben ir en bastardilla. En el texto las citas serán mencionadas por sus números en superíndices.
 - 1- American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:111-7
 - 2- West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Thorax 2000; 55:987-99.
- j- **Las Tablas y gráficos**, deben ser comprensibles por sí mismos, tener un título explicativo de su contenido. Las notas aclaratorias irán al pie. Deberán ser realizadas con la herramienta TABLA y no con líneas divisorias, en particular cuando se emplean columnas.
- k- **Las Figuras** (dibujos o fotografías) han de permitir una reproducción adecuada y contar con una leyenda explicativa.

