ASOCIACION ARGENTINA DE MEDICINA RESPIRATORIA

CONSENSO ARGENTINO DE TUBERCULOSIS

Coordinadores Generales

Maria C, Brian, Cristina Gaitán, Elba Pelaya, Cesar Sáenz .

Editores

Claudio González y Susana Nahabedian.

La Sección de Tuberculosis (TB) de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) ha producido el presente Consenso con el objeto de recomendar normas de procedimientos y conductas médicas en la siempre cambiante problemática de la TB en nuestro país. Para tal efecto, se tuvieron en cuenta las asimetrías en la distribución de recursos materiales y humanos que se presentan en su dilatada geografía, así como aspectos culturales y sociales que hacen al abordaje de esta enfermedad. Se evaluaron las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales, tratando de adaptar sus contenidos a las posibilidades tanto de centros de atención primaria como de aquellos de mayor complejidad.

Para la conformación de este Consenso se ha reunido a un grupo de profesionales médicos y bioquímicos con reconocida experiencia en la materia, constituyéndose cuatro capítulos bajo estudio: Prevención, Bioseguridad, Diagnóstico y Tratamiento. Cada uno fue coordinado por uno ó varios profesionales y contó con participantes de la AAMR y con el invalorable aporte de otras entidades científicas, a saber, la Asociación Argentina de Microbiología y la Red Nacional de Diagnóstico de TB. A aquellos colegas bioquímicos y especialistas en el campo de la Bacteriología, así también como a cada uno de los profesionales participantes, quiere esta Sección de Tuberculosis expresar su profundo agradecimiento.

CAPITULO 1: PREVENCIÓN

Coordinador: Echazarreta, Alberto
Participantes: Alchapar, Ramón, Brian, M.Cristina

1. Epidemiología.

La Sección de Tuberculosis (TB) de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) ha decidido implementar el Consenso de Tuberculosis, como un aporte a la tarea emprendida en este campo por nuestra institución. Los consensos pretenden unificar criterios referidos a una determinada patología con la finalidad de establecer normas y procedimientos que sirvan como guía y ayuda para el abordaje de la problemática considerada, adaptándose en función de las realidades regionales y locales de nuestro país.

La TB constituye en el mundo un grave problema de Salud Pública aún no resuelto, especialmente en los países pobres. Un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*, con una incidencia anual de 8 a 10 millones de casos, aunque debe considerarse que esa cifra puede estar sesgada por notificaciones deficientes y, en muchos casos, prácticamente nulas. La prevalencia suma más de 30 millones de casos y la letalidad oscila entre 2 a 3 millones por año.

La TB es una enfermedad marcadora de pobreza: el 95% de los casos se registra en países en vías de desarrollo y un 98% de las muertes se observa en esos países. Por sí sola ocasiona el 25% de todas las muertes evitables en adultos, especialmente en el grupo etario de 15 a 50 años.[1]

Las condiciones de inequidad existentes, producto de una desigual distribución de la riqueza, han producido una creciente vulnerabilidad en los sectores menos favorecidos que han visto relegados sus derechos a la educación y acceso a la salud[2]. La tríada pobreza, ignorancia y enfermedad es el estigma de nuestros tiempos en el orden social, y nuestro país no ha escapado a este panorama preocupante. Con escaso apoyo al recurso humano existente a pesar de su clara idoneidad, la subutilización de su recurso estructural instalado, la discontinuidad en el suministro de insumos, la reticencia de su recurso financiero, la irrupción del HIV y últimamente la sorpresiva aparición de una forma muy agresiva como el XDRTB[3] se conformó la situación actual[4,5].

ALGUNOS DATOS ESENCIALES DE TIPO EPIDEMIOLÓGICO

En el 2006 el número estimado por la OMS de casos nuevos de tuberculosis fue de 9,2 millones. Entre ellos 4,1 millón de casos nuevos bacilíferos (44% del total) y 0,7 millones VIH positivos (8% del total) La prevalencia estimada suma 14,4 millones de casos y la tuberculosis multirresistente se eleva a 0,5 millones de casos. La letalidad en el 2006 se ha estimado en 1,7 millones. La TB es marcadora de pobreza considerando que el 95% se halla en los países en vías de desarrollo y un escaso 5% en los desarrollados, debiéndose restar a estos últimos los inmigrantes. Solo el 2% muere en estos países del llamado primer mundo y el 98% restante en los países pobres primeramente mencionados de los cuales casi el 70% afecta al grupo etario económicamente productivo (20 a 64 años). La TB es la responsable del 25% de todas las muertes evitables en los adultos, debiéndose consignar que aún en los países llamados del primer mundo existen bolsones de pobreza donde grupos marginados presentan índices comparables a los de los países pobres[1].

En nuestro país según el informe del Instituto Nacional de Epidemiología y Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni" se notificaron en el 2006, 11.068 casos de tuberculosis, lo que representó una tasa de 28,4 casos por cada 100.000 habitantes.
La notificación de casos en la Argentina ha disminuido en los últimos años, no significando eso que la incidencia sea menor, dado que existe un importante subregistro de la enfermedad, existiendo una desigual distribución de la patología en los diversos distritos.

Las condiciones de inequidad existente han producido una creciente vulnerabilidad de los sectores menos favorecidos que han visto relegados sus derechos a la educación y acceso a la salud. La globalización ha generado índices de desempleo nunca vistos e incapacidades alimentarias, en un mundo donde las necesidades básicas debieran estar superadas desde hace muchos años[2.] La tríada pobreza, ignorancia y enfermedad es el estigma de nuestros tiempos en el orden social. La Argentina no ha escapado a este panorama preocupante.[3] que se ve agravada con la irrupción del HIV/SIDA y con la multidrogorresistente (XDRTB)3.

Se ha demostrado en reiteradas oportunidades la subnotificación existente y el progresivo aumento de la TB en nuestro país[4,5].

2. La necesidad de un Programa de Control de TB (PCT)[6-11]

La implementación del PCT implica una política de salud que responda a una estrategia nacional descentralizada y horizontal, donde el Estado asuma su responsabilidad indelegable como controlador, regulador, dispensador, promotor y rehabilitador de la salud de la población. Esto presupone la igualdad de acceso y la reducción al mínimo posible de las inequidades existentes.

El PCT debe estar apoyado en las siguientes pautas:

a) Una política de salud que propenda a la inclusión social.
b) Recursos humanos y materiales suficientes.
c) Participación comunitaria a través de la estrategia de Tratamiento Abreviado Estrictamente Supervisado (TAES), esto es, la detección precoz de casos en sintomáticos respiratorios (SR) y su tratamiento mediante la modalidad de Tratamiento Directamente Observado (TDO), en especial en aquellos casos pulmonares con baciloscopía de esputo positiva.
d) Inclusión de grupos multidisciplinarios que apoyen la estrategia de descentralización en el diagnóstico y tratamiento a través de la estrategia de Atención Primaria de la Salud (APS).
e) La integración estrecha con el Programa Nacional de Lucha Contra los Retrovirus del Humano SIDA y Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS).
f) El apoyo a la docencia e investigación tratando de utilizar los avances tecnológicos habilitados, incluida la bioseguridad en todos sus niveles.
g) Contar con un sistema de vigilancia para la supervisión y evaluación del PCT.
h) Toda otra acción que contribuya a mejorar el costo/beneficio y la calidad y eficiencia de las acciones.

2.1. Objetivos y metas de un PCT

2.1.1. Los *objetivos globales* de un PCT deben ser:

1. Reducir la mortalidad, morbilidad y la transmisión de la enfermedad.
2. Evitar la aparición de farmacorresistencia.

2.1.2. Las *metas* a alcanzar para el control de la TB deben ser:

1. Se debe por lo menos detectar el 70% de los enfermos de TB con baciloscopía positiva de esputo.

2. Lograr la curación del 85% de los casos nuevos detectados de TB pulmonar con baciloscopía positiva, con lo que se logra una reducción de la prevalencia de la enfermedad y se reduce drásticamente la farmacorresistencia adquirida.

2.2. Estructura e indicadores de un PCT .

Todo PCT debería contar con la siguiente *estructura*:

1. Una Unidad Central, que elabore las políticas sanitarias y coordina los sectores involucrados, ya sean de niveles regionales, provinciales ó municipales.
2. Un sistema de registro y notificación que utilice registros normalizados.
3. Un Programa de Capacitación sobre todos los aspectos del conjunto de medidas.
4. Una Red Nacional de Bacteriología en estrecho contacto con los servicios de APS, que responda a controles periódicos de calidad.
5. Servicios terapéuticos bajo la estrategia de APS que otorguen prioridad a la estrategia TAES. Constituyen el nivel local, la avanzada del PCT en la comunidad, de cuya integración a la realidad social y cultural depende el éxito ó fracaso del PCT[6].
6. Suministro regular de medicamentos y de material de diagnóstico.

Los *indicadores* necesarios para el PCT son:

1. Manual del PCT (refleja el compromiso de las autoridades).
2. Número de zonas administrativas donde se aplicará la nueva estrategia de control.
3. Tasa de curación.
4. Tasa de detección de casos.
5. Tasas de control de la TB (incidencia ≥ a 1 paciente bacilífero por /100.000 hab.) y de erradicación (incidencia de TB < 1 por 100.000 hab.)[12]

2.3. Intervenciones de un PCT según niveles de Prevención

La Promoción de la Salud es un proceso de capacitación de la población para que incremente su control sobre la salud. La salud no se contempla como un objetivo en sí mismo sino como un recurso para la vida cotidiana.
Es tradicional dentro de la Salud Pública dividir a la Prevención en tres categorías[14,15]

a) *Primaria*: la Prevención Primaria junto con la Promoción de la Salud, tienen como objetivo anticiparse a los problemas de la salud y prever que estos no ocurran. Estas estrategias sólo son posibles cuando se conocen las causas del conflicto.
b) *Secundaria*: esta etapa presupone atacar el problema ya establecido, que supone el diagnóstico y tratamiento precoz, tratando de limitar el desarrollo de la enfermedad.
c) *Terciaria*: cuando han fallado los dos recursos anteriores la prevención se dirige a favorecer la rehabilitación y reducir las incapacidades para el individuo y la sociedad.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO)Tratamiento de la Tuberculosis-Directrices Para los Programas Nacionales-World Health - 1998
2. Nahum Minsburgn H; Valle W, Barreda C, Ferrer. A; Bocco A; Lo Vuolo R; Repetto G; Scavo C; Sevares J; Torres H; El Impacto de la Globalización – 2003
3. Lescano M; Buscaglia A; Conesa E; Cuello R; Curia E; Fenochietto R; Ferrer A; Maecó del Pont M; Pessino Carola; Schavarzer J; Tejeiro M; Tresca G; Valle H. La Economía Argentina Hoy – 2001.
4. OMS/OPS Ministerio de Salud y Acc. Social de la Nación "Informe de la Evaluación Conjunta del Programa de Control de la Tuberculosis en la República Argentina. 1998.
5. OPS/OMS Informe en la Reunión del Consejo Confederal del Control de la TBC 2003.
6. Echazarreta Alberto - Propuesta Nacional de un Programa de Tuberculosis. Situación actual. Rev. Torax año 7 Nro 12 – 2005.
7. OMS – Un Marco Ampliado de DOTS para el Control Eficaz de la Tuberculosis – 2 002
8. II Directrices Brasileiras para Tuberculose – Jornal Brasileiro de Pneumología 2004.
9. OPS/OMS Desarrollo y Fortalecimiento de los Sistemas Locales de Salud – SILOS – HSD/SILOS – 1990.
10. OMS – Los Objetivos de la Salud para Todos - 2000
11. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease –Tuberculosis Programs 1998.
12. Gonzalez Montaner L. J. Montaner P. J. Col. Tuberculosis
13. John Ashton Howar Seymur – The New Public Healt 1990
14. OMS – Los objetivos de la Salud para Todos – 2000

ESTUDIO DE CONTACTOS Y QUIMIOPROFILAXIS (QP)

Participantes

Acrogliano Pablo, Doval Alejandra, Gaitan Cristina, Gil Beatriz, Inwenstarz Sandra, Martinez Cortizas Maria, Matos Susana, Pelaya Elba, Poliak Jorge, Sosso Adriana.

Estudio de Contactos

El primer objetivo de todo Programa de Control de la Tuberculosis (PCT) es el diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento de los casos de TB. El siguiente objetivo lo constituye el estudio de los contactos.

Se denominan *contactos* a todas las personas expuestas ó relacionadas con el caso índice. Se los clasifica como de alto riesgo (contacto diario mayor de 6 hrs.), de mediano riesgo (contacto diario menor de 6 hrs.) y de bajo riesgo (contactos esporádicos). Las personas inmunocomprometidas son consideradas como de alto riesgo, independientemente de la

frecuencia del contacto. En general, los contactos de alto riesgo suelen ser los convivientes domiciliarios[15], y los de mediano riesgo los contactos laborales ó escolares.

Se define como *caso índice* ó *inicial* al primer caso conocido de TB de cada grupo, y por lo tanto el que da comienzo a la evaluación de los contactos. Los adultos suelen ser la fuente de infección, al contrario de lo que sucede en casos pediátricos.

La *fuente de infección* es el enfermo con TB pulmonar ó laríngea, que elimina bacilos en sus secreciones. El mayor riesgo de contagio lo representan los pacientes con examen directo de esputo positivo. Aquellos con baciloscopía de esputo negativa pero con crecimiento bacilar en el cultivo también contagian, aunque en menor medida, por lo que la baciloscopía negativa no descarta la necesidad de realizar el estudio de todos los contactos.

El estudio de los contactos a partir de un caso inicial tiene como objetivos[16]:

- Diagnosticar contactos infectados ó enfermos (en este último ítem, "casos secundarios")
- Tratar precozmente a los mismos.
- Reconstruir la cadena de transmisión para identificar cuál fue el caso índice real ó auténtico (verdadera fuente de infección).

Por lo tanto, es impostergable el estudio de todos los contactos de alto riesgo de pacientes bacilíferos, y deseable el de los no bacilíferos. El médico responsable deberá evaluar cada situación en particular y una vez realizado el estudio de foco en un plazo razonable, informar al PCT el resultado del mismo.

Todo estudio de foco debería incluir:

1. Registro de todos los contactos a estudiar.
2. Examen clínico exhaustivo.
3. Prueba de sensibilidad tuberculínica.
4. Examen radiológico de tórax.
5. Examen bacteriológico, si fuera posible.

1. Registro de todos los contactos a estudiar

Se deben listar en una planilla ó tarjeta de registro primero todos los contactos de alto riesgo (convivientes domiciliarios sobre todo), y luego incluirse a aquellos contactos de mediano riesgo y esporádicos especialmente susceptibles.

Los requerimientos que debería cumplir una planilla de control de contactos incluyen:

1.1. Datos de caso índice: nombre y apellido, forma clínica, radiología, bacteriología y pruebas de sensibilidad si las hubiere.

1.2 Datos de los contactos: nombre y apellido, edad, vínculo, tipo de contacto (estrecho 1, esporádico 2 ú ocasional 3) y riesgo de enfermar (alto:1, intermedio:2, bajo:3, según la edad y/ó la presencia de comorbilidades), fecha de pedido y resultados de radiografía de tórax, PPD 2 UT y baciloscopías, si las hubiere, número de cicatrices de BCG y si se instauró QP, fecha de inicio de ésta y registro del seguimiento en las tomas al menos por 6 meses.

Resulta importante en el caso de escolares con formas bacilíferas, notificar los mismos a Salud Escolar del área correspondiente, de manera que pueda realizarse la intervención institucional apropiada.

2. Examen clínico exhaustivo

En especial en niños, debe poner especial énfasis en la observación de cicatrices y/o nódulos de BCG. Tanto en niños como adultos, búsqueda de ganglios periféricos, lesiones cutáneas como eritema nodoso, queratoconjuntivitis y manifestaciones de TB pulmonar en la radiografía de tórax[17].

3. Prueba de sensibilidad tuberculínica

Es una reacción de hipersensibilidad retardada frente a proteínas bacilares, compartimentalizada en la piel, aplicada según la técnica de Mantoux, con medición a las 48-72 hrs. La lectura debe hacerse con una regla corta y se mide la induración transversal, según el siguiente nivel de corte:

0-4 mm.: prueba negativa.

5-9 mm.: prueba dudosa.

≥ 10 mm.: prueba positiva

En pacientes que presentan inmunocompromiso por HIV ó no HIV, se fija el valor de corte igual ó mayor a 5 mm y se los asume como infectados con menor respuesta linfocitaria[17]. Se propone también el mismo valor para los contactos estrechos de pacientes bacilíferos, con el objeto de priorizar la detección de individuos infectados con respuestas débiles a la tuberculina que se encuentran en un grupo de alto riesgo de contagio.

Para todos los demás casos, se mantiene el valor de positividad en ≥ 10 mm.

Las reacciones falsas negativas pueden observarse en estados de inmunidad alterada transitoria ó permanentemente (desnutrición, diabetes, condición HIV, TB grave, etc.) y también dependen de la potencia del reactivo utilizado y fallas en la técnica de aplicación y lectura. Las reacciones falsas positivas pueden deberse a técnica deficiente y reacciones cruzadas con micobacterias, especialmente vacunación BCG. De todos modos, debe aclararse que las reacciones cruzadas con esta vacuna rara vez explicarían respuestas iguales ó mayores a 10 mm.

3.1. Indicaciones de la prueba tuberculínica[18,19]

3.1.1. Diagnostico de infección TB en contactos.

3.1.2. Estimación de tasas de prevalencia e incidencia en diferentes comunidades, especialmente, comunidades cerradas: habitantes de cárceles, hospitales, escuelas, hogares, neuropsiquiátricos, geriátricos, comunidades de inmigrantes de regiones con alta prevalencia de TB, etc.).

3.1.3. Detección de infección TB en personas con mayor riesgo conocido de enfermar: niños, en especial menores de cinco años, pacientes con inmunocompromiso, adictos endovenosos, personas con secuelas radiológicas no tratadas, etc.

3.2. Viraje tuberculínico y efecto de reforzamiento (efecto booster)

Se denomina viraje tuberculínico[16] a la variación mayor de 10 mm. (en contactos de pacientes bacilíferos puede considerarse 5 mm.), en el diámetro de dos pruebas tuberculínicas realizadas con un intervalo entre 2 meses a 2 años. Refleja infección reciente y es indicación en poblaciones susceptibles de QP.

El efecto reforzador ó booster es la amplificación del diámetro de la reacción en un paciente previamente infectado, inducida por la repetición de la prueba tuberculínica. Es provocada por la activación de los linfocitos T de memoria sin mediar nueva infección. Puede distinguirse del viraje tuberculínico aplicando una segunda inyección de PPD entre la 1ª y 3ª semana de la primera, que de ser positiva indicaría que se trata de un efecto booster y no de una verdadera reacción positiva[20].

4. Examen radiológico de tórax

La radiografía de tórax es, como se ha explicado en el capítulo de Diagnóstico Clínico de TB, la variable más importante en el pretest clínico de esta enfermedad. Por lo tanto, debe ser evaluada por personal con experiencia en la materia, reconociendo tanto las presentaciones clásicas como las atípicas y las formas infantiles.

5. Examen bacteriológico

Debe realizarse examen seriado de esputo y debería ser solicitado en todo Sintomático Respiratorio, es decir a aquellos que presenten tos y expectoración al menos durante dos semanas. Dos muestras de esputo en días sucesivos reportan un 80% de los hallazgos, aunque por normativa internacional se sugieren tres.

Seguimiento de contactos. Quimioprofilaxis

Una vez evaluados todos los contactos de un paciente con TB pulmonar, tendremos seleccionados tres grupos de personas:

A. No infectadas.
B. Infectadas.
C. Enfermas.

Todo paciente con TB (grupo C) debe cumplimentar un tratamiento completo y regular según normas, preferentemente bajo la modalidad de Tratamiento Directamente Observado (TDO/DOT).

En el grupo A, (salvo el caso de niños, en contactos estrechos menores de 35 años ó en pacientes HIV como veremos luego)[21] se sugiere posponer la QP y repetir la PPD tres

meses después de la inicial para investigar viraje tuberculínico, una de las indicaciones de QP en niños y adultos.

En el caso del grupo B, todo infectado con mayor riesgo de enfermar debería recibir QP, de acuerdo a lo que se recomienda a continuación.

Quimioprofilaxis

Según la OMS un tercio de la población mundial (2.000 millones de personas), se encuentran infectadas por el bacilo de Köch, mientras que cada año ocurren 8 a 10 millones de casos nuevos de enfermedad.

La QP es una intervención médica destinada a reducir el riesgo de enfermar por TB en una población susceptible, mediante la administración de una ó más drogas antituberculosas.

Si bien es este recurso es eficiente cuando se dirige hacia grupos individualizados por su mayor riesgo de enfermar, su impacto sobre el control de la TB es significativamente menor al de otras intervenciones, como el mejoramiento de las condiciones de vida de la población, la detección precoz de casos abiertos ó la implementación de la estrategia de TDO. Es en ciertos colectivos (ver luego) como los convertidores recientes, especialmente los niños, los pacientes HIV positivos, las personas portadoras de lesiones fibróticas no tratadas, los que tienen silicosis y los menores de 35 años que reciben infliximab, es donde se tiene la mayor evidencia científica de su utilidad.

Reconocemos dos tipos de QP.

Quimioprofilaxis primaria

Es la administración de medicamentos específicos con el objeto de evitar la infección por *M. tuberculosis*.

Indicaciones

1. Pacientes HIV negativos.
2. Personas sanas menores de 35 años contactos estrechos de pacientes bacilíferos, con especial énfasis en el control de niños menores de 15 años. El corte en ≤ de 35 años se apoya en la menor incidencia de hepatitis por agentes antifímicos en personas jóvenes[17].

Dado que estos últimos pacientes son reactores tuberculínicos negativos, se les deberá repetir la PPD entre las 6 y 8 semanas (con fines prácticos a las 12 semanas), para

cerciorarse que ésta no se haya positivizado, ya que esto indicaría un viraje tuberculínico, evidenciando una primoinfección oculta y la necesidad de proseguir la QP hasta completados 6 meses; caso contrario se dará por finalizada la misma, siempre y cuando la fuente se haya negativizado.

Quimioprofilaxis secundaria ó tratamiento de la infección tuberculosa latente

Es la administración de medicamentos antituberculosos con el objeto de evitar el desarrollo de la enfermedad, a expensas de una infección hasta entonces latente, ó la reactivación de una TB aparentemente "curada" pero no tratada ó tratada inadecuadamente.

La supervisión en las tomas en el período de QP no está normatizada, como sí lo está en los pacientes con TB.

Los esquemas de QP secundaria deben extenderse por un mínimo de seis meses, y nueve meses en pacientes HIV positivos. En los casos de QP primaria, 3 a 6 meses de acuerdo a lo expresado más arriba.

En los casos de resistencia conocida a isoniacida en el caso índice, se recomienda 4 meses diarios de rifampicina ó dos meses de rifampicina-pirazinamida.

En casos de multiresistencia no hay consenso general: si bien pueden utilizarse combinaciones de por ejemplo dos drogas eficaces, otros recomiendan una conducta expectante.

Indicaciones [22-25]

1. Contactos domiciliarios de pacientes con TBC bacilífera menores de 35 años, prioritariamente. En los niños, mayor riesgo de enfermar. En mayores de 35 años, evaluar riesgo/beneficio.
2. Viraje tuberculínico.
3. Historia de TBC activa con terapéutica inadecuada o sin ella (habiendo descartado la enfermedad actual).
4. Hallazgos radiológicos de lesiones que sugieren TB pulmonar del adulto curada, sin tratamiento previo.
5. Tratamientos con inmunosupresores y/o corticoides a dosis iguales o superiores a 15 mg. de prednisona diaria por más de 2 semanas.

6. Pacientes con enfermedades inmunosupresoras, especialmente HIV.
7. Pacientes con enfermedades que se relacionan con mayor riesgo de TBC: diabetes inestable, silicosis, gastrectomía, diversos tipos de carcinomas, etc.

Drogas en QP [18,19,22-24]

La isoniacida es la droga de elección, avalada por 50 años de experiencia. Disminuye en un 93% el riesgo de enfermar si se la administra idealmente durante 9 meses y en un 70% si se la administra durante 6 meses. Menos de 6 meses no brinda protección óptima y por más de 12 no brinda beneficios adicionales. Por razones operacionales y por toxicidad hepática se recomienda su aplicación a grupos individualizados, menores de 35 años y con mayor riesgo de enfermar.

En pacientes inmunocomprometidos se recomienda 9 meses de isoniacida.

No existen interacciones con drogas antiretrovirales, ni contraindicación para su administración durante el embarazo. Su riesgo de toxicidad hepática se incrementa con la edad, siendo 0,3% en menores de 35 años, 3% en mayores de 35 años, especialmente en alcohólicos, portadores de hepatopatías crónicas y en embarazo y post-parto. Uno por mil de los pacientes sufren hepatitis fulminante.

La dosis de administración diaria es de 5 mg./kg./día en adultos y 5-10 mg/kg./día en niños, sin sobrepasar los 300 mg.

Ante casos de resistencia a isoniacida ó antecedentes de reacciones graves a este fármaco, puede reemplazarse por rifampicina diario, a 10 mg/kg./día durante 4 meses

VACUNA BCG

Participantes: Casuso A. Cerqueiro Maria C, Feola Miguel, Lenje L.

1 Presentaciones [26-28]

Se denomina cepa BCG (bacilo biliado de Calmette y Guerin) a una variedad de subcepas derivadas del *Mycobacterium bovis* aislado en Francia en 1902 por Nocard y atenuado en su virulencia por Calmette y Guerin a través de 230 pasajes en un medio de cultivo de papa glicerinada biliada.

La vacuna BCG, constituida por esos bacilos vivos atenuados, se presenta en dos formas: líquida y seca o liofilizada. Para conservar su carácter inmunogénico debe contener al menos 10^8 bacilos/mg ó 10^6 Unidad Formadora de Colonias (UFC/ml.)

1.1. *BCG líquido*

Se presenta en ampollas de 10 ó 20 dosis.

Su principal *desventaja* consiste en su inestabilidad frente a diversos factores capaces de reducir la vitalidad y por lo tanto la actividad de la vacuna. No debe ser utilizada más allá de los 15 días desde su preparación, debe ser conservada en heladera ó caja térmica a 4ºC y especialmente, protegerse de la luz, aún entre vacunaciones, con un papel ó cono de cartulina negra. La luz solar directa mata al 50% de los bacilos en cinco minutos y al 99% de ellos en 60 minutos.

1.2. *BCG liofilizado*[28,29]

Se presenta en forma de cristales duros, solubles en solución glucosada, en ampollas de 20, 50 ó 100 dosis. Ofrece *ventajas* respecto a la vacuna líquida ya que es muy poco influenciada por los factores antedichos. Una vez reconstituida la ampolla, se deberá utilizar solamente durante la jornada de trabajo, debiendo desecharse la porción no utilizada

2. Técnica de aplicación

Se procede a la inyección en forma intradérmica de 0,1 ml. en la piel de la región posteroexterna del brazo derecho, en la unión del tercio superior con el tercio medio, ligeramente por debajo y por detrás de la V deltoidea[29,30]. Al ser introducida paralela a la piel, el bisel deberá ser visible por transparencia. La técnica de aplicación debe ser correcta, ya que una dosis insuficiente disminuye la probabilidad de otorgar protección, y una dosis excesiva aumenta la posibilidad de aparición de fenómenos locales indeseables.

3. Evolución de la lesión vaccinal[27,29]

Al cabo de 18 a 25 días, aparece en el lugar vacunación un pequeño nódulo, que se endurece, aumenta de tamaño y mantiene su base indurada. La piel que lo recubre es roja y fina, luego se hace violácea y se forma un pequeño orificio por el que mana una gota de serosidad, aproximadamente hacia la 6ª semana. Ese escurrimiento de serosidad en general es mínimo y en 1 a 3 semanas se forma una pequeña costra de 4 a 7 mm de diámetro, rodeada de una zona roja. Algunas semanas más tarde la costra cae, dejando una zona definida que persiste hasta el 6° mes. Al cabo de un año la cicatriz vaccinal se torna menos visible, quedando una pequeña zona pálida.

4. Reacciones indeseables[26,27,30,32,33]

Se entiende por complicaciones las manifestaciones debidas exclusivamente al BCG mismo. Entre un 1 a 2 % de los niños desarrollan complicaciones a la vacunación con BCG. Su frecuencia se detalla en la tabla 1.

4.1. *Complicaciones locales*

4.1.1. *Complicaciones en el sitio de aplicación de la vacuna.*

a) Lentitud en la cicatrización: puede tardar alrededor de 4 meses en cicatrizar
b) Tendencia extensiva de la ulceración: en el 1% de los casos puede llegar úlceras de 10 mm o más.
c) Infección de la lesión local, generando piodermitis.
d) Abscesos locales: son muy raros (1/10.000 vacunados) y se producen por defectos de técnica.
e) Reacciones pseudo-eczematosas: son producidas en general por curaciones locales.
f) Cicatrices queloides: se observan en personas con tendencia a ese tipo de cicatrización
g) Lupus.

Las complicaciones locales no requieren tratamiento específico de TB.

4.1.2. *Complicaciones regionales.*

a) Las adenitis constituyen las complicaciones más frecuentes. Se ubican en el territorio ganglionar correspondiente al punto de inoculación de la vacuna.
b) Adenitis inflamatoria simple. Las *adenitis simples* son pequeños ganglios que aparecen 3 a 5 semanas después de la vacunación, del tamaño de una nuez como máximo, duras, movibles, que retrotraen en uno a tres meses.
c) Adenitis supurada. Sobrevienen a continuación de las anteriores o bien, bruscamente, entre 2 a 9 meses después de la vacunación.

4.2. Complicaciones sistémicas

a) Generalización de la BCG: una reacción sistémica a la vacuna se observa entre 0.2-2/1.000.000 vacunados, atribuible a síndromes de inmunodeficiencia hereditario, congénito ó adquirido. Requieren tratamiento con cuatro drogas antituberculosas.
b) Reacciones anafilactoides al dextrán contenido en las preparaciones.
c) Osteítis ú osteomielitis alejadas del foco de aplicación. Al igual que la reacción sistémica al BCG, requieren ser tratados con drogas antituberculosas.

Si bien no constituye *per se* una complicación sistémica, la administración de la vacuna BCG puede aumentar la sensibilidad cutánea al PPD y generar reacciones falsamente positivas de ésta, aunque en general menores a las producidas por *M.tuberculosis.*

5. Eficacia de la vacuna: protección conferida por la BCG[26-29,34-38]

La vacuna BCG presenta las siguientes *limitaciones y ventajas*:

5.1. *Limitaciones*

a) Su impacto en un Programa de Control de TB es secundario, ya que no influye sobre el riesgo anual de infección de la enfermedad .
b) No evita la infección por *M.tuberculosis*, no protege a los ya infectados ni tampoco de la reinfección ó la TB del adulto
c) Su protección es pasajera y limitada en el tiempo.

5.2. *Ventajas*

a) Protege frente a la TB diseminada y las formas graves que ocurren después de la primoinfección.
b) Ofrece protección cruzada contra el *Mycobacterium leprae* y las micobacterias ambientales.

5.3. *Protección conferida por la vacuna BCG*

Cuando se utiliza una vacuna potente y se emplea una buena técnica, la eficacia de la misma se mide por la reducción de la tasa de ataque, es decir, la disminución del riesgo de enfermar en los vacunados. Esta protección es muy variable, entre el 0 y 80%, dependiendo del estado clínico y nutricional del niño, así como del tipo de vacuna utilizado. El efecto protector sobre meningitis es del 64% y contra formas diseminadas, 78%[36].

6. Indicaciones de vacunación[33]

6.1. *Vacunación en niños sanos*

Se considera prioritario vacunar al recién nacido cuando existen formas miliares y meningitis tuberculosa en el grupo de 0 a 4 años. Si el riesgo anual de infección es del 1% o más, la vacunación es *obligatoria* y cuando es del 0,3 al 0,9% es *conveniente*.

En los países donde la vacunación se encuentra implementada, se requiere por lo menos uno de los siguientes criterios para discontinuarla[27,28,30, 39]

Menos de 5 casos bacilíferos anuales por 100.000 habitantes durante 3 años seguidos.

a) Riesgo anual de infección menor o igual a 0,1%.
b) En menores de 5 años, menos de 1 caso de meningitis por 10 millones de habitantes durante un período de 5 años.

La revacunación ha sido desalentada en la última década pues no hay evidencia que refuerce la protección[40]. Por ello, el Comité Nacional de Infectología según resolución ministerial Nº195/07 ha discontinuado la vacunación a los 6 años. Solo se administra una única dosis al nacer ó hasta los seis años si el niño no tiene certificado de vacunación ni cicatriz[41]

6.2. *Vacunación en caso de posibles inmunocomprometidos* [28,42,43]

De acuerdo con las Normas Nacionales de vacunación, no hay pautas especiales para hijos de madres con seropositividad a HIV, salvo la de no vacunarlos si presentan síntomas que despiertan la sospecha de SIDA.

En casos individuales, sin embargo, se puede postergar la vacunación hasta los 6 meses de edad ó hasta que la prueba serológica para la detección de HIV de un resultado negativo, siempre que la vigilancia y el seguimiento del niño sean rigurosos (ver punto b).

El Comité Asesor Global sobre Seguridad en Vacunas (GACVS) de la Organización Mundial de la Salud recomienda [44]

a) Los niños nacidos de madres con desconocimiento de su estado HIV *deberían ser vacunados* con BCG.
b) Recién nacido de madre HIV pero con estado HIV desconocido, asintomático: *se de be inmunizar luego de evaluar las condiciones locales* (prevalencia de TB en la población general, prevalencia de HIV, cobertura y eficacia de las intervenciones para prevenir la transmisión materno fetal de HIV, capacidad para el seguimiento de niños vacunados, capacidad para el diagnóstico virológico temprano en infantes, lactancia materna ó no)
c) Recién nacido de madre HIV con serología HIV desconocida, con síntomas sugestivos de infección HIV : *no vacunar*
d) Infantes con infección HIV con ó sin síntomas: *no vacunar*

6.3. *Vacunación con BCG en otras situaciones*

Hay recomendaciones internacionales de vacunación en trabajadores de la salud en contacto con pacientes multirresistentes, en aquellos que cumplen actividad en laboratorios y salas de autopsias, en viajeros hacia áreas de alta incidencia por más de 3 meses, y para

inmigrantes de áreas de baja prevalencia de TB, pero todas estas indicaciones no han demostrado su eficacia y no son aplicables en nuestro país.

7. Contraindicaciones[29,30]

En ciertas situaciones es desaconsejada la vacunación con BCG. Son ellas:

Enfermedades con grave compromiso del estado general.

a) Afecciones generales de la piel, como infecciones y quemaduras. Podría contemplarse vacunar una vez superadas esas situaciones.
b) En enfermedades infecciosas (especialmente sarampión y varicela): debe esperarse un mes de transcurridas para aplicar la vacunación.
c) Inmunodepresión congénita o adquirida.
d) Tratamiento prolongado con esteroides ó inmumosupresores: debe vacunarse 2 a 4 semanas posteriores a la suspensión.
e) Recién nacidos prematuros con peso inferior a los 2 Kg. (se pospone la vacunación hasta que alcance los 2 Kg.)

Otras vacunas pueden ser administradas simultáneamente con la BCG, pero en otra zona corporal.

8. Nuevas vacunas contra la tuberculosis [28,45,46]

Una vacuna ideal para la TB debería reunir los siguientes requisitos: efectividad demostrada, buen margen de seguridad, bajo costo, administración única (preferiblemente al nacer), protección en todas las edades y en todas las regiones geográficas, que induzca memoria inmunológica prolongada (ideal de por vida) y que pueda combinarse con otras vacunas sin afectar la reactividad tuberculínica[28].

Una primera estrategia consiste en mejorar la actual vacuna BCG, actuando sobre los más de 4.000 genes del *M. Bovis*, produciendo organismos recombinantes que expresen citoquinas ó sobre-expresen antígenos potencialmente protectores.

Una segunda propuesta es producir atenuantes racionales del *M. tuberculosis*, aplicando recombinantes análogos que permiten la desaparición de genes específicos.

Otra posibilidad es aplicar subunidades que sean capaces de mejorar las funciones contra el *M. tuberculosis*, como puede ser el INF-gamma y factores supresores e inhibitorios, como IL-10 y el factor de transformación.

Se trabaja actualmente en vacunas que no desarrollan fenómenos de hipersensibilidad y, por lo tanto, no son capaces de modificar la reacción al PPD y también en otras del tipo recombinante que expresan antígenos como el Ag 85A, Ag 85B y ESAT-6 del *M.tuberculosis*, que podrían inducir mejores respuestas con altos niveles de inmunidad celular.

Tabla 1. Inconvenientes y complicaciones de la vacunación BCG y su frecuencia, según Rouillon y Waaler[6]

Complicación	**Frecuencia (%)**	**Nº / 100.000 vacunados**
Ulceración prolongada	1	1.000
Ulcera extendida	1	1.000
Reacción lupoide	0.1	100
Adenitis inflamatoria	5-10	5.000
Adenitis supurativa	0,1-2	100
Lupus	0,0005	0,5
Osteítis:	0, 0001	0,1
BCG generalizada	0,00001	0,01

Bibliografía

1 World Health Organization (WHO) Control Mundial de la Tuberculosis 2008 p 1-2

2 Barreda C.Ferrer. A; Bocco A; Lo Vuolo R; El Impacto de la Globalización – Nahum Minsburgn H; Valle W.(editores) 2da. ed. Buena Letra 1995 – p 9-10-11- 12-13-192-193.

3 Lescano M; Buscaglia A; Ferrer A; Argentina Hoy – Ed. Ateneo 2001.

4 INER - OPS/OMS Informe de la Evaluación Conjunta del Programa de Control de la Tuberculosis en la Argentina 1997 p 6-16-24-25-30-31-32-35-36-37-38.

5 OPS/OMS Ministerio de Salud y Acc. Social de la Nación - Informe en la Reunión del Consejo Confederal del Control de la Tuberculosis en la República Argentina 1998.

6 Echazarreta Alberto - Propuesta Nacional de un Programa de Tuberculosis. Situación Actual. Rev. del Torax año 7 Nro 12 – 2005 p55 a 94.

7 WHO/TB – Un Marco Ampliado de DOTS para el Control Eficaz de la Tuberculosis – 2002 p 275-276-277-278-279.

8 Publicación Oficial de la Sociedad Brasilera de Neumonologia y Tisiología-II Directrices Brasileiras para Tuberculose – Jornal Brasileiro de Pneumología vol. 30-2004 p 41-42- 43-44-45.

9 OPS/OMS Desarrollo y Fortalecimiento de los Sistemas Locales de Salud – SILOS – HSD/SILOS -2– 1992-p 22-23-24-25-26-

10 OMS – Los Objetivos de la Salud para Todos – 2000-p1-6-7-40.

11 Internacional Union Against Tuberculosis and Lung Disease –Tuberculosis- Programs Review, Planinning , Technical Support: Amanual of methods and procedures 1998 p-8-9

12 González Montaner L. J. Montaner P. J.y et al.Tuberculosis -Epidemiología

13 Echazarreta Alberto - Propuesta Nacional de un Programa de Tuberculosis. Situación Actual. Rev. del Torax año 7 Nro 12 – 2005 p55 a 94

14 John Ashton Howar Seymur – The New Public Healt 1990 – p 18-19

15 Vidal, R, Miravilles, M, Caylá, J, Torrella, M, Martín, N, De Gracia, J. Estudio del contagio de 3.071 contactos familiares de enfermos con tuberculosis. Med Clin (Barc.). 1997;108:361-5.

16 Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de los contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc). 1999;112:151-6.

17 Centers for Disease Control and Prevention. Anergy Skin Testing and Preventive Therapy for HIV-infected persons. Revised recommendations. MMWR 1997; 46 (N°. RR-15)

18 American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am. J Repir Crit Care Med. 2000; 161:S221-S47.

19 Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) Documento de consenso sobre tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. An Pediatr (Barc) 2006; 64:59-65.

20 Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE Jr., Farer LS. The booster phenomenom in serial tuberculin testing. Am Rev Respir Dis 1979; 119:587-597.

21 Kopanoff DE, Snider DE Jr., Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. Am Rev Respir Dis. 1978; 117:991-1001.

22 Reider HL Interventions for tuberculosis control and elimination. 4. Preventive therapy. Ed. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Paris, France. 2002; page 127-146.

23 Pediatric Tuberculous Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114:1175-1201.

24 Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM. Update on treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. JAMA 2005; 293:2776-2784.

25 Horsburgh CR. Priorities for treatment of latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 2004; 350:2060-7

26 Caminero Luna JA. Vacunación BCG. En Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) París - Francia. 2003; 273-290

27 González Montaner LJ; González Montaner PJ. En Tuberculosis. Biblioteca virtual www.dic.org.ar cap 17: 578-600

28 Martín C, Bigi F, Gicquel B. New Vaccines against Tuberculosis. In Palomino Leão Ritacco Tuberculosis From basic science to patient care. First Edition www.Tuberculosis Textbook.com. 2007;chap 10: 341-460

29 Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. J Pediatr (Rio J) 2006; 82:S45-54.

30 World Health Organization. BCG in Immunization Programmes. Wkly Epidemiol Rec (WER) 2001; 76(5):33-39. Web access: ww.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7605.pdf

31 Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, Quast U et al Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. Bull Internat Union Tuberc Lung Dis 1988; 63:47-59.

32 Greppi Quezada D, Guzmán Meléndez MA. Tuberculosis vaccines. AAIC (Archivos Alergia Inmunología Clínica) 2007; 38(4):148-154

33 World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371 WHO/FCH/CAH/2006.7

34 Bonifachich E, Chort M, Astigarraga A, Diaz N, Brunet B, Pezzotto SM, Bottasso O. Protective effect of BCG vaccination in children with extra-pulmonary tuberculosis, but not the pulmonary disease. A case-control study in Rosario, Argentina. Vaccine 2006; 24:2894-9.

35 Luelmo F. BCG vaccination. Am Rev Respir Dis. 1982; 125:70-2.

36 Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, Fineberg V. The Efficacy of Bacillus Calmette Guérin Vaccination of Newborns an Infants in the Prevention of Tuberculosis: Meta-Analyses of the Published Literature. Pediatrics 1995; 96:1:29-35.

37 Brewer TF Preventing tuberculosis with bacillus Calmette Guerin vaccine: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2000; Suppl 3:S64-7.

38 Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: A meta-analysis. Int. J. Epidemiol. 1993; 22:1154-1158.

39 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using BCG in countries with a low prevalence of tuberculosis. Tuber Lung Dis 1994; 75:179-81.

40 World Health Organization. Global tuberculosis programme and global programme on vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. Wkly Epidemiol Rec. 1995; 70:229-31.

41 Comité Nacional de Neumonología y Comité Nacional de Infectología. Tuberculosis infantil. Modificaciones a los criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil Arch Argent Pediatr 2007; 105(1):54-55 www.sap.org.ar/index

42 Edwards KM. Possible hazards of routine Bacillus Calmette-Gueri immunization in human immunodeficiency virus infected children. Pediatr Infect Dis J 1996; 15:836-38.

43 Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blanche S, Fischer A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. Lancet 1995; 346:581

44 World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection Wkly Epidemiol Rec 2007; 21:193-6. www access http://www.who.int/wer

45 García L. F, Barrera L. F. Perspectivas para nuevas vacunas antituberculosas en la era posgenómica Biomédica 2004; 24(Supl):228-38.

46 López M; Mallorquin P; Pardo R, Vega M. Vacunas humanas de nueva generación. Genoma España/CIBT-FGUAM Informe de Vigilancia tecnológica. www.gen-es.org 2004; 16,25,26,40,41,67,80

CAPITULO 2. BIOSEGURIDAD

Participantes
Gatti Hugo, Nahabedian Susana, Chirico Cristina

Introducción

La tuberculosis en trabajadores de la salud (TS) constituye un grave problema de salud pública. En nuestro país, un reciente trabajo multicéntrico alerta sobre la subutilización de medidas de bioseguridad en el ambiente hospitalario: sólo uno de cada tres hospitales evaluados disponía de sistemas de ventilación forzada y filtros portátiles y la misma proporción contaba con habitaciones de aislamiento[1]. Esto explica que las tasas de incidencia de TB en TS en el cuatrienio 2001-2004 casi cuadruplicaran a las de la población general. El presente consenso pretende fijar normas y procedimientos en bioseguridad para las instituciones que diagnostiquen y traten a pacientes con TB.

Mecanismos de infección

La tos y los estornudos, producen un elevado flujo de aire en las vías aéreas superiores, el que arrastra pequeñas fracciones de líquido provocando su expulsión hacia el exterior en forma de gotitas de tamaño variable. Las más pequeñas, núcleos de gotitas o dropet nuclei, miden de 1 a 5 µm y pueden contener bacilos tuberculosos viables, los que permanecen flotando en el ambiente y desplazándose con las corrientes de aire. Se constituyen así en partículas infectantes que pueden penetrar profundamente en el pulmón y así producir la infección tuberculosa.[2,3] Un solo bacilo es capaz de infectar a un huésped susceptible y al mismo tiempo es poco probable que en la mayoría de las exposiciones, la infección se concrete.[4]

Por lo tanto, los factores de los que depende que un individuo se infecte son: la concentración de gotas infectantes en el aire, el número de recambio del volumen de aire en el ambiente y el tiempo de exposición [5]

Otros factores contribuyen a la transmisión de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en el ámbito nosocomial. Los mismos se listan en la tabla 1.

Teniendo en consideración los factores enunciados, las medidas a tomar para el control de la infección TB en TS se agrupan en diferentes niveles de complejidad.

Medidas de prevención para infección TB

En la constitución de un Programa para la Prevención y Tratamiento de la TB en el ámbito nosocomial, se deben tener en cuenta [6-8]

a. Medidas administrativas (o de gestión)
b. Medidas de control ambiental
c. Protección respiratoria personal

A. Controles administrativos

Destinados a reducir el riesgo de infección por exposición a pacientes con tuberculosis activa constituyen la **primera línea defensiva**.

A.1. Asignación de responsabilidades: a una persona o grupo de personas, para el control, evaluación y mantenimiento del programa.

A.2. Evaluación del riesgo y desarrollo del plan de control de la infección: en

cada área de la institución, en los trabajadores de salud y en relación con el riesgo de la población de la zona de influencia institucional.

A.3. Identificación de los pacientes susceptibles de padecer tuberculosis: es esencial que sea precoz, con la inmediata ejecución de medidas de prevención y tratamiento eficaz.

A.4. Manejo del paciente hospitalizado: confirmada la enfermedad o ante fuerte sospecha clínica, se debe iniciar tratamiento adecuado, que debe ser supervisado o, como lo denomina actualmente la OMS: DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course)

A.5. Educación, entrenamiento y asesoramiento sobre tuberculosis a los integrantes del equipo de salud.

B. Controles de ingeniería sanitaria (control ambiental)

Las medidas de control ambiental son la **segunda línea defensiva**, para prevenir la diseminación y disminuir la concentración de las partículas infectantes en el aire ambiente. Son eficaces si funcionan correctamente las medidas administrativas.

Incluye las siguientes tecnologías para remover o inactivar al *Mycobacterium tuberculosis* [9-11]:

B.1. Ventilación de salida local para controlar la fuente de infección.

B.2. Ventilación general para diluir y remover el aire contaminado.

B.3. Control de los flujos de aire para prevenir la contaminación del aire en las áreas adyacentes a la fuente infectante (habitaciones de aislamiento)

B.4. Desinfección mediante filtros particulados de gran eficiencia (HEPA) ó irradiación de luz ultravioleta (UVGI).

B.1. Ventilación de salida local

Es una medida usada para capturar partículas infectantes antes de que sean dispersas dentro del ambiente general. Utiliza 2 tipos de sistemas de ventilación local:

B.1.1. *Sistemas cerrados*: incluyen carpas de aislamiento, cabinas cerradas con sistemas de presión negativa y filtros HEPA.

Se usan para procedimientos que generan aerosoles o toma de esputo inducido (Ver

Fig.1-2), para aislamiento de pacientes, y para el procesamiento de muestras en el laboratorio (Fig.3). De no contarse con este tipo particular de cabina se podrán realizar estos procedimientos en habitaciones que cumplan con los requerimientos de aislamiento respiratorio.

Para el procesado de las muestras en el laboratorio, se recomiendan gabinetes de bioseguridad. Hay dos clases [12]:

Clase I: protege al operario y el ambiente de trabajo mediante la atracción de aire al interior del gabinete, no protege la contaminación de la muestra. El aire se expulsa al exterior o se filtra y recircula en la habitación.

Clase II: es más costosa ya que utiliza flujo de aire laminar además de la extracción. Protege la contaminación de las muestras y del operario (Fig.3)

Ventajas: eficiencia: contiene y remueve casi en un 99% las partículas infectantes sin que se dispersen a otras zonas[12]

Desventajas: el costo de estos sistemas es elevado.

B.1.2. Sistemas de ventilación natural.

Es el enfoque más sencillo para lograr una óptima ventilación. En la mayoría de los centros de salud es más factible el uso de ventilación natural o de ventilación mecánica (donde el movimiento del aire se facilita mediante el uso de ventiladores). La ventilación natural puede usarse en establecimientos sanitarios (hospital, consultorio, pabellón, sala o habitación) u otros sitios en los que cuenten con climas templados o tropicales donde pueden quedar abiertas las ventanas[7,9] .

Se deben abrir al exterior áreas de espera, salas para la recolección de esputo y salas de examen, y nunca hacia otras salas ó pabellones.

Cuando se utilizan ventiladores de techo, las ventanas también deben quedar abiertas dado que el objetivo es diluir e intercambiar más que solo mezclar el aire.

La condición mínima aceptable comprende aberturas en extremos opuestos (ventilación cruzada) de una habitación (ventanas, puerta ventana, etc) [8].

Ventajas: bajo costo, implementación sencilla.

Desventajas: dependiente del sentido de la corriente de aire

B.2 Sistemas de ventilación general

Sirven para remover el aire contaminado y controlar el flujo de aire en una habitación o servicio, siempre respetando el principio del flujo de aire desde un área limpia al personal de la salud, luego el paciente y luego el exterior [8].

El recambio de aire que se aconseja es de 6 ó más cambios de aire por hora (ACH). Cuando sea posible deberá aumentarse a 12, ya sea ajustando o modificando el sistema de ventilación ó usando recirculación del aire con unidades de filtro HEPA o UVGI que aumentan el ACH [7].

B.3. 1. Aislamiento Respiratorio

Se aconseja el uso de presión negativa en las habitaciones de aislamiento, pues controla la dirección del flujo del aire manteniendo el aire contaminado en áreas localizadas. El aire ingresa por un corredor y se extrae hacia fuera. Debe contar con habitación individual (baño propio) y señalización de aislamiento, con puerta cerrada. El uso de mascarilla (barbijo Nº 95) es obligatorio para todo el personal sanitario. [2, 12].

Ventajas: probada eficiencia, los pacientes pueden compartir la habitación.

Desventajas: alto costo, necesidad de sellado de las habitaciones para evitar fugas de aire a otros sectores[7,12], requiere controles por personal especializado, puerta siempre cerrada y restricción de entrada a personas no autorizadas.

B.3.2. Ventiladores de ventana

En los países de bajos recursos, pueden emplearse por su bajo costo. Se debe asegurar: el flujo de aire a través de la habitación por bajo una puerta y hacia fuera, no que entre y salga por la misma ventana y que los ventiladores tengan suficiente potencia para remover el aire[9].

B.4. Sistemas de limpieza de aire

B.4.1. Irradiación Germicida de la Luz Ultravioleta. (UVGI).

Ventajas: la UVGI es una medida de limpieza del aire que se caracteriza por su aplicabilidad, ya que puede usarse para irradiar la parte superior de una habitación o corredor, instalarse dentro de los conductos de ventilación, incorporarla dentro de la recirculación del aire de la habitación. ó en los sistemas de ventilación de salida de la habitación[7, 12]. Pueden instalarse también en cabinas de recolección de esputo mientras esta no esté ocupada[7, 11]

Desventajas: es una medida complementaria, su eficacia disminuye en áreas con una humedad mayor al 70%, puede provocar por sobreexposición queratoconjuntivitis y eritema cutáneo[7,11], no deben usarse en reemplazo de los filtros HEPA[7]. y la vida útil de las lámparas es de 7-14 meses.

B.4.2. Filtros HEPA

Los filtros HEPA (de alta eficacia) constituyen una medida de gran versatilidad debido a su carácter de portátiles. Entre otras *ventajas* pueden instalarse en lugares donde no haya sistemas de ventilación general (consultorios, por ejemplo), ó en los sistemas de ventilación ó recirculación si esos sistemas no pueden aportar los ACH necesarios. Además puede limpiar el aire sin afectar el suministro de aire fresco ó el sistema de presión negativa deseado[8,12]. Como *desventajas*, su eficacia no ha sido del todo probada y requiere un mantenimiento estricto, por lo que es una medida de bioseguridad [7, 11].

C. Protección respiratoria personal

La protección respiratoria personal es la última línea de defensa para el personal de salud contra la infección nosocomial por M. tuberculosis. Los respiradores **NO** protegerán adecuadamente, si no se incluyen con las medidas de control administrativo y ambiental.

El tipo de barbijos o respiradores aconsejados en la protección respiratoria del personal se recomienda para áreas de alto riesgo como[7,9]:

- Habitaciones de aislamiento para pacientes tuberculosos, sospechados o con tuberculosis multirresistente.
- Durante la inducción del esputo ó en centros de broncoscopía.
- Centros de autopsia.
- Salas de espirometría.
- Durante la cirugía de pacientes tuberculosos potencialmente infecciosos.

Hay dos tipos de protección respiratoria aconsejadas [7,9]

3.1. Cubrebocas quirúrgicos.

Ventajas: son útiles para evitar la propagación de los microorganismos de la persona que lo lleva puesto a otros, como por ejemplo pacientes tuberculosos que van a realizarse algún estudio.

Desventajas: estos no protegen al personal de salud u otras personas de la inhalación de aire contaminado con *M. tuberculosis* (gotillas núcleo) y no debe utilizarse para tal finalidad. Son de tela ó papel y desechables (Fig.4).

3.2. Respiradores

Los respiradores son un tipo especial de máscara que proporciona protección al personal de salud impidiendo que partículas menores a 0,3 micras de diámetro puedan ser inhaladas. Deben colocarse adecuadamente de manera ajustada sobre la cara para evitar fugas en torno a los bordes y evitar el ingreso de las gotillas núcleo.

Ventajas: eficiencia demostrada en el filtrado de al menos el 95% (Nº 95) de toda partícula de 0,3 micras de diámetro ó mayor (Fig. 5). Estos son desechables, pero pueden reutilizarse por el personal de la salud durante varios meses si se guardan adecuadamente en bolsa de papel o tela y se mantienen indemnes.

Desventajas: requieren un lugar seco y limpio para su conservación, evitándose aplastamientos y fisuras. Tienen un costo considerable. Deben ser usados por todo personal que ingresa a áreas de alto riesgo [9].

Tuberculosis como riesgo ocupacional

La TB en TS es un grave problema de salud pública, especialmente en los países en desarrollo que cuentan con escasos recursos económicos y marcadas limitaciones en el cumplimiento de normas de bioseguridad. Brotes nosocomiales de TB con resistencia múltiple a drogas fueron registrados en nuestro país y , a pesar de sus funestos resultados aún el riesgo de enfermar por TB en TS continúa siendo elevado. Sin embargo, en aquellos lugares en los cuales las medidas de bioseguridad fueron rigurosamente implementadas, el resultado fue la disminución de los brotes y la reducción de la transmisión de la TB entre los pacientes y los trabajadores de salud.

Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, Atlanta Estados Unidos), los factores que facilitan la transmisión nosocomial de tuberculosis son los mismos que se listan en la tabla 1[10,13,14]. Entre esos factores deben destacarse la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que es la variable más importante capaz de incrementar el riesgo de TB que se conoce[14].

Riesgo de enfermedad intrahospitalaria [20]

El TS está expuesto no sólo por su relación de cercanía con el paciente infeccioso, sino también por la posibilidad de inhalar bacilos a través de sistemas de recirculación ú otros patrones de flujo direccional de aire[16].

Un programa para eliminar el riesgo de transmisión intrahospitalaria, debe impedir el contagio entre los pacientes y asegurar lo mismo para los trabajadores de la salud.

El conocimiento de la realidad a través de los registros hospitalarios y la evaluación permanente de las medidas, son sus pilares operativos.

Evaluación del riesgo comunitario

La prevalencia de una determinada enfermedad para una población dada, determina el riesgo que tiene la población asistida en una unidad sanitaria de padecerla y transmitirla.

Evaluación del riesgo de cada hospital

La consideración de los casos diagnosticados y tratados en cada unidad sanitaria, marcan el riesgo específico de cada hospital y cada una de sus áreas.

La organización de un Programa para la Prevención y Tratamiento de la TB de origen nosocomial debe reunir los requisitos explicitados en puntos A.1 y A.2, es decir, la asignación de un responsable ó responsables del Programa y la clasificación de las áreas de riesgo según los estándares internacionales. Este Consenso propone la clasificación del CDC[17]

- *Áreas de Alto Riesgo*: servicio con tasas de conversión tuberculínica significativamente mayores a servicios de baja exposición, clusters de PPD que sugieran posible transmisión intranosocomial ó presencia de casos de TB en TS. Por ejemplo, el personal de la salud de Clínica Médica, Neumotisiología, Guardia Externa, Bacteriología ó Autopsias muestra un riesgo mayor. Actividades particularmente riesgosas la constituyen: la de los evisceradores, por la manipulación de material orgánico, los bacteriólogos (9 veces mayor riesgo de TB[16,17]), las enfermeras, (tradicionalmente la actividad que mayor número de TS con TB presenta[18,19]), médicos clínicos, neumonólogos ó aquellos que realizan procedimientos invasivos[16,18,19] y cualquier TS con asociaciones morbosas que aumenten su riesgo de enfermar[20].

- *Áreas de Riesgo Intermedio*: servicio con ≥ 6 pacientes tratados por TB al año, no clusters de convertidores ni conversiones tuberculínicas significativamente mayores a áreas de baja exposición, no casos de TB en TS.
- *Áreas de Bajo Riesgo*: servicio con ≤ 5 pacientes tratados por año por TB, no clusters de convertidores, no tasas mayores a áreas de baja exposición. Por ejemplo, personal administrativo sin contacto con pacientes.

Recomendaciones[17]

Pacientes sospechosos de TB abierta ó con confirmación de la misma

Condiciones de asilamiento respiratorio, de acuerdo a lo especificado en punto *B.3.1.*, siempre con el apoyo de información y educación continua para el paciente y sus allegados sobre la necesidad y los alcances de dicha condición de aislamiento.

Se recomienda suspender el aislamiento cuando se cuente con pruebas de sensibilidad, tratamiento específico ajustado a ellas y bacterioscopía negativa en dos estudios con intervalo de 24 - 48 horas. El responsable del Comité de Infecciones Hospitalarias deberá asentar su opinión en el registro médico.

Controles periódicos de prevalencia de infección por TB y/ó de incidencia de dicha infección en TS

En trabajadores de áreas de Alto Riesgo, una vez al año. En áreas de Riesgo Intermedio ó Bajo, cada 2-3 años.

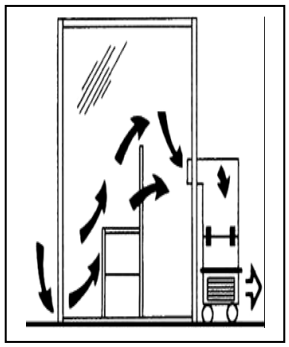
Tabla 1: Factores Asociados a la Transmisión de TB[6]

• *Tuberculosis pulmonar no diagnosticada y no tratada*
Tuberculosis no sospechada.
Demoras del laboratorio.
Infecciones concomitantes que demoran el diagnóstico.
Demoras en el reconocimiento de la resistencia a las drogas.
• *Inadecuada ventilación en las habitaciones de aislamiento para tuberculosis*
Recirculación de aire contaminado.
Tasa de recambio de aire inadecuada.
Falta de presión negativa.

• *Errores en las prácticas de aislamiento*
Pacientes que abandonan sus habitaciones.
Puertas que permanecen abiertas.
Baños compartidos.
• *Precauciones inadecuadas durante procedimientos inductores de la tos*
Intubación endotraqueal.
Aspiración de secreciones.
Broncoscopía.
• *Falta de protección respiratoria adecuada*
No utilización de protección respiratoria.
Protección respiratoria inadecuada (no utilización de máscaras N95).
• *Huéspedes inmunocomprometidos*
HIV.
Receptores de trasplantes.
• *Ulceras o abscesos tuberculosos*
Drenaje quirúrgico del pus.
Debridamiento.
Irrigación.
Cambios de vendas.
• *Autopsias*
Tuberculosis no diagnosticadas.
Falta de protección respiratoria.
Ventilación inadecuada.

FIGURAS

Fig.3 Clase II



(Fig. 1y 2) Este es un sistema de cámara de aislamiento que permite aislar al paciente en un cerramiento vinílico con presión negativa para la obtención de muestras de esputo, esputo inducido y dar medicación aerosólica. Contiene y remueve casi en un 99% las partículas infectantes sin que se dispersen a otras zonas.

Fig. 4

Fig. 5

Bibliografía

1. Palmero DJ, Alvarez R, Amigot B et al. Tuberculosis en los Trabajadores de la Salud de Hospitales Argentinos. Encuesta ALAT.

2. Riley RL, O'Grady F: Airborne Infection. New Yor k, Macmillan, 1961.

3. Wells WF: On airborne infection: II-droplets and droplet nuclei. Am J Hyg 20:611, 1934

4. Rossman MD, MacGregor RR in: Tuberculosis. McGraw Hill-Interamericana 1966

5. Bates J, Nardell E. Institutional control measures for tuberculosis in the era of multidrug-resistance ACCP/ATS, Consensus Conference. Chest 1995; 108: 1690-1710

6. Davis YM, McCray E y Simone PM. Hospìtal infection control practices for tuberculosis. Clinics in Chest Medicine, 1997; 18: 19-33.

7. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, MMWR 2005. Draft.Centers for Disease Control and Prevention. 1-269.(CDC)

8. Preventing transmission of tuberculosis in health care facilities: An engineering approach http://www.safelab.com/tech_papers/tbpaper/tbpaper.htm

9. Normas para la prevención de la transmisión de la tuberculosis en los establecimientos de asistencia sanitaria en condiciones de recursos limitados. WHO/CDS/TB/99.269

10. Menzies D, Fanning A., Yuan L. M. Tuberculosis among health care workers. Review Articles. N Engl J Med. 1995 ; 332 :92-98.

11. Isolation rooms: design, assesment, and upgrade. 1999. This guideline is available on the Francis J. Curry National Tuberculosis Center Web site:
http://www.nationaltbcenter.edu/ics.html

12. Burgess WA, Ellenbecker MJ, Treitman RD. Ventilation for Control of the Work Environment, Second Edition. 2004

13. Mc Gowan J. Nosocomial tuberculosis: new progress in control and prevention. Clin Infect Dis 1995; 21 : 489-505.

14. Gordis L. Epidemiology. Saunders Co Philadelphia USA 1996; chapter 1 pp: 17-18.

15. Templeton G L, et al. The risk for transmission of M tuberculosis at the bedside and during autopsy. Ann Inter Med 1995; 122: 922-25.

16. Richmond JY, Knudsen R C and Good R. Biosafety in the clinical mycobacteriology laboratory. Clinics in Laboratory Medicine 1996; 16: 527-28.

17. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of M tuberculosis in health care facilities. CDC Recommendations and Reports 1994.

18. Centers for Disease Control and Prevention. TB care guide highlights from core curriculum on tuberculosis 1994, pp: 14-15.

19. Centers for Disease Control. Core curriculum on tuberculosis: What the clinician should known. Third edition 1994.

20. Red para la Atención de la Tuberculosis del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Boletín Informativo, Año 2000

CAPITULO 3. DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS EN ADULTOS Y NIÑOS

Coordinadores

Ballester Daniela, Barrera Lucía, González Claudio,

Participantes

Ambroggi Marta, Arguelles Claudia, Ballester Daniela, Barrera Lucía, Blásquez Néstor, Castro Zorrilla Liliana, Cerqueiro Cristina, Duré Roberto, Etchart Ana Alicia, González Claudio, Gutiérrez Marisa, Hoffman Marta, Imaz Susana, López Beatriz, Morcillo Nora,

Patalio Claudia, Pelaya Elba, Poggi Susana, Rasitt, M: Luisa, Ritacco Viviana, Símboli Norberto, Togneri Ana, Zerbini Elsa.

El diagnóstico de certeza de tuberculosis implica la identificación del agente causal en muestras de directo y cultivo de secreciones orgánicas ó muestras de tejidos.

En nuestro país, un 65% de las muestras pulmonares se confirman por bacteriología, de las cuales un 92% de dichas confirmaciones se basan en la baciloscopía. El diagnóstico de *certeza* en las formas extrapulmonares responde principalmente al rinde del cultivo, que aporta tres de cada cuatro diagnósticos de certeza[1-3].

En aquellos casos de formas en las que no es posible dicho aislamiento, ó el diagnóstico se demora por la espera del cultivo y es necesario adoptar una actitud médica, el diagnóstico se considera *presuntivo*. El diagnóstico presuntivo se fundamenta en el pretest clínico más la epidemiología para TB y el análisis histológico, si estuviera disponible, y/ó métodos indirectos que evidencian la respuesta inmune contra en bacilo durante la infección latente, como la reacción al PPD ó la respuesta al interferón gamma, ó bien por marcadores de enfermedad activa, como son el dosaje de la enzima deaminasa sérica (ADA) ó la serología específica.

1. Diagnóstico de certeza

1.1. Baciloscopía de esputo

Baciloscopía por técnica de Ziehl-Neelsen (ZN)

A los efectos de implementar la estrategia de Tratamiento Abreviado Estrictamente Supervisado (TAES), se ha reconocido internacionalmente a la baciloscopía seriada de esputo por técnica de ZN como el método de elección en la detección de TB entre Sintomáticos Respiratorios, esto es, personas con tos y expectoración por más de dos semanas[1]. Con la técnica adecuada[3-6], una primera muestra durante la consulta aporta un 80% de la identificación, y el resto del rendimiento corresponde a las muestras segunda y tercera[7,8].

Una segunda utilidad de la baciloscopía es su utilidad para evaluar el grado del inóculo inicial y la respuesta al tratamiento. A esos fines este Consenso recomienda el recuento de bacilos semicuantitativo, que utilizando un aumento de 1000x cuantifica la baciloscopía desde negativa (-) a positiva (+ a ++++)[9-12]. Una muestra positiva en laboratorio con

calidad garantizada es altamente sugestiva de TB[13], no obstante las normas internacionales exigen dos baciloscopias positivas para diagnosticar un caso de TB[1].

Baciloscopía por técnica de fluorocromo auramina-rodamina B

Utilizada en centros con cargas de muestras diaria elevada. Es una opción secundaria a la técnica de ZN, ya que puede presentar falsos positivos que deben confirmarse a través de esta última técnica[12].

1.2. Métodos de cultivo .

1.2.1. Cultivo en medios sólidos.

Ventajas

Por su elevada sensibilidad, por permitir el aislamiento, la identificación del germen y las pruebas de sensibilidad posteriores, el cultivo es el "patrón de oro" en el diagnóstico y seguimiento de los casos de TB[4].

Indicaciones

Se recomienda el cultivo de las muestras provenientes de:

1. Pacientes en fracaso terapéutico y recaída.
2. Pacientes inmunocomprometidos.
3. Personas bajo sospecha de TB con exposición conocida a pacientes con TB resistente a drogas, especialmente multiresistente (TBMR).
4. Niños.
5. Pacientes con formas extrapulmonares.
6. Esputos seriados negativos en pacientes con radiografía y cuadro clínico compatible con TB (en adelante, Tuberculosis Pulmonar Esputo Negativo, TPEN).

Los medios de cultivo semisintéticos, como e Lowestein Jensen y el Stonebrink.

Otros medios semisintéticos de aislamiento pueden ser líquidos ó sólidos, y permiten la diferenciación entre colonias del Complejo *M.tuberculosis* de micobacterias no TB.

1.2.2. *Métodos semiautomatizados y automatizados en medio líquido*

Ventajas

Los métodos de detección automatizados o semiautomatizados en medios líquidos permiten resultados precoces en relación a los medios sólidos (11 a 30 días, según el número de bacilos contenidos en la muestra) y una mejor recuperación. Aún así, se recomienda el cultivo paralelo en medios sólidos para asegurar el aislamiento de cepas que no desarrollan en estos medios.

Métodos radiométricos

El método radiométrico Bactec 460 utiliza un medio con ácido palmítico marcado con C14, midiendo el CO2 producido por la bacteria. Es aún considerado el método de cultivo rápido de elección. Como desventaja, exige estrictas normas de bioseguridad en el manejo y desecho del material radioactivo.

Métodos no radiométricos

Se han diseñado métodos de cultivo que utilizan medios líquidos, con lectura automatizada continua y que poseen la ventaja de no utilizar material radioactivo. Algunos de ellos se encuentran en funcionamiento en nuestro país, estos son:

MGIT 960 (Mycobacteria Grown Indicator Tube) y BACTEC 9000

Mediante un sistema fluorescente detecta el consumo de O_2 por la bacteria, por emisión de luminiscencia y lo transfiere para su lectura.

MB Bact (Mycobacteria Detection)

Es un método colorimétrico que detecta la producción de CO_2 por la bacteria, con un umbral necesario para detección de 10^6 -10^7 UFC/ml.

En ambos sistemas, se exige un mínimo de 42 días y un máximo de 56 días para considerarse el resultado como negativo.

Los resultados obtenidos por estos métodos son comparables a los del sistema BACTEC 460 TB, pero aún no han sido evaluados suficientemente los métodos de identificación y las pruebas de sensibilidad se encuentran en estudio en centros especializados.

Indicaciones.

- Pacientes con sospecha de TB diseminada ó formas graves.

1.3. Pruebas de identificación de especie

1.3.1 Pruebas bioquímicas de catalasa, niacina y reducción de nitrato.

Indicada para centros de baja complejidad, son precisas y relativamente rápidas (2-10 días).

Como desventajas, requieren cierta laboriosidad técnica y un cultivo con abundantes colonias.

1.3.2. Identificación a través del sistema BACTEC 460

Indicada para centros de mayor complejidad, utiliza la técnica del NAP que permite distinguir *M. tuberculosis* de Micobacterias No TB a partir de un cultivo positivo en un plazo de 3-5 días.

1.4. Pruebas de sensibilidad

En los siguientes casos se recomienda la realización de pruebas de sensibilidad.

Indicaciones

1. Pacientes en fracaso terapéutico ó con historia de tratamiento previo, especialmente si este fué irregular y/ó incompleto.
2. Pacientes HIV positivos.
3. Personas en contacto con casos de TBMR en la comunidad, como internados, trabajadores de la salud ó de comunidades cerradas y visitantes.

Estas indicaciones se fundamentan en la importancia que tienen la resistencia a la rifampicina e isoniacida en la aparición de fracasos terapéuticos. Si bien otras resistencias son menos importantes, el papel de la resistencia a rifampicina como marcador de multiresistencia es evidente, ya que el 90% de las cepas resistentes a esta lo son también, al menos, a isoniacida[5,6].

Ventajas y aplicaciones

El método más utilizado y considerado el patrón de oro es el método de las proporciones en medio sólido de Lowestein Jensen, producido por Canetti y Grosset, aunque tiene como desventaja que requiere 40 días para su observación. Recomendado para centros de baja complejidad.

El segundo método reconocido por la OMS es el BACTEC 460, que puede utilizarse a partir de medios sólidos ó líquidos, y reduce la lectura a 5 a 11 días[10-12]. Las pruebas de sensibilidad a rifampicina, primero, e isoniacida, en segundo lugar, son las más reproductibles, mientras que las pruebas a estreptomicina y etambutol evidencian la necesidad de un programa de mejoramiento de la calidad[14].

Recientemente el método no radiométrico BACTEC-MGIT 960 fue aprobado por la FDA por su eficiencia[15].

El tercer grupo de métodos reconocidos para evaluar la sensibilidad bacteriana son los marcadores de viabilidad bacilar. Por su sencillez y bajo costo se recomiendan en centros que no tienen equipos de lectura automatizada, ya que permite adelantar resultados ante el método de las proporciones. Han demostrado ser muy precisas para evaluar actividad i*n vitro* de rifampicina e isoniacida, aunque los resultados para estreptomicina y etambutol son menos reproductibles.

Este Consenso recomienda el método de la nitratasa y el de micobacteriófagos. El primero es muy útil para detectar resistencia a rifampicina e isoniacida, en 10 días a partir de cultivo

positivo y 2-3 semanas en muestras 3+, con una eficiencia del 98% con respecto al patrón de oro[16-20]. Los micobacteriofagos son bacilos infectados con fagos previamente expuestos a rifampicina que permiten detectar resistencia a ésta en 48 hrs. con una eficiencia del 99%[20]. Es un método sencillo recomendado para laboratorios de mediana complejidad.
Los indicadores cromógenos es un método más restringido, con eficiencia elevada para resistencias a rifampicina e isoniacida[21,22]

1.5. Técnicas moleculares

Las técnicas genéticas detectan y caracterizan segmentos del cromosoma del *M.tuberculosis* para luego evidenciar si es resistente a drogas antituberculosas.

1.5.1. *Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos* (AAN)

En un porcentaje no desdeñable de pacientes HIV negativos y positivos con formas pulmonares no cavitadas ó localizadas, formas ganglionares mediastinales, inmunocomprometidos no HIV positivos y niños, no se logra el diagnóstico por baciloscopía, y aunque el cultivo aporta un rédito adicional, su demora en los resultados determina en estas situaciones la necesidad de recurrir a otros métodos de diagnóstico.
Es en estos contextos cuando la técnica de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) puede resultar un complemento útil.
Se incluye bajo la denominación de PCR a varios métodos que permiten multiplicar segmentos de ADN del bacilo (PCR, RT-PCR, TMA, LCR, QßRA, SDA, Real Time-PCR). Ensayos a ciegas han evidenciado que la precisión de esta técnica varía significativamente en cada laboratorio [23-25]. Con el objeto de aportar resultados precisos, este Consenso propone el cumplimiento de los siguientes requisitos:

1. Centralizar esta técnica en instituciones con los recursos necesarios para aplicarlos de manera sustentable y con la calidad requerida por los estándares internacionales.
2. Desarrollar estrictos protocolos de trabajo y respetar las exigencias edilicias del laboratorio para su cumplimiento.
3. La conveniencia de adoptar estos medios de diagnóstico debe estar basada en el análisis del costo (habitualmente moderado), y ligado al cambio de conducta que originen en la práctica médica.
4. Deben minimizarse los riesgos de resultados falsos positivos, preparando los

reactivos y amplificando el ADN en tres áreas separadas, en lo posible independientes del laboratorio donde se procesan muestras para la investigación bacteriológica de tuberculosis y respetando el flujo unidireccional de trabajo[1]. Además se debe utilizar únicamente material descartable protegido contra aerosoles.

5. Resulta indispensable la incorporación de controles internos y la participación en programas externos que permitan monitorear la calidad de los resultados e identificar las posibles causas de error.

Aplicaciones de las AAN

a) Uso en muestras respiratorias

Estudiando esputos, aspirados traqueales y lavados bronquiales/broncoalveolares de casos con tuberculosis, se ha encontrado que el porcentaje de resultados positivos por PCR puede resultar entre 40 y 100%, dependiendo de la carga de bacilos que esté presente en la muestra, de la técnica de extracción, de la amplificación del DNA que se emplee[26] y de la frecuencia con que se encuentren sustancias en las muestras que inhiban la amplificación[27]. Mucho más limitada es la experiencia con lavados gástricos y son más controvertidos los resultados obtenidos. La probabilidad de tener falsos resultados positivos es generalmente menor al 5%, aunque se han comunicado niveles inaceptablemente bajos de especificidad en algunos laboratorios[28,29]. Otro concepto a considerar es que el resultado de una PCR puede mantenerse positivo después de haberse negativizado la bacteriología, aún seis meses después de finalizado el tratamiento[30] . Como no está precisado el tiempo máximo durante el cual persiste positiva la PCR, el uso de esta técnica en pacientes con antecedentes de TB no se recomienda.

La FDA aprobó el uso de la amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de tuberculosis en muestras respiratorias , aplicando el siguiente criterio[31]

a) Un resultado negativo no descarta tuberculosis activa.
b) Para que tenga certeza diagnóstica, un resultado positivo debe ser confirmado con, al menos, una segunda muestra del mismo paciente tomada e investigada por el mismo laboratorio en un día diferente.
c) Dos pruebas positivas en un paciente con sospecha de tuberculosis sostendrían la

indicación de iniciar ó continuar el tratamiento específico.

Indicaciones e interpretación de resultados

Se ha consensuado que una PCR que detecte segmentos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* puede ser utilizada para diagnóstico de TB, en laboratorios con demostrada calidad de trabajo, aplicando el siguiente algoritmo para dos grupos de pacientes, unos con baciloscopía positiva y otros con baciloscopía negativa.

Grupo A : pacientes con inmunosupresión severa, vírgenes de tratamiento, con imagen de patología pulmonar y muestra respiratoria con baciloscopía positiva y asistidos en centros que no cuenten con equipo de lectura automatizada de cultivo:

1) Dos resultados positivos en días diferentes sostienen la continuidad del tratamiento ó la instauración del mismo.
2) Un resultado negativo, en ausencia de inhibidores de amplificación, lleva a considerar la instauración ó mantenimiento de tratamiento para micobacterias atípicas.

Grupo B: pacientes vírgenes de tratamiento, con imagen de patología pulmonar y muestras respiratorias con baciloscopía reiteradamente negativa y cultivo negativo para gérmenes comunes, para quienes no se ha decidido aún instaurar tratamiento antituberculoso.

1) Dos resultados positivos en días diferentes sostiene la indicación de instaurar el tratamiento antituberculoso.
2) Un resultado negativo no descarta tuberculosis activa.

En vías de hacer un uso racional de esta técnica, se propone prioridad de los pacientes del grupo A sobre los del grupo B.

Teniendo en cuenta lo precedente y considerando su costo, se enfatiza en que una técnica de AAN no debería ser solicitada si su resultado no va a contribuir en sostener ó cambiar una conducta médica. Un resultado negativo no habilita a retirar el tratamiento instaurado a partir del criterio clínico, y un resultado positivo es intrascendente frente a la decisión ya tomada.

b) Uso en la identificación del germen en muestras con baciloscopía ó cultivo positivos.

Mediante la AAN es posible distinguir una micobacteria tuberculosa de una no tuberculosa en horas, ya que la amplificación tiene alta precisión[29]. La indicación de este uso se aplica en pacientes inmunocomprometidos en quienes esa distinción implica diferencias en

pronóstico y tratamiento.

c) Uso en muestras extrapulmonares

Aun es insuficiente la evidencia internacional para recomendar el uso de PCR para el diagnóstico de TB extrapulmonar. De todos modos, la mejor perspectiva es que alcance una sensibilidad en un rango menor al mencionado para muestras pulmonares con igual especificidad[29].

1.5.2. Hibridación con sondas

Las aplicaciones de las sondas comprenden la identificación de especies y la detección de bacilos MR.

1.5.2.1. Identificación de especies de micobacterias

La industria ha producido sondas (segmentos específicos de ADN marcados) para identificar complejo *M tuberculosis*, *M. avium intracellulare*. *M gordonae* y *M. kansasii*, con mucha precisión, en unas cinco horas. No existe experiencia en nuestro país con otros sistemas que utilizan sondas inmovilizadas en una tira de membrana (LIPA).

Sus ventajas son su rapidez, sencillez y la no generación de falsos positivos por contaminación, como en una AAN. Sus limitaciones pasan por el alto costo, que limitan la técnica a casos puntuales, ya que en grandes muestras se prefieren pruebas bioquímicas de menor costo. Otra desventaja es la deficiente asistencia técnica y la comercialización de los reactivos.

1.5.2.2. Sistemas para la detección de TBMR

Se han desarrollado sistemas moleculares que amplifican y caracterizan por hibridación con sondas segmentos de genes donde se producen mutaciones asociadas a resistencia a rifampicina[10.] Identifican con mucha certeza y en pocas horas el 95% de los aislamientos de *M.tuberculosis* resistentes a rifampicina. Por su alto costo, mayor al de los sistemas de lectura automatizada, se prefiere este sistema, el de la nitratasa ó los micobacteriofagos para la detección de resistencias a rifampicina e isoniacida.

1.6. Técnicas cromatográficas

Estas técnicas detectan componentes de la envoltura del bacilo: los ácidos micólicos y los ácidos grasos, principalmente el esteárico, oleico, tuberculoesteárico, palmitoleico y

palmítico, que integran los fosfolípidos de la membrana plasmática.

Indicaciones y limitaciones

La cromatografía ha sido utilizada con dos finalidades:

a) Diagnóstico de TB en muestras biológicas, mediante la aplicación de la cromatografía gaseosa-espectrometría de masas (CG-EM), a través del análisis del ácido tuberculoesteárico[33].
b) Identificación de micobacterias a partir de los aislamientos por cultivo, mediante la cromatografía en capa delgada (CCD), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) cromatografía gaseosa (CG) y cromatografía gaseosa (CG) –EM.

La cromatografía en capa delgada (CCD), es una técnica relativamente barata y se ha usado para diferenciar especies micobacterianas[34] en laboratorios de referencia de nuestro país.

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es una herramienta adecuada, reproductible y específica para la identificación rápida de la mayoría de las micobacterias[35], incluso permite identificar *M. bovis* del *Complejo Mycobacterium tuberculosis*[36].

Como desventajas, es laboriosa, requiere equipamiento sofisticado y los resultados pueden ser difíciles de interpretar, por lo que su uso está acotado.

La cromatografía gaseosa (CG) perrmite detectar los ácidos grasos y los productos de degradación de los ácidos micólicos (PDAM) de la envoltura micobacteriana. Permite la identificación directa de *M. kansasii, M. marinum, M. szulgai, M. xenopi, M. malmoense* y *M. gordonae*[37]. Si se suma a esta técnica la CCD, se puede también identificar *Complejo M. tuberculosis, M. simiae, M. fallax, M. triviale* y organismos relacionados a *M. chelonae.* Empleando empleando CG combinada con un software para identificación microbiana, se clasificaron correctamente el 63% de 1.077 aislamientos e incorrectamente el 6%; el 31% restante resultó no clasificable[38].

La CG representa una técnica rápida y de alto valor predictivo para la identificación de micobacterias en nuestro medio[39], recomendable tanto en Argentina como en otros países de Latinoamérica con similar situación epidemiológica de la TBC y disponibilidad de tecnología.

La cromatografía gaseosa con espectrometría de masas (CG-EM) permite la separación e identificación de microorganismos aislados por cultivo, incluyendo M. tuberculosis[40].

2. Diagnóstico presuntivo de tuberculosis

2.1. Rol del pretest clínico

En aquellos casos en los que la enfermedad pulmonar no puede ser diagnosticada por exámenes de esputo (Tuberculosis Pulmonar Esputo Negativo, TPEN) es donde se ha evaluado la utilidad del pretest clínico, considerando que entre el 35 al 50% de estos casos suelen ser subdiagnosticados[41-43]

Los objetivos que llevan a identificar casos de TPEN a través de un pretest clínico validado son:

1) Establecer un diagnóstico presuntivo de TB con un uso mínimo de recursos, ya que los centros de salud de menor complejidad donde se pretende sean tratados la mayor parte de los casos emergentes, no tienen acceso a otros estudios complementarios de diagnóstico.
2) En aquellos centros de mayor complejidad, el pretest clínico permite mejorar el rendimiento de otros métodos de diagnóstico aplicados a muestras pulmonares negativas, como las técnicas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos[45,46]
3) Por último, en países de baja prevalencia, el pretest también contribuye a la identificación de casos que requieren aislamiento en vías a optimizar ese recurso[47-52]

A través de modelos de regresión logística multivariada y un sistema de clasificación por algoritmos en árboles de regresión, se conocen las variables más importantes para predecir TB en casos con esputo negativo. Ellas son: la radiografía de tórax, la tos con ó sin expectoración, la pérdida de peso y la edad[43-49].

El rol de la reacción al PPD aparece como controvertido en este aspecto[53]. Otras variables como la fiebre, el dolor torácico ó la hemoptisis no adquieren significación estadística.

A) Radiografía de tórax

Es la variable más importante para predecir TB, sobre la que la mayoría de los autores coinciden en considerar tres patrones radiológicos:[44-50]

Radiografía de tórax típica: alta probabilidad clínica de TB , mayor al 75%[44,45] : lesiones intersticiales y/ó acinares confluentes, en segmentos posteriores de lóbulos superiores, cavitaciones, etc.

Radiografía de tórax atípica: probabilidad clínica intermedia de TB, 26-75%: opacidades el lóbulos medios ó inferiores, lesiones apicales de actividad indeterminada ó opacidades

difusas no miliares.

Radiografía de tórax negativa:baja probabilidad clínica de TB, menor al 25% y

Radiografía de tórax normal ó calcificaciones nodulares.

B) Tos con ó sin expectoración

La presencia de tos con expectoración durante dos ó mas semanas aumenta significativamente la probabilidad de TB en este contexto clínico[45-47].

No obstante, la ausencia de expectoración se asoció con una reducción de dicho riesgo[47,48]

C) Pérdidad de peso reciente

La pérdida de peso habitual mayor al 10% aumenta el riesgo de TB[45,47,49]

D) Edad

Para algunos autores, la edad menor a 60 años implica mayor probabilidad de TBEN[47]

Considerando las variables radiología de tórax, pérdida de peso y tos con expectoración por más de dos semanas, Catanzaro alcanza 69% de sensibilidad para detectar TBEN, en un medio con baja prevalencia para esa dolencia[44].

Utilizando los modelos de árboles de regresión y desarrolando a partir de estos sistemas de puntuación, un trabajo reciente proveniente de un medio con alta prevalencia de TB y coinfección por HIV semejante al nuestro, obtiene un diagnóstico de TBEN entre el 64 a 71% de los casos luego confirmados, con una especificidad del 58-76%[47]. Dicho sistema de puntuación otorga:

1 2 puntos por la variable radiografía de tórax tìpica.

2 2 puntos por edad menor a 60 años.

3 1 punto por la presencia de esputo y 1 punto menos por la ausencia de este

4 1 punto por pérdida de peso mayor ó igual al 10% del habitual.

Con puntuación igual ó superior a 5 se sugiere inicio de tratamiento empírico (alta probabilidad). Con valores de 2 a 4, estudios complementarios de diagnóstico (probabilidad intermedia) y con 1 ó 0 punto (baja probabilidad), controles cada tres meses.

En lo referente a la necesidad de individualizar los casos con indicación de aislamiento y reducir las internaciones de ese tipo a ese grupo de pacientes, el desarrollo de los modelos citados alcanza una sensibilidad entre 71 a 100%, con especificidad entre 48-50%[48-51]

En el final del capítulo de diagnóstico se propone un algoritmo basado en el pretest clínico

y los estudios complementarios de diagnósticos disponibles.

2.2 Rol de la broncoscopía en el diagnostico de la TBC:

Indicaciones de broncoscopía según grupos de riesgo

Existen tres grupos bien definidos con formas respiratorias que reúnen el criterio de TPEN y podrían recibir esa indicación[52]:

1. Pacientes con formas primarias, HIV negativos, por lo general niños.
2. Pacientes con formas primarias ó postprimarias, HIV positivos, por lo general con presentación radiológica atípica.
3. Formas postprimarias, típicas, en pacientes HIV negativos.

Los pacientes del grupo 2 tienen un mayor riesgo de diseminación de su padecimiento y además la posibilidad de otras enfermedades marcadoras, de ahí de ser prioritario en ellos la utilización de este recurso. En los pacientes adultos del grupo 3, el riesgo de contagio será indefectiblemente bajo y la posibilidad de iniciar tratamiento empírico según el criterio anteriormente expuesto, debería ser evaluado. Por último, en los niños el examen de lavado gástrico debería realizarse como primer opción antes que una endoscopía y la decisión de iniciar tratamiento no debería demorarse en este grupo de riesgo.

Este análisis permitiría la indicación y uso racional de la endoscopía en formas pulmonares negativas, sin desatender los riesgos de mala evolución de cada grupo.

Indicaciones de broncoscopía según presentación clínica. Procedimientos

Las formas clínicas en las cuales la endoscopía ha demostrado su rédito son:

1) Tuberculosis miliar, en general detectada en el Grupo 2´y en menor medida en pacientes del grupo 3.
2) Formas de TB intratorácica linfadenopática, que puede observarse en los grupos 1 y 2.
3) Otras formas radiológicas, típicas ó atípicas, por lo general relacionadas con el grupo 3.

Para estas formas de presentación, los procedimientos disponibles son: el lavado bonquioloalveolar (LBA), el cepillado bronquial (CB), la biopsia bronquial (BB), la biopsia transbronquial (BTB) y la punción transbronquial con aguja (PTBA).

Cepillado bronquial (CB)

Si bien el uso del LBA se ha extendido más que el CB para el diagnóstico de TB. No obstante, el rendimiento por estudio del frotis más el cultivo se sitúa entre el 43 al 57%[53,54]

Biopsia bronquial (BB)

Si bien la prevalencia de TB endobronquial es baja, 2.5%[55]. debe mencionarse que las formas más frecuentes, caseosa, hiperémica-edematosa y granular evolucionan a la forma fibroestenética ó resuelven completamente, dentro de los tres primeros meses de tratamiento[56]. El rendimiento de la biopsia bronquial con alguna de las imágenes endoscópicas citadas es del 53%[57].

Punción transbronquial con aguja

Se recomienda su uso en: formas ganglionares mediastinales, en especial los grupos paratraqueal derecho, bronquiales e hiliares derechos y subcarinales, en ese orden, por ser los más accesibles a la punción transbronquial con aguja. Actualmente se preconiza las agujas histológicas nº19, la de Wang ó de Schiepatti. En un reciente trabajo sobre 84 pacientes HIV negativos, Bilacerogu alcanza 75% de diagnóstico con ese método, sumando el aspecto histológico con el cultivo de la biopsia (examen histológico, 57% de rédito *per se*). Con ganglios predominantemente derechos, la sensibilidad es del 83%, la especificidad el 100%, el VPRN 38%, el VPRP 100% y la precisión del 85%[55].

Biopsia transbronquial (BTB:

Las formas miliares o los infiltrados segmentarios son de alta especificidad en el diagnostico de TBC, y siempre la muestra debe ser enviada para examen histológico (5 tomas) y cultivo. El rendimiento de la BTB en TB es del 73% y se apoya principalmente en el resultado histológico[55]

Lavado broncoalveolar (LBA):

El LBA es el procedimiento endoscópico más utilizado en el diagnóstico de TPEN..

En estudios comparativos, el LBA contribuyó con un 30% al diagnóstico de TB frente al 21 % del lavado gástrico y 16% del esputo postbroncoscopía en una muestra de 215 pacientes[58].

Cuando en pacientes con confirmación de TB se comparan el rendimiento de la baciloscopía prebroncoscopía frente al LBA, se advierte que el esputo directo tiene un 34% de rinde y el cultivo el 51%. En cambio, el LBA alcanza respectivamente, 68 y 92%[59]

2.3. Detección de la respuesta inmune contra *M. tuberculosis*

2.3.1. Dosaje de interferon gamma en sangre

Si bien la prueba tuberculínica ha sido utilizada por más de cien años como instrumento básico para este fin, ha demostrado pobre especificidad como consecuencia de las reacciones cruzadas que presenta el PPD con la vacuna BCG[60]

Actualmente existen pruebas sanguíneas de desarrollo *in vitro*, cuyas bases son similares a la de la PPD: demostrar una respuesta celular de tipo H1 con producción de IFN-γ por los linfocitos CD4+ y CD8+, que favorezca la activación macrofágica, componente fundamental en la respuesta inmune frente al bacilo de Köch[61].

El QuantiFERON-TB® y el Bovigam ® son las dos marcas registradas que miden la liberación de IFN-γ por linfocitos sanguíneos tanto en individuos infectados por el *M. tuberculosis* como el del ganado por el *M. bovis*, respectivamente, en respuesta a la estimulación por el PPD [62-63].

En el año 2001, en EEUU, el CDC aprobó la utilización del QuantiFERON- TB® (Cellestis-Australia) para la identificación de individuos con TB latente (inmigrantes de países endémicos, drogadictos intravenosos, personal de salud, personal militar, empleados de prisiones, etc.) [64, 65] y en el año 2003 el CDC publicó las guías para su uso en el diagnóstico de infección latente.

La última versión del mismo, el QuantiFERON®-TB Gold, incluye los antígenos RD1: ESAT-6 (early secretory antigen target 6) y el CFP10 (culture filtrate protein 10) solo presentes en el *M. tuberculosis* y ausentes en todas las cepas de *M. bovis* (BCG) y la mayoría de las micobacterias ambientales no TB, con excepción del *M. marinum, M. sulzgai* y el *M. kansasii*. Estas técnicas, que utilizan antígenos RD1, tienen la ventaja sobre el PPD de ofrecer una mayor especificidad, mejor correlación con la exposición previa al *M. tuberculosis* y menor reacciones cruzadas debidas a la vacunación por BCG o por exposición previa a las micobacterias no TB[66-67].

Sin embargo aún no se han realizado los estudios adecuados que permitan recomendar la prueba en individuos con alto riesgo de desarrollar una TB activa una vez ya infectado, así como los ya infectados con SIDA, diabéticos, embarazadas, etc. Se han evaluado recientemente posibles usos de esta técnica en grupos con alta exposición a TB (corte de

>1,5 IU/ml equivale a corte de 10 mm. de PPD) ó grupos con baja exposición que modifican su riesgo y grupos de bajo riesgo con PPD (+)[66].

El segundo método relacionado con la actividad celular es el ELISPOT (enzyme-linked immuno-spot) T-SPOT.TB®, quien comparte el mismo principio del QuantiFERON: la identificación de linfocitos T que liberan IFN-γ al reconocer antígenos específicos del *M. tuberculosis*[68, 69].

Al revelar la reacción, cada "mancha" o "Spot" corresponde al IFN- γ liberado por los linfocitos específicos para el *M. tuberculosis* presente en el pocillo. Los resultados se cuentan como *"spot forming cells"* (SFC) o células formadoras de manchas.

Estas pruebas si bien poseen alta sensibilidad y especificidad en casos de infección latente, no alcanzan a distinguir infección de TB activa, son sumamente costosos y necesitan de más ensayos para determinar su utilidad en inmunocomprometidos y niños[70].

Finalmente quedaría en un futuro validar las técnicas en diferentes grupos étnicos, ya que el reconocimiento de los antígenos depende de los antígenos de histocompatibilidad HLA, los cuales presentan un gran polimorfismo en la población[71] .Si bien los avances en inmunología y biología molecular de la TB han permitido el diseño de una nueva generación de pruebas para la detección de TB latente, aún no existe una prueba que cumpla con las condiciones ideales de bajo costo, simplicidad, sensibilidad y especificidad [72,73].

2.3.2. Dosaje de Adenosina Deaminasa (ADA) en líquidos de lesión

En nuestro medio, TB pleural es la localización más frecuente de las formas extrapulmonares de TB. El estudio histológico de la biopsia pleural es el método de diagnóstico de elección, con una sensibilidad de 56 a 78% y una especificidad del 95% para el hallazgo de granulomas caseificados[74, 75].

La adenosina deaminasa (ADA) es una enzima liberada por linfocitos durante la etapa de modulación de la respuesta inmune inflamatoria. El nivel de ADA en el Líquido pleural refleja la presencia de células en el compartimiento pleural, principalmente de linfocitos T activados.

Entre las ventajas del método se destaca que es fácil de implementar, es rápida, el tiempo promedio del resultado es de 2 hs., de relativo bajo costo y puede ser adaptado a métodos automatizados.

Entre las limitaciones debe considerarse que ADA suele elevarse en artritis reumatoide, lupus, empiema, tumores con proliferación de población T, entre otras patologías. La conservación y transporte de la muestra, la presencia de hemólisis y las condiciones de la reacción enzimática, pueden influir en el valor de ADA obtenido.

Por experiencias recientes, realizadas en laboratorios de la Red Nacional de Bacteriología de la TB [76], que investigaron un total 151 pacientes con derrame pleural tuberculoso, se asumió un valor de ADA ≥ 60U/l para diferenciar a los casos de TB. Adoptando ese valor, la prueba tiene una sensibilidad de 84% y una especificidad de 94%, (Valor Predictivo Negativo de 92%, Valor Predictivo Positivo de 88%)

Debido a que el método tiene un porcentaje de resultados falsos negativos (16%) y positivos (6%), la determinación de la actividad de ADA no reemplaza al cultivo ni a la punción biopsia pleural, que siguen siendo los procedimientos de elección para el diagnóstico. La decisión de iniciar un tratamiento de TB pleural basándose en el valor de ADA, el cuadro clínico y/ó la epidemiología del paciente, debería quedar reservado para casos puntuales, en los que la disponibilidad de la biopsia, las contraindicaciones a la misma ú otros factores limiten su realización.

La investigación de ADA en líquido cefalorraquídeo no tiene precisión aceptable para orientar el diagnóstico de TB, pues existe un estrecho margen entre el punto de corte establecido para diferenciar casos de TB y los valores obtenidos en líquidos normales.

2.3.3. Detección de anticuerpos en suero

Durante los últimos años, los ensayos basados en la detección de la respuesta inmune humoral a la TB han generado gran interés como diagnóstico complementario de aquellos casos en los que las técnicas convencionales presentan limitaciones. La técnica de ELISA ha sido la más empleada para la detección de anticuerpos hacia varios antígenos complejos y purificados. En los pacientes ancianos, tanto la dificultad en la obtención de una muestra adecuada de esputo como la alta incidencia de formas diseminadas, hacen que el diagnóstico bacteriológico sea muy dificultoso. El efecto de la edad sobre la capacidad de respuesta a distintos antígenos por parte del sistema inmune humoral es aun un hecho controversial[77].

En los pacientes VIH positivos, la habilidad para detectar anticuerpos específicos está sustancialmente disminuida, por lo que en general los valores de sensibilidad de los ensayos que se han reportado son extremadamente bajos (menor al 30%). En los niños y en la TB extrapulmonar, estos ensayos han mostrado tener el mayor potencial. Para una especificidad del 0,95 o mayor, la sensibilidad de distintas técnicas aplicadas en población pediátrica o sospechosos de TB extrapulmonar resultó moderada, variando entre 0,50 y 0,70[78, 79]. Debido a su relativamente baja sensibilidad, un resultado negativo no descarta la presencia de TB. En cambio, su alta especificad permite considerar un resultado positivo como un indicador confiable de la enfermedad cuando la población a ser evaluada por esta prueba es preseleccionada mediante historia clínica, radiografía de tórax y prueba tuberculínica. Por tanto, estos ensayos no pueden emplearse de manera masiva, ya que las características de baja sensibilidad, aun con alta especificidad, darían lugar a un aumento de resultados falsos positivos. Finalmente es necesario indicar que después de un tratamiento antituberculoso, el nivel de anticuerpos dirigido hacia algunos antígenos micobacterianos se incrementa y permanece elevado por algunos años (al menos, 3 años)[79], por lo que durante este lapso, estas técnicas no permiten la diferenciación entre una recaída o una TB inactiva. En la tabla 1 se resumen los métodos de diagnóstico en TB.

3. Diagnóstico de TB en Pediatría

Las manifestaciones clínicas de la TB dependen de la carga bacilar presente y su virulencia, la edad, inmunocompetencia y susceptibilidad del huésped en el momento de la infección. La sensibilidad y especificidad de los signos físicos y los síntomas son extremadamente débiles y pueden conducir tanto a sobre como a subdiagnosticar la TB. Los aspectos que más contribuyen con esta situación son el crecimiento lento del germen y la capacidad de afectar de diferente forma a distintos sitios del organismo, sin guardar un patrón determinado o circunscribirse a un órgano en particular[80].

Los niños son considerados en general pausibacilares, por ello en las formas más frecuentes, las primarias con manifestación ganglionar hiliar o mediastinal sin compromiso pulmonar no es imprescindible el estudio bacteriológico que resulta de muy de bajo rendimiento. (4% de 54 pacientes internados con TB primaria en nuestro medio). Sin embargo las formas pulmonares extensas, miliares o cavitarias y/o con compromiso

meníngeo superó el 70% de confirmación en 135 pacientes y el 60% en 50 casos extrapulmonares ganglionares o pleurales[81]. Los cultivos de todos los materiales disponibles en estos enfermos graves deben realizarse siempre, en las formas de diseminación hematógena se estudiarán focos profundos, aun ante la ausencia de síntomas. En la Red para la atención de la TB de la Ciudad de Buenos Aires (RATBA) se observó una variación entre el 31.4% a 63.7% en cultivos positivos, dependiendo de la muestra procesada[82]. En nuestro país, 21% en formas pulmonares y 40% en extrapulmonares según un muestreo de Sequeira y col[83].

Según J.R Starke en tres muestras de aspirados gástricos tomadas correctamente en días sucesivos, el *M. tuberculosis* puede aislarse en el 30 al 40% de los niños[84]. Otros trabajos refieren hasta un 75% de aislamiento de *M. tuberculosis* en cultivos de aspirados gástricos pertenecientes a infantes menores de 1 año de edad, con enfermedad pulmonar exclusivamente[85]. En las formas extrapulmonares es variable el rendimiento del cultivo según las muestras analizadas. La biopsia pleural con el análisis histológico y bacteriológico de la muestra pueden lograr resultados positivos entre el 70 al 90% de los casos, en LCR los cultivos son positivos entre el 50 y el 80% de los casos, otros estudios mostraron positividad en el directo de 13% y la recuperación de la bacteria por aislamiento no superó el 30%[84].

La variabilidad de la confirmación con cultivo positivo, podría explicarse con la demora en el procesamiento de las muestras y los métodos de cultivo en medios sólidos o líquidos, habitualmente no disponibles en todos los centros. Por lo cual es fundamental la obtención adecuada de las muestras (ver Tabla 2)

Se recomienda procesar para micobacterias las muestras de lesiones crónicas obtenidas en forma cruenta (LBA, biopsias) y los líquidos no purulentos con alto contenido de proteínas (Ej.: LCR claro).

3.1. Definición de caso

Los escasos rendimientos del examen baciloscópico directo y la demora en obtener los resultados de los cultivos, obligan en la TB infantil a consideraciones epidemiológicas y a recurrir a un sistema de criterios para diagnosticar la mayoría de los casos. En algunos países se han implementado un sistema de puntuación y/o calificación, como el de Stegen y Jones en 1969, O.M.S. en 1983, Edwards en 1987, Migliori en 1992[86], Fourie en 1998,

Sant'Anna en 2004 [87], Mehnaz en 2005 con diversas eficacias, según una revisión reciente[88], sobre todo cuando los pacientes están afectados de comorbilidades como cáncer, desnutrición, HIV, etc. con sintomatologías semejantes.

En definitiva los criterios diagnósticos de mejor valor predictivo, en ausencia de posibilidades de cultivo ó con resultado pendiente, serían[89]:

- Examen directo positivo de los esputos ó del líquido de aspiración gástrica y/ó por lo menos dos de los elementos siguientes:
- Antecedentes de contacto con un foco tuberculoso
- Síntomas compatibles: tos persistente más de 2 semanas, hemoptisis, pérdida de peso, fiebre prolongada y/o anemia.
- Reacción cutánea a la tuberculina
- Imágenes radiológicas compatibles con el diagnóstico: opacidades hiliomediastinales, patrón miliar o cavitario.
- Respuesta favorable al tratamiento antituberculoso empírico (disminución de los síntomas, aumento de peso de más del 10% en 2 meses)

3.2. Formas de presentación

El concepto de horario de la TB descrito por A. Wallgren hace 50 años sigue aún vigente, la evolución de la infección hacia la enfermedad, sus complicaciones y afección en diferentes órganos sigue un cronograma bastante constante . La signo-sintomatología está en relación con los órganos afectados[90].

La característica principal y más frecuente de los pacientes con TB pulmonar primaria es la hipertrofia de los ganglios hiliares y mediastínicos. En la radiografía de tórax se distingue un infiltrado inespecífico y de extensión variable y trayectos lineales desde los ganglios hiliares, correspondientes a linfangitis (Complejo bipolar). En el período de curación puede calcificarse. La multiplicación bacilar juntamente con el desarrollo de la respuesta inmunológica por hipersensibilidad retardada, contribuyen en la progresión de la lesión; a partir de este foco primario, la infección se puede diseminar por vía hematógena a cualquier sitio del organismo o por contigüidad hacia el espacio pleural.

En diferentes series de pacientes de Estados Unidos, se ha encontrado compromiso pulmonar o torácico en el 71-77 % de los casos, mientras que el compromiso extrapulmonar asociado o no a casos pulmonares es del 23 al 29 %[84-91]. En la Red para la

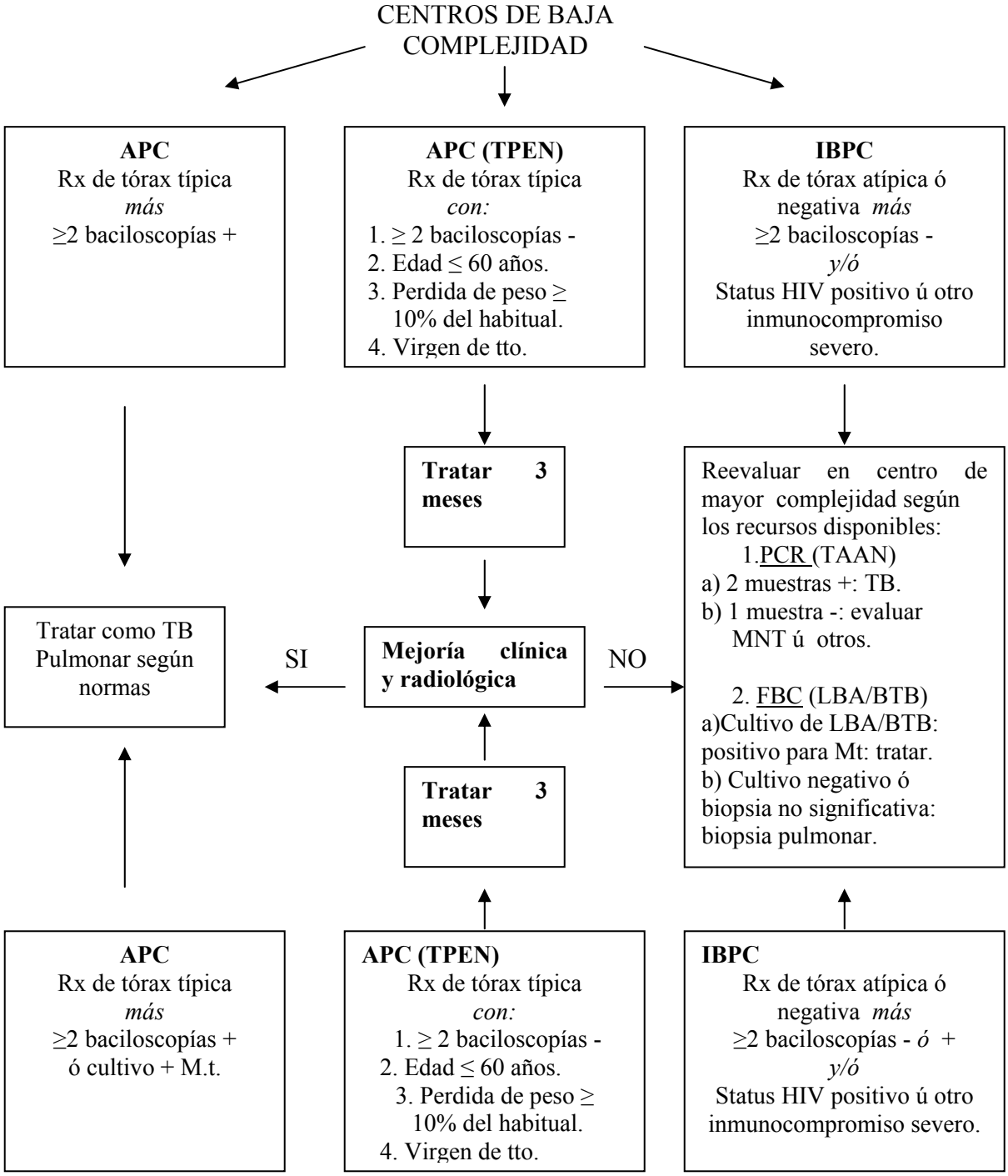
atención de la TB CABA se ha encontrado compromiso pulmonar en el 89% de 2988 pacientes menores de 16 años, tratados en los últimos 7 años[82].

Alrededor del 50% de los niños en edad escolar y 20% de los más pequeños pueden permanecer asintomáticos aún con evidencias radiológicas de adenopatías hiliares o compromiso endobronquial. Cuando los pacientes son sintomáticos se observan variaciones según las formas de presentación. En general, salvo en lesiones multiorgánicas o con enfermedades asociadas, en la TB se observa cierta disociación entre escasos signos físicos e importante magnitud lesional orgánica.

La falta de respuesta a los tratamientos habituales con antibióticos o broncodilatadores, debe despertar la sospecha del médico.

Signos extrapulmonares. El síndrome febril prolongado y el síndrome de impregnación completo o incompleto (astenia, adinamia, anorexia, pérdida de peso, sudoración y febrícula nocturna) están presentes en más del 30% de los enfermos[92]. También puede observarse detención del crecimiento pondoestatural y anemia refractaria al tratamiento. En los recién nacidos hipo o hipertermia, letargia o irritabilidad, succión débil, vómitos, diarrea, distensión abdominal, hepatomegalia, hipotonía y convulsiones son los síntomas más frecuentes de enfermedad[93]. Ante la sospecha de enfermedad materna u otra exposición reciente, el neonato debe ser estudiado con el protocolo de sepsis y comenzar el tratamiento de forma inmediata. Las formas perinatales y meníngeas son las de mayor letalidad, por lo que requieren una intervención diagnóstica y terapéutica precoz.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico para formas pulmonares de tuberculosis.



APC: alto pretest clínico para TB; IBPC: intermedio ó bajo pretest clínico; TPEN:tuberculosis pulmonar con esputo negativo; PCR:reacción en cadena de polimerasa; TAAN: técnica de amplificación de ácidos nucleicos; FBC:fibrobroncoscopía; LBA:lavado bronquioloalveolar; BTB:biopsia transbronquial.

Tabla 1. Métodos diagnósticos para tuberculosis.

Método de diagnóstico	Ventajas	Desventajas	Indicaciones
Baciloscopía	Simple Económica Accesible Rapida Detecta la mayoría de los casos infecciosos en cualquier escenario	Poco sensibile para casos incipientes o formas cerradas No diferencia *M; tuberculosis* de otras micobacterias	Primera herramienta para investigar sintomaticos Monitoreo de tratamiento de los casos pulmonaress
Cultivo	Más sensible que la baciloscopia Permite diferenciar *M; tuberculosis* de otras micobacterias y realizar prueba de sensibilidad a antibióticos	Requiere mayor equipamiento y bioseguridad	Retratamientos Expuestos a tuberculosis multirresistente Niños HIV positivos Patología extrapulmonar Monitoreo de tratamiento cuando negativiza la baciloscopia
En medios sólidos	Económico	Resultados en 20- 60 dias	Todos los casos en los que está indicado el cultivo
En medios líquidos con lectura automatizada	Resultados en 7 a 30 días	De costo elevado Mayor índice de contaminación	HIV positivos Patología extrapulmonar grave o diseminada
Radiométrico BACTEC4 60	Muy preciso. Validado	Manipulación y transporte de material radioactivo Lectura no continua que demanda tiempo de personal En proceso de reemplazo	
Fluorométrico BACTEC 960 9000	No utilizan material radioactivo Leen automática y continuamente las botellas		
Colorimétrico MBACT		Prueba de sensibilidad no validada	

Método de diagnóstico	Ventajas	Desventajas	Indicaciones
Amplificación de ácidos nucleicos (PCR)	Rápida Más sensibile que la baciloscopia Diferencia *M tuberculosis* de otras micobacterias	Costo elevado Requiere equipamiento y 3 laboratorios separados Alto riesgo de falsos resultados positivos por contaminación Aun no validado para tuberculosis extrapulmonar No sirve para monitorear tratamiento	Muestras de pacientes HIV positivos con BAAR
Cromatrografia gaseosa /espectrometria de masa	Rápida Más sensibile que la baciloscopia Diferencia *M tuberculosis* de otras micobacterias	Costo elevado disponibilidad muy limitada por el equipamiento requerido	Patología extrapulmonar
ADA	Simplicidad Bajo costo/accesibilidad Rapidez	Requiere diagnóstico diferencial con	Patología pleural sin empiema
Serología	Simplicidad Costo aceptable Rapidez Alta especificidad	Baja sensibilidad	En casos seleccionados, niños y formas extrapulmonares

Tabla 2: Guías para la obtención de muestras.

Muestra	Volumen	Recolección	Recipiente y transporte	Instrucciones Especiales
Sangre – Médula Osea.	10ml	Técnica estéril, y muestra adicional para BAAR	Colocar en frasco BACTEC, o tubos plásticos estériles con heparina.	No usar frascos de hemocultivo. Inocular 2-5ml por frasco y paciente.
Contenido Gástrico	50ml	Obtener 3 muestras en 3 días, con 3 hs de ayuno y reposo sin levantarse de la cama, aspirando el contenido por sonda nasogástrica.	Emplear recipiente de plástico estéril, sin tapa de algodón o gasa, a prueba de fugas.	Se puede instilar 20 ml de agua destilada si no se obtiene material suficiente. Si no se procesa de inmediato neutralizar con bicarbonato de sodio, y refrigerar.
Esputo	3-10ml	Obtener de 3 muestras de moco bronquial, matutinas en días y frascos separados, rotulados, con el nombre del paciente	Emplear recipiente plástico, estéril de boca ancha y tapa a rosca.	Preferentemente sin comer ni higienizar la boca previamente. Evitar fugas del material. Se puede conservar 5 días en la heladera o protegido de la luz en un lugar fresco.
Esputo Inducido	5-10ml	Obtener muestra luego de nebulizar con sol. Salina, (10-30%), y luego igual que esputo	Igual que para esputo	Por ser muestras acuosas, indicar, “esputo Inducido”, en el frasco o pedido
Lavado o cepillado bronquial	variable	Técnica estéril.	Usar tubos plásticos, estériles y con tapa	Evitar fugas del material.
Pus de drenaje	1-2ml	Con técnica estéril, aspirar con sol. salina estéril. No usar hisopos o gasas o torundas de algodón	Igual que para esputo	Procesar rápidamente
Biopsia	variable	Técnica estéril. Mantener en Sol. salina estéril, 1-2ml	Usar frascos de plástico Tapa rosca	Procesar de inmediato, o refrigerar.
LCR	1-10ml	Con técnica y material estéril	Colocar en tubo plástico con tapa.	Refrigerar y procesar rápidamente
Orina	40-50ml	Como urocultivo.	En frasco de plástico, estéril, con tapa rosca,	Tomar 2 muestras separadas por una semana. Evitar fugas

Bibliografía

1. Ministerio de Salud y Acción Social. ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Normas Técnicas 2002. Santa Fe 2002
2. Ministerio de Salud y Acción Social. ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" INER "E. Coni". La Situación de la TB, República Argentina, 2006. www.anlis.gov.ar/INER/PRO-TB-DOC-TEC-07-07.pdf
3. INER E Coni. Encuesta diagnóstico bacteriológico de TB. República Argentina 3er cuatrimestre 2003. D y R. TB. Doc. Tec.01/05
4. TB Division, IUATLD. TB bacteriology-priorities and indications in high prevalence countries: position of the technical staff of the TB Division of the International Union against TB and Lung Disease. IJTLD 2005; 9: 355-361
5. Espinal M, Kim S, Suarez P, Kam K, Khomenko A, Migliori G, Baez J, Kochi A, Dye C, Raviglione M. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant TB: treatment outcomes in 6 countries. JAMA 2000; 17;283:2537-2545
6. Base de datos, Servicio de Micobacterias INEI ANLIS "Dr. Carlos Malbrán" 2001-2004.
7. Van Deun A, Hamid Salim A, Cooreman E. Optimal TB case detection by direct sputum smear microscopy: how much better is more? Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 222-230
8. Ipuge YAI, Rieder HL, Enarson DA. The yield of acid-fast bacilli serial smears in routine microscopy laboratories in rural Tanzania. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996;90:258-61
9. INER "E Coni", INEI ANLIS Dr. Carlos G Malbrán . Red Nacional de Laboratorios de TB. Microscopía, Normas Técnicas. Santa Fe.2000
10. Comité Asesor de OPS/OMS. Manual de Normas y Procedimientos para la Bacteriología de la TB. Martínez 1993
11. International Union Against TB and Lung Disease, TB Division, Technical Guide. Sputum examination for TB by direct microscopy in low-income countries. IUATLD Fifth Edition. 2000.
12. WHO Laboratory services in TB control WHO/TB/98.258
13. Van Deun A, Hamid Salim A, Cooreman E. Scanty AFB smears: what's in a name? Int J Tuberc Lung Dis 2004; 6: 816-823
14. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M, and the WHO/IUATLD Network of Supranacional Reference Laboratories. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD. Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994–1998. Int. J. Tuberc Lung Dis

2002; 6:748–756,

15. Bemer P, Palikova E, Rush Gerdes S. Multicenter evaluation of fully automated Mycobacteria Growth Indicator Tube 960 System for Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 2002; 40: 150-154

16. Angeby KA, Klintz L, Hoffner S. Rapid and inexpensive drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* with a nitrate reductase assay. J Clin Microbiol 2002;40: 553–555,

17. Martin A, Montoro E, Lemus D, Símboli N, Morcillo N, Velasco M, Chauca J, Barrera L, Ritacco V, Portaels F, Palomino JC. Multicenter evaluation of the nitrate reductase assay for drug resistance detection of *Mycobacterium tuberculosis.* Journal of Microbiological Methods 2005;63;2:145-150.

18. Muse HR, Ambroggi M, Souto A, Angeby KAK. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* with a nitrate reductase assay applied directly on microscopy positive sputum samples. J Clin Microbiol 2005; 43:3159:3161

19. Solis L.A., Shin S S, Han L L et al Validation of a rapid method for detection of *M. tuberculosis* resistance to isoniazid and rifampin in Lima, Peru Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 760-764

20. Símboli N, Takiff H, McNerney R, López B, Martin A, Palomino JC, Barrera L, Ritacco V. In-house phage amplification assay is a sound alternative for detecting rifampin-resistant tuberculosis in low-resource settings. Antimicrob. Agents Chemother 2005; 49:425–42

21. Palomino JC, Martin A, Camacho M, Guerra H, Swings J, Portaels F. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob. Agents Chemother 2002; 46: 2720-2722.

22. Martin A., Morcillo N., Lemus D., Montoro E., Telles M.A., Simboli N., Porras T., León C., Barrera L., Ritacco V., Portaels F., Palomino J.C. Multicenter evaluation of colorimetric microassays using tetrazolium and resazurin for rapid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line drugs. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 901-906

23. Ridderhof J, Williams LO., Legois S, Shult PA, Metchock B, Cubista LN, Handsfield JH, Fehd RJ, Robinson P. Assessment of laboratory performance of nucleic acid amplification tests for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol. 2003; 41: 5258

24. Noordhoek GT, van Embden JDA, Kolk HAJ. Reliability of nucleic acid amplification for detection of *Mycobacterium tuberculosis* an international quality control study among 30 laboratories. J Clin Microbiol 1996; 34: 2522

25. Suffys P, Palomino JC, Cardoso Leao S, Espitia C, Cataldi A, Alito A, Velasco M, Robledo

J, Fernandez J, da Silva Rosa P, Romano MI. Evaluation of the polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4: 179

26. Aldous WK,Pounder JI, Cloud JL, Woods GL. *et al*. Comparison of six methods of extracting *Mycobacterium tuberculosis* DNA from processed sputum for testing by quantitative real-time PCR. J Clin. Microbiol. 2005 ; 43: 2471

27. Fobes B A., Pounder JI, Cloud JL, Woods GL. Substances interfering with direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens by PCR: Effects of bovine serum albumin J Clin. Microbiol 1999, 34: 2125

28. Sarmiento O, Weigle KA, Alexander J, Weber DJ, Miller WC. Assessment by Meta-Analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. J Clin. Microbiol 2003; 41: 3233

29. Jonnson B, Ridell M. The Cobas Amplicor MTUBERCULOSIS test for detection of *Mycobacterium tuberculosis complex* from respiratory and non-respiratory clinical specimens Scand J Infect Dis. 2003; 35:372

30. Yuen KY, Chan KS, Chan CM, Ho PL, Ng MH. Monitoring the therapy of pulmonary tuberculosis by nested polymerase chain reaction assay. J Infect. 1997, 34:29-3

31. CDC. Update: Nucleic acid amplification test for tuberculosis MMWR 2000; 49:593

32. López B, Ritacco V, Vanderborght B, Simboli N, Avendaño D, de Olivereira M.M., Barrera L.,van Soolingen D. Comparison of a home-made and a commercial molecular method for the detection of rifampicin-resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Argentina. Int J Tuberc Lung Dis 1999, 3: S128.

33. Brooks BR, Deneshvar MI, Fast DM, Good RC. Selective procedures for detecting fentomole quantities of tuberculostearic acid in serum and cerebrospinal fluid by frequency pulsed electron capture gas-liquid chromatography. J Clin Microbiol 1987; 25:1201-1206.

34. Minnikin D E, Hutchinson I A, Caldicott A B, Goodfellow. Thin-layer chromatography of methanolysates of mycolic acid containing bacteria. J. Chromatogr 1980; 188:221-233.

35. Guthertz L, Lym S, Jang I and Duffey P. Curvilinear-gradient high-performance liquid chromatography for identification of mycobacteria. J Clin Microbiol 1993; 31:1876-1881.

36. Floyd MM, Silcox VA, Jones WD, Butler WR and Kilburn JO. Separation *of Mycobacterium bovis* [BCG] from *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis* by using high-performance liquid chromatography of mycolic acids. J Clin Microbiol 1992; 30:1327-1330.

37. Luquin M, Ausina V, López Calahorra F et al. Evaluation of practical chromatographic procedures for identification of clinical isolates of mycobacteria. J Clin Microbiol 1991;

29:120-130.

38. Smid I, Salfinger M. Mycobacterial identification by computer aided gas-liquid chromatography. Diagn Microbiol Infect Dis 1994; 19:81-88.

39. Zerbini E, Cardoso M, Sequeira M, Taher H, Santi M, Larpín D, Latini O y Tonarelli G. Utilidad de la cromatografía gaseosa para la identificación de micobacterias. MEDICINA (Buenos Aires) 1999; 59:453-458.

40. Larsson L. Determination of microbial chemical markers by gas chromatography-mass spectrometry – potential for diagnosis and studies on metabolism *in situ*. APMIS 1994; 102:161-169.

41. Chin NK, Kumarasinghe G, Lim TK. Efficacy of the conventional diagnosis approach to pulmonary tuberculosis. Singapore Med J 1998; 39:241-246.

42. Mello, FCQ, Soares, S L M, Rezende VMC, Conde, MB, Kritski, AL. Empirically Treated Tuberculosis: Clinical Profile and Results of Treatment, in AIDS Reference Center - ARC, Rio de Janeiro City [abstract]. Tuber Lung Dis 1996, 77: A95.

43. Gordin FM, Slutkin G, Schecter G, Goodman PC, Hopewell PC: Presumptive diagnosis in treatment of pulmonary tuberculosis based on radiographic findings. Am Rev Respir Dis 1989, 139: 1090-1093.

44. Catanzaro A, Perry M, Clarridge J, Dunbar S, Goodnight-White S, Lobue P et al. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis. Results of a multicenter prospective trial. JAMA, Feb.2 2000; 283(5):639-646.

45. Lim TK, Gough A, Nyat-Kooi Chin, Kumarasinghe G. Relationship between estimated pretest probability and accuracy of automated *Mycobacterium tuberculosis* assay in smear-negative pulmonary tuberculosis. Chest 2000; 118, 3:641-647.

46. Cohen R, Muzaffar S, Capellan J, Azar H, Chinikamwala M: The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis. Chest 1996, 109: 420-423.

47. Mello FC, Valle Bastos LG, Machado Soares SL, Rezende VM, Conde MB, Chaisson RE. Predicting smear negative pulmonary Tuberculosis with classification trees and logistic regression: a cross-sectional study. Jornal Brasileiro de Pneumologia 2004; 30 (1):15-16.

48. Kanaya AM, Gliden DV, Chambers HF. Identifying pulmonary Tuberculosis in patients with negative sputum smear results. Chest 2001, 120: 349-355.

49. Tattevin P, Casalino E, Fleury L, Egmann G, Ruel M, Bouvet E: The validity of medical history, classic symptoms and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis - Derivation of a pulmonary Tuberculosis prediction model. Chest 1999, 115: 1248-1253.

50. Wisnivesky J P C, Henschke J, Balentine C, Deloire WAT, McGinn G. Prospective Validation of a Prediction Model for Isolating Inpatients with Suspected Pulmonary Tuberculosis. Arch Intern Med 2005; 165(4): 453 – 457.

51. Raviglione MC, Narain JP, Kochi A: HIV associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis and treatment**.** Bull World Health Organ 1992, 70: 515-526.

52. Long R. Smear negative pulmonary tuberculosis in industrialized countries. Chest 2001;120:330-334

53. Willcox PA; Potgieter PD; Bateman ED; Benatar SD. Rapid diagnosis of sputum negative miliary Tuberculosis using flexible fibreoptic bronchoscope. Thorax 1986; 41:681-684.

54. Willcox PA, Benatar SR, Porgierter PD. Use of flexible fiberoptic bronchoscope in the diagnosis of sputum-negative tuberculosis. Thorax 1982; 37: 598-601

55. Bilaceroglu S; Gulel O; Eris N; Cagirici U; Mehta AC. Transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis. Chest 2004; 126:259-267.

56. Chung HS; Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. Chest 2000; 117(2):385-392.

57. Baran R; Tor M; Tahaoglu K; Ozvaran K; Kir A; Kizkin O; Turker H. Intrathoracic tuberculosis lymphadenopathy: clinical and bronchoscopic features in 17 adults without parenchymal lesions. Thorax 1996; 51:87-89.

58. Dickson S J, Brent A, Davidson R N, Wall R. Comparison of bronchoscopy and gastric washings in the investigation of smear-negative pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis 2003; 37: 1649-53.

59. Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG and Frame PT. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infections. Chest 1991; 99: 92-97.

60. Miceli I, Sequeira M y Kantor I. La tuberculosis infantil y su diagnóstico en la Argentina. Medicina 2002; 62:585-592.

61. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA y col. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. JAMA 2001; 286:1740-7.

62. Katial RK, Hershey J, Purohit-Seth T, Belisie JT y col. Cell-mediated immune response to tuberculosis antigens: comparison of skin testing and measurement of in vitro gamma interferon production in whole-blood culture. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8:339-45.

63. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. Quantiferon®-Tuberculosis - P010033 [Letter]. Rockville, MD: Food and Drug Administration, 2002. Available at http://www.fda.gov/cdrh/pdf/P010033b.pdf.

64. Mazurek GH, Villarino M. Guidelines for using QuantiFERON –Tuberculosis test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52/RR-2:15-8.

65. Centers for Disease Control Recomendaciones sobre usos y limitaciones del Quantiferon. Morb Mortal Wkly Rep dec 18 2002.

66. Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: the 100-year upgrade. Am J Respir Crit Care Med 2001; 63: 807-8

67. Brock I, Punk ME, Kok-Jensen A, Andersen P. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis base on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5:462-7.

68. Whalen C. Diagnosis of latent tuberculosis infection. JAMA 2005; 293:2785-2787.

69. Pernille R, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Lundgren JD, Nielsen LN, Kok- Jensen A,Andersen, Weldingh K Prospective evaluation of a whole blood test using *Mycobacterium tuberculosis* specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis Clin Diagn Lab Immunol 2005; 12: 491-496.

70. Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Fukuda M, Miyashita N. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. Eur Respir J 2007; 30: 945-950.

71. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson KA y col. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. Lancet 2001; 357:2017- 21.

72. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson KA y col. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 824- 8.

73. Madariaga M, Jalali Z, Swindells S. Clinical Utility of Interferon Gamma Assay in the Diagnosis of Tuberculosis. J Am Board Fam Med 2007; 20:540-547.

74. Zerbini E, Imaz MS, R. Franco R, Togneri A, Kusznierz G, Etchart A, Barrera L, y Sequeira MD Utilidad de la determinación de la actividad de Adenosindeaminasa en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar. IX Congreso Argentino de Microbiología, 2001

75. Carbone M, Nahabedian S, Maldonado M y Togneri AM. Utilidad de la Biopsia pleural como método de estudio XVII Congreso de Tisiología y Neumonología. Villa Gesell. Marzo de 2005.

76. Corazza M; Galvez S; Martinez Ringuelet C. y col. Adenosina deaminasa en el diagnóstico

de tuberculosis. Acta Bioquímica Clínica 2001; 35: 273- 276.

77. Gennaro ML. Immunologic diagnosis of tuberculosis. Clin Infect Dis 2000; 30:243s-246s.

78. Bothamley GH. Serological diagnosis of tuberculosis. Eur Resp J 1995; 8:676s-688s.

79. Chan ED, Heifets L, Iseman MD. Immunologic diagnosis of tuberculosis: a review. Tuber Lung Dis 2000; 80:131-140.

80. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood Pulmonary Tuberculosis. Old wisdom and new challenges. Am J Resp Crit Care Med 2006; 173:1078-1090.

81. Cerqueiro C, Fallo A, Ceccoli C, Manonelles G, viña A, de mena A, Torres Cerino V, Devoto S, Lopez E, Rivas N. Internación por tuberculosis. Experiencia en un Hospital Pediatrico. VII Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectologia Mar del Plata. Abril 2007 (17609).

82. Wainstein C, Pelaya E, Brian C, Cerqueiro C, González N, Pisera Z, Loreto E, Pontino M, Sancineto A. Epidemiología de la tuberculosis en pacientes pediátricos. 35 Congreso de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Tucumán, 2007.

83. Sequeira MD, Imaz MS, Barrera L, Poggio GH, Latini OA. Diagnóstico de tuberculosis infantil en provincias de la Argentina. Medicina (Buenos Aires) 2000; 60:170-178.

84. Starke JR. Tuberculosis in children. Semin Respir Crit Care 2004; 25:353-64.

85. Kabra SK, Lodha R, Seth V. Some current concepts on childhood tuberculosis. Indian J Med Res 2004; 120:387-397.

86. Migliori GB, Borghesi A, Rossanigo P. Proposal o fan improved store method for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children in developing countries. Tuber Lung Dis 1992; 73:145-149.

87. Sant´Anna CC, Santos MAR, Franco R. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by score system in children and adolescents: a trial in reference center in Bahia, Brazil. Braz J Infect Dis 2004; 8:305-310

88. Edwards D, J, Kitetele F, Van Rie A. Agreement between clinical scoring systems used for the diagnosis of pediatric tuberculosis in HIV era. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11:263-269.

89. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371, WHO/FCH/CAH/2006.7.

90. Marais BJ, Gie RP, Schaaf, HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ, Enarson DA, Donald PR, Beyers N. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8:392-402.

91. Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. Clin Chest Med 2005; 26:295-312.

92. Marais BJ, Gie TP, Hesseling AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, Beyers N. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics 2006; 118:350-359.

93. Smith KC. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection. Curr Opin Infect Dis 2002; 15:269-274.

CAPITULO 4. TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS EN ADULTOS Y NIÑOS

Coordinadores

Abbate Eduardo, Palmero Domingo.

Participantes

Abbate Eduardo, Castagnino Jorge, Cerqueiro Cristina, Cufré Mónica, Doval Alejandra, Estevan Rosa, Kuriger Adriana, Limongi Leticia, Moraña Eduardo, Musella Rosa, Palmero Domingo, Pelaya Elba, Pibida Carlos, Putruele Ana María, Tanco Susana, Vescovo Marisa

La TB persiste como una enfermedad prevalente a nivel global. La OMS informó para 2004 un total de 8.918.000 casos, concentrados el 79,6% de ellos en 22 países denominados de alta carga de TBC[1]. Argentina es un país de mediana incidencia de la enfermedad, con 12.079 casos notificados en 2004[2]. La emergencia y diseminación de formas resistentes del *Mycobacterium tuberculosis* (TBC multirresistente) ha despertado el interés por la investigación de nuevos fármacos. Existen diversas guías para el tratamiento de la TBC tanto sensible como fármaco resistente a nivel internacional[3-5] como del Programa de Control Nacional[6].

Se tomaron como base bibliográfica de la discusión las Normas de tratamiento del Programa Nacional de Tuberculosis[6], guías de tratamiento internacionales (OMS y CDC)[3-5] y fue buscada sistemáticamente bibliografía relevante sobre el tema a través de Medline.

1 Fármacos antituberculosos. Esquemas de tratamiento[1-3-10]

Los fármacos para el tratamiento de la TB, se dividen en dos grupos:

1) Fármacos de primera línea, que integran el esquema estándar de tratamiento: isoniacida

(H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomicina (S) (ver tabla 1) y 2) Fármacos de segunda línea o subsidiarios, utilizables ante reacciones adversas graves a los fármacos de primera línea y ante casos de resistencias: kanamicina (Ka), amikacina (Ak), capreomicina (Cp), rifabutina (Rb), rifapentina (Rp), ácido para aminosalicílico (PAS), etionamida (Et)- protionamida (Pt), cicloserina (Cs)- terizidona (Tz), ciprofloxacina (Cipro), ofloxacina (Of), levofloxacina (Levo), moxifloxacina (Moxi) (ver tabla 2).

1.1. Tratamiento original de Tuberculosis

Es el tratamiento que se aplicará a los casos de TB que no han recibido previamente fármacos antituberculosos o que los hayan recibido por un período inferior a un mes[6].
El tratamiento de la TBC se fundamenta en:
1. Lograr una rápida conversión bacteriológica del esputo para cortar la cadena de transmisión, por destrucción de los bacilos de multiplicación activa en las cavernas.
2. Evitar la selección de mutantes resistentes asociando fármacos bactericidas.
3. Esterilizar todas las lesiones para evitar recaídas. La persistencia de bacilos de multiplicación lenta debe evitarse con la prolongación del tratamiento en el tiempo.
Para lograr estos objetivos el tratamiento debe ser: *precoz, intensivo, combinado, prolongado y supervisado.*

1.1.1.*Esquemas para un tratamiento original*[3,5,6,13,15-22]

El esquema original de tratamiento en adultos y niños está constituido por la asociación de los tres fármacos más eficaces: H, R y Z[14]. Se aconseja asociar un cuarto fármaco como el E ya que la resistencia inicial a H y S es elevada en muchos países y se podría estar realizando una monoterapia encubierta. Si bien la S es bactericida, se prefiere asociar como cuarta droga el E (excepto en meningitis TB donde se utiliza S) de baja resistencia inicial y administración oral. Los regímenes farmacológicos son bien tolerados, de baja toxicidad y se administran en 2 fases:
a) Fase intensiva o esterilizante : dos meses de H R Z E en forma diaria que incluye 60 tomas y
b) Fase de consolidación :cuatro meses de H R en forma diaria que corresponde a 120 tomas, ó en forma intermitente (3 veces por semana) solamente si es supervisado (ver luego), que corresponde a 48 tomas.

Se recomienda una fase de consolidación más prolongada, de 6 a 10 meses con H R diaria para los pacientes con formas graves de TB pulmonar, extrapulmonar y diseminada. El crecimiento lento del bacilo (14-24 hs.) facilita la administración de los fármacos a una toma diaria, ya que la inhibición del crecimiento dura varios días y permite realizar un esquema intermitente trisemanal en la fase de consolidación, con las ventajas de la supervisión del tratamiento y mayor economía[3,5].

En las formas pleural y en pulmonares mínimas sin confirmación bacteriológica puede utilizarse un esquema de 6 meses (2HRZE/4HR), en las formas ganglionares 9 meses y cuando la localización es meníngea, ósea o renal, el tratamiento debe prolongarse por 12 meses. No es muy extensa la experiencia en tratamiento intermitente en los niños, pero cuando se decida implementarlo debe realizarse solo bajo la estrategia de Tratamiento Directamente Observado (TDO) y no se recomienda aplicarlo en pacientes con resistencias bacterianas.

Los esquemas originales logran la curación de casi el 100 % de los en fermos, con 1 a 2 % de recaídas.

1.1.2. *Esquemas alternativos* [13]

En caso de no poder utilizar algún fármaco de primera línea, se aconsejan los siguientes esquemas alternativos (el número que precede al esquema indica su duración en meses):

Sin H: 2 REZS / 7 RE (9-12 meses según extensión lesional).

Sin R: 2 HEZS / 10 HE.

Sin Z: 2 HRES / 7 HR.

Sin E: 2 HRZS / 4 HR.

Fármacos en dosis fijas

Existen diferentes presentaciones farmacológicas que asocian 2 (H 150 mg + R 300 mg) y 3 (H 75mg + R 150mg + Z 400mg) fármacos en dosis fijas. Son utilizadas con excelentes resultados [23]. Recientemente se ha fabricado la asociación de los 4 fármacos utilizados en la primera fase de tratamiento (H 75mg + R 150mg + Z 400 mg + E 275 mg)[24], no

disponible aún en la Argentina. Estas asociaciones son muy útiles ya que facilitan la toma de la medicación cuando el tratamiento no se supervisa, evitando el abandono parcial de los fármacos y la generación de resistencias.

1.1.3. *Uso de corticoides en TB*

Indicaciones

Sólo están indicados en la pericarditis y en la meningitis. Se recomienda una dosis de prednisona 0,5 mg/kg/d por 30 días. En la meningitis TB se ha demostrado que el uso inicial de corticoides disminuye la mortalidad, no así las secuelas de la enfermedad[25,26].
En Pediatría[27-29], se añade la indicación de corticoides en pacientes con importantes masas ganglionares que compriman la vía aérea, distress respiratorio, enfisema ó enfermedad parenquimatosa severa que no se resuelve, y también en el granuloma endobronquial que ocasione distress o patología enfisematosa por acción valvular. En las formas miliares es controvertido, pero se indica en aquellas formas con mala evolución y gran compromiso respiratorio con bloqueo alvéolo- capilar. Se utiliza prednisona 1-2 mg/kg /día durante 6-8 semanas y luego se quita con reducción gradual.

1. 2. Esquemas de retratamiento

Se define retratamiento como la administración de un esquema de fármacos antituberculosos al paciente que ha recibido previamente medicación específica por más de un mes[6]. Las principales causas de retratamiento son[3,5,13]:

1.2.1. *Abandono del tratamiento*: incurre en esta situación el paciente que luego de haber tomado más de un mes de medicación, deja su tratamiento por dos meses o más.

1.2.2. *Recaída*: es la aparición de un cultivo de esputo positivo en un paciente que ha concluido un régimen satisfactorio (completo, adecuado y supervisado) de tratamiento.

1.2.3. *Fracaso terapéutico*: es la aparición de un cultivo positivo a partir del cuarto mes de tratamiento bajo TDO. El cultivo del tercer mes positivo ó la baciloscopía del cuarto mes positiva son circunstancias que hacen sospechar el fracaso. El fracaso terapéutico conlleva mayor posibilidad de resistencias bacterianas. El Programa Nacional de TB denomina fracaso operativo cuando esta misma circunstancia ocurre en un paciente sin supervisión terapéutica completa[6].

Actitud médica a seguir ante un caso de retratamiento.

1-Realizar una detallada historia de los fármacos tomados previamente por el paciente.

2-Solicitar pruebas de susceptibilidad (antibiograma).

1.2.4. *Resistencias bacterianas*

El abandono, la recaída y el fracaso terapéutico son *indicaciones absolutas de efectuar pruebas de susceptibilidad a los fármacos principales*, a fin de detectar la aparición de resistencias, que son más probables en los casos de fracaso terapéutico[13].

La forma de resistencia de mayor gravedad se denomina *TB Multiresistente* (TBMR) que es la provocada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a H+R como mínimo, lo que compromete severamente los resultados del tratamiento. La extensión de la resistencia a drogas de segunda línea como fluoroquinolonas e inyectables (kanamicina, amikacina ó capreomicina) se denomina *TB extensamente resistente* ó TBXDR, la que se ha asociado a una alta mortalidad en pacientes con SIDA[30].

Se denomina *monoresistentes* a las cepas del bacilo resistentes a una droga, a tratarse según el punto 1.1.2. Finalmente, son cepas *poliresistentes* aquellas que no responderán a dos o más fármacos, no incluyendo resistencia asociada a R + H.

Actitud médica a seguir ante un posible caso de TBMR ó poliresistencia (sin antibiograma)

Pueden adoptarse dos actitudes:

Opción 1: Prescripción del mismo esquema terapéutico hasta conocer el antibiograma.

Opción 2: Administrar tres ó cuatro fármacos adicionales que el paciente no haya recibido previamente, incluyendo un aminoglucósido, todo obligatoriamente bajo la modalidad de TDO . Esta opción es la recomendable cuando las formas clínicas son avanzadas y/ó la gravedad del paciente lo justifique. Para casos pediátricos, este Consenso sugiere la misma conducta que en adultos.

Actitud médica a seguir con el resultado del antibiograma que refleje MR ó poliresistencia,

El esquema debe incluir un aminoglucósido y dos ó tres drogas a las que se haya demostrado sensibilidad. Se constituye con una fase inicial de una duración de 2 a 6 meses que incluya el inyectable (cuando la fase inicial supere los 2 meses, debe aplicarse el aminoglucósido en forma intermitente, bi ó trisemanal para disminuir su toxicidad) y una fase de continuación con los fármacos orales. La duración del tratamiento debe ser como mínimo de 18 meses a partir de obtener el primer cultivo negativo, con no menos de seis cultivos negativos en ese período. La tasa de recaídas esperable con regímenes que incluyan

fármacos subsidiarios es superior al 10%[4,9]. Debe evitarse el denominado por Crofton "sindrome de adición", consistente en el agregado de un fármaco por vez a un esquema con fracaso terapéutico[31]. Si bien existe la posibilidad en centros con escasos recursos de bacteriología, de utilizar esquemas fijos de retratamiento teniendo en cuenta encuestas nacionales de resistencia, este Consenso recomienda el empleo de regímenes a medida según las pruebas de susceptibilidad y los antecedentes de tratamientos previos[32,33].

Previo a iniciar el tratamiento de una TBMR y en caso de no contar con experiencia suficiente se aconseja requerir asesoramiento a un centro especializado.

1. 3. Tratamiento de la TB en situaciones especiales.

1. 3.1. *HIV-SIDA*[34,35]

El tratamiento de la TB es prioritario en estos pacientes respecto de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la que podrá prescribirse a partir del primero ó segundo mes de tratamiento específico.

Recomendaciones

1. *Siempre* debe incluir R, dado que existe un aumento de la mortalidad en regímenes sin esta droga.
2. *No* deben emplearse regímenes intermitentes en pacientes con niveles de CD4 inferiores a 200/µL (ó si se desconocen).
3. La *duración* de tratamiento se extiende a 9 meses a expensas de la segunda fase.
4. El uso de TARGA en pacientes con TB/SIDA se ve limitado por la superposición de efectos tóxicos y las interacciones farmacológicas, a saber:
5. La R es un potente inductor del sistema citocromo P-450 hepático CYP3A por lo que interactúa con los inhibidores de la proteasa (IP: saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir y atazanavir) y los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN: nevirapina y delarvidine) provocando niveles subterapéuticos. Por ejemplo, R reduce los niveles plasmáticos de efavirenz en un 13% a 37%, por lo que se sugiere incrementar la dosis de este a 800 mg/diarios.
6. *Preferir* efavirenz a nevirapina, siempre asociado a dos ITRN en el TARGA concomitante a la administración de R, para evitar la suma de hepatotoxicidad entre esta última y los fármacos antituberculosos. Algunos efectos adversos, como la polineuropatía periférica asociada con la H, pueden verse *potenciados* por el uso de

TARGA incluyendo inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosídicos (ITRN) como estavudina (d4T), didanosina (ddI) o zalcitabina (ddC).

7. *No utilizar IP* si el paciente recibe R, la alternativa es emplear regímenes de 3 ITRN cuando se usa concomitantemente R, asumiendo que la eficacia antirretroviral del tratamiento será menor.
8. *Actitud médica ante el SIRI:* el denominado Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) suele observarse hasta el 30% de los pacientes que inician TARGA, entre el 1º al 3ª mes del tratamiento. Se presenta con una adenitis mediastinal, periaórtica, mesentérica o periférica, en especial de localización supraclavicular acompañada de fiebre y leucocitosis. También se ha descrito esta respuesta bajo la forma de una pleuresía con derrame y granulomas tuberculoides en la biopsia pleural. El tratamiento del SIRI se basa en el mantenimiento de la terapia específica y de TARGA, más el agregado de antiinflamatorios no esteroideos. Si las manifestaciones persisten puede agregarse prednisona a la dosis de 20 a 40 mg/día durante 4 a 8 semanas. Eventualmente puede requerirse el drenaje quirúrgico de las lesiones focales.

1.3.2. *Insuficiencia renal*

La R e H son metabolizadas a nivel hepático, por lo que sus dosis no se modifican en insuficiencia renal ni en pacientes en diálisis. La Z se metaboliza al mismo nivel, pero sus metabolitos se eliminan por orina, por lo que requiere ajustes de dosis. El E es metabolizado en un 80% a nivel renal y requiere ajuste. Solamente Z es removida significativamente por la hemodiálisis, aunque es preferible la administración de H, R, E, y S post-hemodiálisis. Las dosis y recomendaciones para pacientes con patología renal previa se resumen en tabla 3.

1.3.3. *Insuficiencia hepática*[5]

En caso de hepatopatía severa o evolutiva es aconsejable un régimen que no incluya fármacos potencialmente hepatotóxicos. Indicar E, S, una quinolona y cicloserina, por un período mínimo de 18 meses, con S en una fase inicial de 2-3 meses (aplicada de lunes a viernes).

1.3.4. *Embarazo y lactancia*[3,6]

En el embarazo se recomienda el esquema estándar de tratamiento. Todos los fármacos

de primera línea pueden ser indicados excepto la S que puede provocar sordera congénita. Se recomienda indicar piridoxina 25mg/día en las embarazadas que reciben H. Si bien los fármacos antituberculosos pueden estar presentes en pequeñas concentraciones en la leche materna, estos niveles son bien tolerados por los lactantes.

1.3.5. *Silicosis*[5]

Dada la insuficiencia inmunológica de los macrófagos provocada por el sílice en estos enfermos se recomienda extender la duración del tratamiento a 9 meses a expensas de la segunda fase.

2. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA)

Las toxicidades individuales de los fármacos antituberculosos se reseñan en las tablas 1 y 2. El tratamiento de la TB es una poliquimioterapia y la identificación del fármaco incriminado en una RAFA suele ser dificultosa. Se describen a continuación las conductas frente a las toxicidades más comunes en el tratamiento combinado.

2.1. *Hepatotoxicidad*[5,6,13].

Todos los pacientes deben tener un hepatograma antes de iniciar el tratamiento y se les debe informar sobre posibles RAFA, si es posible por escrito, con la advertencia de suspender el tratamiento y consultar de inmediato al médico si aparecen náuseas y vómitos persistentes, dolor abdominal y/o ictericia. En pacientes con antecedentes de enfermedades hepáticas, hepatograma anormal antes del tratamiento, alcoholismo, embarazo ó HIV/SIDA, es necesario el monitoreo regular de la función hepática, semanalmente el primer mes y quincenalmente el segundo.

Hasta un 20% de los pacientes tratados con los cuatro fármacos principales tienen elevaciones leves, asintomáticas y transitorias de las transaminasas. En estos casos, el tratamiento no debe ser interrumpido porque se resuelve espontáneamente. Cuando las transaminasas aumentan más de cinco veces el límite superior normal sin síntomas, ó más de tres veces con síntomas, ó hay aumento de la bilirrubina, los fármacos deben suspenderse y el paciente debe ser evaluado con exhaustivo interrogatorio sobre enfermedades hepáticas y/ó biliares preexistentes, alcoholismo, ingesta de medicamentos; debe solicitarse serología para hepatitis virales y ecografía hepática y de vías biliares. Hasta que el paciente mejore es conveniente administrar por lo menos tres fármacos no

hepatotóxicos (E, quinolona y aminoglucósido). Cuando el hepatograma se normaliza, se administran nuevamente los fármacos en forma secuencial comenzando con R. Si no hay aumento de transaminasas, luego de una semana se continúa con H y luego de una semana se agrega Z (la de mayor frecuencia de hepatotoxicidad). Si aparecen síntomas o aumentan las transaminasas, se debe suspender la última droga administrada. Si la tolerancia es buena, se continúa con el esquema estándar y se suspenden los fármacos alternativos.

2.2. *Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad*[5,6,13,36]

La conducta ante un *rash* o erupción cutánea depende de la gravedad de la misma. Si es leve se puede administrar un antihistamínico y continuar con el tratamiento. Si hay petequias, solicitar recuento de plaquetas y si éstas están bajas, probablemente se deba a trombocitopenia por R. En este caso se debe suspender definitivamente el fármaco controlar las plaquetas hasta su normalización.

Si el *rash* es generalizado y está acompañado de fiebre y/o compromiso de mucosas, todas las fármacos deben ser suspendidas inmediatamente y en algunos casos es necesario administrar corticoides sistémicos. Es importante destacar que cuando un paciente presenta hipersensibilidad a una droga, frecuentemente se vuelve hipersensible a todos los fármacos dados. Si desaparece la reacción cutánea, los fármacos se administran cada uno por separado y en dosis de prueba progresivas, comenzando por R, luego H, E y Z con intervalos de dos o tres días. Si el *rash* reaparece, se suspende la última droga agregada. Las dosis de prueba de cada medicamento se administran según el esquema aconsejado en la tabla 4. Si no aparece ninguna reacción a las dosis de prueba, se puede continuar hasta las dosis plenas. Si la reacción inicial fue grave, la dosis de prueba debe ser más baja que la del día 1 (aproximadamente 1/10 de la dosis indicada para el día 1).

2.3. *Intolerancia digestiva*

Cuando aparece intolerancia digestiva, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hiporexia, hay que solicitar un hepatograma. Si las transaminasas están por debajo de tres veces el límite superior normal, los síntomas no se deben a toxicidad hepática y puede continuarse el tratamiento administrando los fármacos con las comidas ó asociando tratamiento sintomático.

2.4. *Polineuropatía*

Es producida fundamentalmente por H en pacientes predispuestos (diabetes, alcoholismo,

desnutrición, embarazo, HIV). Se aconseja adicionar al tratamiento piridoxina 25 mg/d como dosis preventiva y 100 mg/d como dosis terapéutica.

2..5. *Reacciones adversas en pacientes HIV positivos*

La frecuencia de RAFA graves que obligan a suspender el tratamiento en pacientes TBC/HIV es variable. En un estudio retrospectivo, 21% tuvieron RAFA y la R fue la responsable más frecuente[37].

2.6. *Monitoreo del tratamiento en adultos*[4-6]

Se sugiere examen clínico, laboratorio de rutina, examen oftalmológico (E) y audiometría (si se incluyeron aminoglucósidos en el esquema) inicial, al primero y segundo mes de tratamiento y luego bimestral. El examen bacteriológico de esputo se efectuará mensualmente hasta la conversión (directo en TB sensible y con exigencia del cultivo en la TBMR) y luego bimestralmente (mínimo 5 por año en TBMR).

La radiografía de tórax puede seguir una periodicidad bimestral. El paciente debe ser informado acerca de las señales de alarma acerca de RAFA y la pronta consulta al médico en esos casos.

2.7. *Monitoreo del tratamiento en Pediatría*[38-41]

El control clínico periódico es importante para monitorear toxicidad, adhesión y eficacia del tratamiento. Deberá ser quincenal en la primera fase y mensual en la segunda. Los exámenes de laboratorio rutinarios no son necesarios al menos que los pacientes presenten mala evolución clínica, signos de toxicidad medicamentosa, enfermedad hepática subyacente ó si toma otros medicamentos con riesgo de interacciones o toxicidades similares a los fármacos antituberculosos. En casos de TB grave, especialmente meningitis y enfermedad diseminada, ú otras formas extensas y graves debe realizarse monitoreo hepático en los primeros meses del tratamiento.

La incidencia de elevación asintomática de enzimas hepáticas en el suero es usualmente menor al 2% y la hepatitis clínica menor al 1% .

La incidencia de eventos adversos relevantes, gastrointestinales, ó rash leve ocurren en un porcentaje menor al 2%. Menos que el 1% de los niños que recibe H pueden presentar algún eventos adverso leve transitorio, pero como se han registrados casos de severa hepatotoxicidad, deben averiguarse factores de riesgo previos.

3. Tratamiento Directamente Observado (TDO/TAES)[5,6]

La estrategia TDO ó TAES (Tratamiento Abreviado Estrictamente Supervisado), promovida oficialmente por la OMS desde 1995 consta de cinco componentes principales:
A) El compromiso gubernamental con las actividades de lucha antituberculosa.
B) La detección de casos de TB mediante baciloscopía de esputo en pacientes sintomáticos respiratorios que acuden espontáneamente a los servicios sanitarios.
C) Una pauta terapéutica normalizada de seis a ocho meses de duración para todos los casos de baciloscopía positiva como mínimo, con tratamiento bajo observación directa al menos durante los dos primeros meses.
D) El suministro regular e ininterrrumpido de todos los antituberculosos fundamentales y
E) Un sistema normatizado de registro y notificación que permita evaluar los resultados del tratamiento en cada paciente y a escala del programa de lucha antituberculosa en general.
Las ventajas de la aplicación de la estrategia TDO/TAES son obvias: 60% de los pacientes bajo regímenes autoadministrados finalizan su tratamiento mientras que no menos del 80% lo hace con la supervisión terapéutica. Existen incentivos para el TDO/TAES, como merienda, bonos de alimentos, ropas, viáticos para el pasaje, etc. que logran incrementar su rendimiento al 90 % de los casos[5]

4. Nuevos fármacos contra la TB

La reemergencia de la tuberculosis y la proliferación de cepas multirresistentes han renovado el interés en el desarrollo de nuevos agentes antimicobacterianos[42]. Se describen a continuación : 1) derivados rifamicínicos, 2) fluoroquinolonas, 3) derivados del nitroimidazol, 4) diarilquinolinas, 5) análogos del E, 6) tiolactomicinas, 7) oxazolidinonas, 8) fármacos no antibióticos (fenotiazinas e inmunomoduladores).

4.1. *Derivados rifamicínicos*

La R constituye la piedra angular del tratamiento antituberculoso debido a sus propiedades "esterilizantes". Sus derivados incluyen la rifabutina (Rb), rifapentina (Rp) y rifalazil [43]. En estudios clínicos la Rb no ha demostrado ventajas en relación a la R. Su uso está recomendado para los pacientes portadores de HIV/TB que no pueden recibir R a causa de la interacción con el tratamiento antiretroviral.
La Rp aprobada para el tratamiento de la TBC en 1998 parecería tener ventajas terapéuticas en relación a la R, sin embargo, el alto porcentaje de unión a proteínas (95% versus 80% de la R) afectaría su actividad[43]. Su larga vida media permite la administración unisemanal. Se

hallan en fase III estudios sobre su empleo asociado a moxifloxacina en la segunda fase del tratamiento de la TB y asociada a H en tratamiento de la infección latente.

Entre las desventajas de estos derivados se encuentran su alto costo, la no disponibilidad en nuestro país y la resistencia cruzada entre la Rb y la Rp con R es alta, lo que impide el uso en casos de TBMR.

4.2. *Fluorquinolonas.*

Un avance significativo en el tratamiento de la TB ha sido el desarrollo de las fluoroquinolonas de amplio espectro. Actúan inhibiendo la topoisomerasa II (ADN girasa) del *M. tuberculosis* y son efectivas en TBMR. La nueva generación de fluoroquinolonas (gatifloxacino y moxifloxacino) presenta CIM significativamente más bajas.

La moxifloxacina a dosis diaria de 400 mg parece ser la más activa fluoroquinolona contra el *M.tuberculosis*[44]. Recientemente se han comunicado severos efectos adversos de la gatifloxacino (hiper o hipoglucemia)[45] que obligaron a su retiro del mercado en algunos países. El ciprofloxacino no se aconseja como droga antituberculosis por su baja actividad antibacilar.

4.3. *Derivados nitroimidazólicos*

Los nitroimidazopiranos son agentes originalmente investigados como antineoplásicos, que demostraron actividad bactericida *in vitro* e *in vivo* en un modelo murino de infección tuberculosa . El compuesto más activo de la serie es el PA-824, pequeña molécula relacionada con el metronidazol[46], es activo sobre cepas multirresistentes.

4.4. *Diarilquinolinas*

Un compuesto derivados de la mefloquina, denominado R-207910 o TMC-207 , alteraría la bomba de protones del complejo proteico requerido para la síntesis de ATP, fuente de energía del bacilo. Esto constituye un nuevo mecanismo de acción antibiótico. Andries y col demostraron la actividad esterilizante del compuesto en ratones[47], es activa sobre cepas multirresistentes.

4.5. *Análogos del etambutol*

Un fármaco derivado denominado SQ-109 reveló acción bactericida contra cepas sensibles y multirresistentes del *M. tuberculosis*[44].

4.6. *Tiolactomicina*

Es una pequeña molécula natural con actividad antituberculosa débil. La síntesis de varios

derivados ha llevado a la identificación de moléculas muy activas contra cepas sensibles y multirresistentes del *M. tuberculosis*[27].

4.7. *Oxazolidinonas*

Las oxazolidinonas son un grupo nuevo de agentes antimicrobianos. Uno de los miembros de la familia, linezolid, fue aprobado por la FDA en el año 2000 para el tratamiento de infecciones producidas por cocos Gram + meticilino y vancomicino resistentes[43].

El linezolid inhibe la síntesis proteica al ligarse a la ARN peptidil transferasa de la subunidad ribosomal 50 S. Existe experiencia a nivel nacional con un pequeño número de pacientes con TBMR[48].

4.8. *Agentes no antibióticos*

Las fenotiazinas son inhibidores *in vitro* del crecimiento del *M. tuberculosis*. La clorpromacina y tioridazina son las de mayor potencia[49]. Los inmunomoduladores[50] podrían ocupar un futuro rol en el tratamiento de la TB según sugieren estudios recientes. Se ha postulado que la inmunoterapia con el *M. vaccae* estimula la respuesta de linfocitos Th1 y suprime la de los Th2 en pacientes con TB pero aún no hay evidencia concluyente de beneficios en estudios controlados. También existen experiencias en pequeño número de pacientes con interferón gamma y alfa[51].

5. Cirugía de la TB

Actualmente la cirugía es complementaria del tratamiento médico y está dirigida al tratamiento de secuelas y algunas formas de TBMR. Las secuelas pueden ser:

a) Pleurales, donde la indicación es la liberación de la paquipleura y el pulmón emparedado y

b) Parenquimatosas, de las cuales las cavitarias tienen especialmente indicación quirúrgica, por ser causa de hemoptisis, ó bien por sobreinfecciones por gérmenes y hongos oportunistas.

Los procedimientos operatorios a considerar son : 1) colapsantes : neumotórax terapéutico, toracoplastías, plombajes, 2) de exéresis (lobectomías, pleuroneumonectomía), 3) combinados (toracocavernostomía + mioplastía con músculo dorsal ancho y exéresis + toracoplastía), 4) tratamiento del empiema pleural y drenajes (toracocavernostomía y espeleotomía de Bernau, que son de excepcional indicación).

Neumotórax terapéutico: se ha abandonado como tratamiento colapsante al igual que el

neumoperitoneo.

Toracoplastía: está indicada en cavernas de los vértices pulmonares, cuando el examen funcional respiratorio no permite la resección parenquimatosa. Se realiza como complementaria de las exéresis en el mismo tiempo operatorio (contemporánea). También se indica en los postoperatorios más ó menos alejados para tratar la falta de reexpansión pulmonar, la fístula broncopleural, el empiema, etc., como segundo tiempo operatorio.

Plombaje: tratamiento colapsante que se indica en pacientes con parámetros fisiológicos similares a los de las indicaciones de la toracoplastía.

Exéresis: indicadas en primer término para tratar las secuelas pleuropulmonares de la TB pulmonar (lobectomías, pleuroneumonectomías).

Las *toracocavernostomías con mioplastías* del músculo dorsal ancho se han utilizado en pacientes con mal estado general y secuelas pleuropulmonares que no permitían la resección y los tratamientos colapsantes.

En TBMR, la cirugía es en casos seleccionados un tratamiento efectivo logrando conversión bacteriológica del esputo entre 50-96%[52,53].

6. **Criterios de internación en TB**

Son criterios de internación, las formas severas de TB, las complicaciones y asociaciones morbosas que de por sí indiquen una internación, las RAFA severas y motivos socioeconómicos que impidan el tratamiento ambulatorio inicial.

TABLA 1: FARMACOS DE PRIMERA LINEA PARA EL TRATAMIENTO DE LA TB EN ADULTOS

Fármaco	Actividad	Dosis diaria	Dosis trisemanal	Presentación	Efectos adversos	Penetración en el SNC
Isoniacida	Bactericida	5 mg/kg/d (300 mg/d)	10-15 mg/kg/d*	Comp. de 100 y 300 mg	Hepatitis tóxica (<2%, aumenta con la edad y asociación con otras fármacos). Neuropatía periférica Excitación del SNC (convulsiones) Sindrome seudo lúpico. Reacciones de hipersensibilidad, acné.	Concentraciones iguales a las séricas.
Rifampicina*	Antibiótico Bactericida	10 mg/kg/d (600 mg/d)	10 mg/kg	Cápsulas 300 mg Jarabe 20 mg/ml	Intolerancia gástrica Hipersensibilidad cutánea. Hepatitis tóxica. Reacciones inmunológicas (en tratamiento intermitente) **leves**: sindrome seudo gripal. **severas****: PTT, trombocitopenia, anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda. Interacciones farmacológicas***.	10-20% de los niveles séricos, mejora con la inflamación meníngea.

					Coloración naranja de fluídos corporales, ropas y lentes de contacto.	
Fármaco	**Actividad**	**Dosis**	**Dosis trisemanal**	**Presentación**	**Efectos Adversos**	**Penetración en SNC**
Pirazinamida	Bactericida	25 mg/kg/d	35 mg/kg	Comp. 250 mg	Hepatitis tóxica (relacionada con la dosis). Trastornos gastrointestinales. Artritis gotosa, la hiperuricemia asintomática es normal. Rash por hipersensibilidad. Dermatitis fotosensible.	Concentraciones igual a las séricas.
Etambutol	Bacteriostático	20 mg/kg/d	30 mg/kg	Comp. 400 mg	Neuritis óptica retrobulbar, relacionada con la dosis. Reacciones cutáneas de hipersensibilidad. Alopecía.	Penetración escasa aún con inflamación.
Estreptomicina	Antibiótico bactericida	15 mg/kg/d IM o EV en infusión lenta.	15 mg/kg	F. amp. 1 g	Ototoxicidad (acústica y vestibular), se incrementa con las dosis acumuladas. Nefrotoxicidad. Neurotoxicidad (parestesias peribucales).	Penetración escasa aún con inflamación.

*Dosis sugerida por American Thoracic Society/CDC[5]: 15 mg/kg/d Dosis sugerida por OMS[3] y el Programa Nacional de TB[6]: 10 mg/kg/d. ** Su aparición implica la suspensión definitiva de la R. ***La R es un potente inductor del citocromo P450 (isoenzima CYP3A4) por lo que presenta numerosas interacciones farmacológicas.

TABLA 2: FARMACOS DE SEGUNDA LINEA PARA EL TRATAMIENTO DE LA TB EN ADULTOS

Fármaco	Actividad	Dosis diaria (dosis usual)	Dosis trisemanal	Presentación	Efectos adversos	Uso en embarazo
Kanamicina y amikacina (resistencia cruzada en cepas pansensibles)[11].	Aminoglucósido bactericida	15 mg/kg/d IM o EV en perfusión lenta.	15 mg/kg	Ampollas 1 g (kanamicina) Ampollas 500 mg (amikacina)	Ototoxicidad Nefrotoxicidad	Contraindicadas
Capreomicina	Antibiótico polipeptídico, bactericida.	15 mg/kg/d IM	15 mg/kg	Ampollas 1 g	Ototoxicidad Nefrotoxicidad	Contraindicada
Etionamida-Protionamida	Bactericida débil. Resistencia cruzada con tiacetazona.	15 mg/kg/d	No aplicable	Comprimidos 250 mg	Sabor metálico Gastrointestinales Hepatotoxicidad (2%) Neurotoxicidad Hipotiroidismo	Contraindicada (teratogénica en animales de laboratorio).
Fármaco	**Actividad**	**Dosis diaria (dosis usual)**	**Dosis trisemanal**	**Presentación**	**Efectos adversos**	**Uso en embarazo**
Cicloserina y Terizidona (L-cicloserina)	Bacteriostática	10-15 mg/kg/d	No aplicable	Cápsulas 250 mg	Neurotoxicidad: depresión, sicosis, convulsiones.	Permitido en ausencia de otras alternativas (TBCMR)
PAS (ácido p-amino salicílico)	Bacteriostático	200 mg/k/d	No indicado	Comp 0,5 y 1 g. Sobres 4 g.	Intolerancia	si

					digestiva. Rash. Hipotiroidismo. Hepatitis tóxica.	
Rifabutina (resistencia cruzada con rifampicina).	Bactericida, Puede asociarse con algunos inhibidores de proteasa.	5 mg/k/d	5 mg/k/d	Cápsulas 150 mg	Neutropenia en HIV Uveítis. Intolerancia gastrointestinal. Hepatotoxicidad.Rash Sindrome seudogripal Coloración naranja de fluídos corporales, ropa y lentes de contacto.	Permitida con precaución (escasos estudios de teratogenicidad)
Fármaco	**Actividad**	**Dosis diaria (dosis usual)**	**Dosis trisemanal**	**Presentación**	**Efectos adversos**	**Uso en embarazo**
Rifapentina	Antibiótico bactericida	No utilizable por su vida media prolongada (72 hs).	15 mg/k una vez por semana (fase de continuación).	Comp 150 mg	Similares a la R, potente inductor del citocromo P-450.	No hay información.
Ciprofloxacina (la quinolona de menor actividad anti-TBC)	5-F quinolona, bactericida	1000-1500 mg/d (oral) (el ABC es dosis dependiente). 400-800 mg/d EV.	No indicada	Comp. 500 mg. F. Amp 200 y 400 mg. No administrar con antiácidos.	Tendinitis, especialmente aquiliana. Neurotoxicidad: excitación, delirio, convulsiones. Prolongación del QT. Trastornos gastrointestinales. Rash. Escasa fotosensibilización.	Contraindicada
Ofloxacina	5-F quinolona bactericida	600 mg/d	No indicada	Comp. 200 y 400 mg, No administrar	Similar a ciprofloxacina pero con mayor fotosensibilización.	Contraindicada

				con antiácidos		
Fármaco	**Actividad**	**Dosis diaria (dosis usual)**	**Dosis trisemanal**	**Presentación**	**Efectos adversos**	**Uso en embarazo**
Levofloxacina (L-ofloxacina)	5-F quinolona bactericida	500 mg/d	No indicada	Comp 500 mg F amp 500 mg EV. No administrar con antiácidos	Similar a ofloxacina.	Contraindicada
Moxifloxacina	18-metoxi-4 F quinolona. Bactericida, fluoroquinolona anti-TB más potente.	400 mg/d oral.	No indicada.	Comp. 400 mg.	Similar a ofloxacina.	Contraindicada

TABLA 3: DOSIS RECOMENDADAS PARA ADULTOS CON FUNCIÓN RENAL REDUCIDA O BAJO HEMODIÁLISIS[21]

Fármaco	**Vía de excreción principal**	**CLEARANCE 80-50 ml/min**	**CLEARANCE 49-10 ml/min**	**CLEARANCE <10 ml/min**	**HEMODIALIZADOS**
Rifampicina	Hepática	DU	DU	DU	DU
Isoniacida	Hepática	DU	DU	DU	DU
Pirazinamida	metabólica	DU	DU	15 mg/k/d	DU postdiálisis

Etambutol	Renal	15 mg/k/d	15 mg/k/36 hs	15 mg/k/48 hs	15 mg/k/d post-diálisis
Estreptomicina	Renal	15 mg/k/48 hs	15 mg/k/72 hs	15 mg/k/96 hs	0,5 g postdiálisis

DU: dosis usual

TABLA 4: DOSIS DE PRUEBA PARA DETECTAR HIPERSENSIBILIDAD CUTANEA

Fármaco	Día 1	Día 2	Día 3 y siguientes
Isoniacida	50 mg	100 mg	300 mg
Rifampicina	75 mg	150 mg	450- 600 mg
Pirazinamida	250 mg	500 mg	Dosis total
Etambutol	100 mg	400 mg	Dosis total
Estreptomicina	100 mg	500 mg	Dosis total

TABLA 5: FARMACOS DE PRIMERA LINEA PARA EL TRATAMIENTO DE LA TB EN PEDIATRIA[9,10-14,16,18,23-25]

Diario Dosis mg/ kg/ día	**Dosis máxima**	**Intermitente trisemanal mg /kg**	**Dosis maxima**
Isoniazida 5-10	300mg	15-30	900 mg
Rifampicina 10	600 mg	10– 20	600 mg
Pyrazinamida15-25	1,5gr <50 kg 2gr entre 50 y 74 kg 3gr >75kg de peso	50	1.5-2 g
Etambutol 15– 25 en menores de 7 años usar 20 mg/kg por 2 meses y 15 mg/kg después, por no poder evaluar los efectos sobre la visión que aumentan con la dosis	1.200 g	30-50	2.5 g

TABLA 6: FARMACOS DE SEGUNDA LINEAPARA EL TRATAMIENTO DE LA TB EN PEDIATRIA

Diario Dosis mg/ kg/ día	**Dosis maxima**	**Intermitente mg /kg**	**Dosis máxima**
Estreptomicina 15 -20	1g	20-40	1g
Kanamicina / amikacina 15	1g	15-30 2 v / semana	1g
Capreomicina 15-30 (no es seguro su uso en niños)	1g	15-30 2 v/semana	
Etionamida/ Protionamida 10-20 2 a 3 dosis diarias	1g	No intermitente	
Cicloserina/ 10-20 Dos dosis diarias	1g	No intermitente	
PAS 200-300 2 a 4 dosis diarias Ciprofoxacina 20-40	10g	No intermitente	
	1.5g	No intermitente	
Ofloxacina 10-15	800mg	No intermitente	
Levofloxacina 7,5-10 mg/dia	No establecida	No intermitente	
Moxifloxacina 7,5-10 mg./día	No establecida	No intermitente	

BILIOGRAFIA:

1. World Health Organization (WHO) report 2006.Global tuberculosis control - surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2006.362
2. INER Emilio Coni, Santa Fe. Situación de la Tuberculosis. República Argentina 2004. PRO.TB.DOC.TEC 04/05.inerconi@infovia.com.ar
3. WHO. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Third Edition, Geneva, 2003. WHO/CDS/TB/2003.313.
4. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB 2006.361
5. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2003; 167: 603-62.
6. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Normas técnicas 2002. INER Coni:inerconi@infovia.com.ar
7. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 2001, Mc Graw Hill New York, 10th Ed, chapter 48.
8. Peloquin C. y col. Pharmacology of the Antimycobacterial Drugs. *Medical Clinics of North America.* Tuberculosis. 1993; 77 (6).
9. Palmero D J, Waisman JL. Tratamiento de la tuberculosis Multirresistente. En: González Montaner LJ, Palmero DJ y col. Tuberculosis Multirresistente. Ed. Hoechst Marion Roussel, Buenos Aires 1998, capítulo 10.
10. Nau R, Sorgel F, Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clinical Pharmacokinetics.* 1998; 35 (3): 223-246.
11. Kruuner A, Jureen P, Levina K, Ghebremichael S, Hoffner S. Discordant resistance to Kanamycin and Amikacin in Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemothe.* 2003; 47 (9): 2971-3.
12. Bolt HM. Rifampicin, A Keystone Inducer of Drug Metabolism: From Herbert Remmer's Pioneering Ideas to Modern Concepts. *Drug Metab Rev.* 2004;36 (3-4): 497 - 509
13. Caminero Luna J A. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), París 2003. Cap. 9.
14. Grosset J. Bacteriological basis for short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med*. 1980 ; 1: 231-242.

15- World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmer on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371

16- Kabra SK, Lodha R, Seth V. Category based treatment of tuberculosis in children. Indian Pediatrics 2004; 41:927- 937

17- American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, editor. Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases. 25th edition. Elk Grove Village. 2003. p. 642–660.

18- Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre tuberculosis infantil. Arch Argent Pediatr 2002; 100(2):159.

19- Feja K, Saiman L. Tuberculosis in Children. Clin Chest Med 2005; 26:295–312

20- Albertini M. Treatment of tuberculosis in children. Arch. Pediatr. 2005; Suppl 2:S110-S116:

21- Asociación Española de Pediatría. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. An Pediatr (Barc). 2007; 66(6):597–602. Altet N. Tuberculosis pulmonar: diagnóstico y tratamiento en el 2007 Bol Pediatr 2007; 47(supl2):29-37.

22- Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Neumonología y Comité Nacional de Infectología. Tuberculosis infantil. Modificaciones a los criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil Arch Argent Pediatr 2007; 105(1):54-55

23-Moulding T. Et al. Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann. Intern Med.* 1995 ; 122: 951-954.

24-Danckwerts M. P., et al. Pharmaceutical formulation of a fixed-dose anti-tuberculosis combination. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7 (3): 289-297.

25- Thwaites GE, Duc Bang N, Dung NH, et al. Dexamethasone for the Treatment of Tuberculosis Meningitis in Adolescents and Adults. *N Eng J Med.* 2004; 351(17):1741-51.

26- Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. Pediatrics 1997; 99(2):226– 231.

27-. Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features and outcome. Arch Dis Child 2003; 88: 1106-1111.

28- Lobato JC, Mohle Boetani JC, Royce SE. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children than five years of age. Pediatrics 2000; 106:e 75.

29- Drobniewski F, Eltringham I, Graham C, Magee JG, Smith EG, Watt B. A National study of clinical and laboratory factors affecting the survival of patients with multiple drug resistant in UK. Thorax 2002; 57:810-816

30- Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis-implications for global public health. N Engl J Med. 2007; 356(7):656-9.

31- Crofton J. Tuberculosis: Propter Koch, Post Koch: a global review. The Robert Koch memorial lecture of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Mainz, June 1994. *IUATLD Newsletter* 1994; 2.

32- Mitnick C, Bayona J, Palacios E et al. Community-Based Therapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Lima, Peru. *N Eng J Med.* 2003; 348: 119-28.

33- Caminero Luna JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Resp J.* 2005; 25: 928-36

34- Corti M, Palmero D. Tratamiento antirretroviral en pacientes con SIDA y micobacteriosis. *Medicina(Buenos Aires)*. 2005; 65(4): 353-60.

35- Bartlett JG. Terapéutica de las Enfermedades Infecciosas. Waverly Hispánica SA, Buenos Aires, Argentina, 2000. p:36-52.

36- Abbate EH, Chertcoff J, Musella RM.: Anemia hemolítica provocada por rifampicina. *Anales de la Cátedra de Tisioneumonología UBA*. 1980; 39: 5-7.

37- González Montaner LJ, Castagnino JP, Musella RM: The nature and frequency of serious adverse drugs reactions to antituberculous therapy among HIV infected patients. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143 (S): A116.

38- Tuberculosis Corrigan D, Paton James. Hepatic Enzyme Abnormalities in Children on triple therapy for. Pediatric Pulmonolgy 1999; 27:37-42.

39- Mount F, Ferrebee S. Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. N Engl J Med 1961; 265:713–721.

40- Hsu KH. Isoniazid in the prevention and treatment of tuberculosis. A 20-year study of the effectiveness in children. JAMA 1974; 229(5):528– 533.

41- Vanderhoof JA, Ament ME. Fatal hepatic necrosis due to isoniazid chemoprophylaxis in a 15-year-old girl. J Pediatr 1976; 88(5):867–868.

42- The Global Alliance for TB Drug Development 2001. Scientific Blueprint. P1- 52.

43- Iseman MD. Tuberculosis therapy: past, present and future. *Eur Respir J.* 2002; 20:

87- 95.

44- Kremer L, Besra GS. Current status and future development of antitubercular chemotherapy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002; 11: 1033-49.

45- Park-Wyllie L. Y., Juurlink D. N., Kopp A**.** Outpatient Gatifloxacin Therapy and Dysglycemia in Older Adults. *N Engl J Med.* 2006; 354:1352-61.

46- Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR et al . A small-molecule nitroimidazopiran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature.* 2000;405: 962-6.

47- Andries K, Verhasselt P, Guillemon T et al. A diarylquinolina drug active on the ATP synthasa of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 2005; 307: 223-227.

48- Abbate EH, Brea A, Cufré M et al. Linezolid in multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur Respir J.* 2004; vol 24 (S48):485.

49-Amaral L, Kristiansen JE, Viveiros M, Atouguia J. Activity of phenothiazines in antibiotic-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:505-11.

50- Barry III CE. Laboratory of immunogenetics. Tuberculosis research section. http://www.niaid.nih.gov/dir/labs/lhd/barry.htm. (consultado el 12/9/05).

51- Palmero D, Eiguchi K, Rendo P, Castro Zorrilla L, Abbate E, González Montaner LJ. Phase II trial of recombinant interferon-alpha2b in patients with advanced intractable multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: long-term follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3(3): 214-8.

52-Abbate EH, Dambrosi A, Di Lonardo M, González Montaner LJ.. Multiple drug resistant pulmonary tuberculosis - Fourteen years experience in Buenos Aires, Argentina. *Tubercle and Lung Disease*. (1994), 75 (Suppl.), 34.

53-Chan ED, Laurel V, Strand M, Chan J, Huynh, Goble M, Iseman M. Treatment and Outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am. J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 1103-1109.