

Tuberculosis

Moderador: Prof. Agdo. Dr. Gonzalo Aiello

INTRODUCCIÓN

Dr. Gonzalo Aiello
Prof. Agdo. Instituto de Neumología.
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

En el curso de actualización de la Cátedra de éste año, hemos seleccionado un tema siempre presente en éstas reuniones como es Tuberculosis.

Sigue constituyendo una de las grandes pestes que afecta a la humanidad, conjuntamente con la Malaria y el Sida.

Estamos en la mayor epidemia de todos los tiempos.

Victorino Farga, en el prólogo de la última edición de su libro "Tuberculosis" hace casi 20 años, señalaba que lejos de desaparecer, y en base al crecimiento vegetativo de las poblaciones, y a la pobreza progresiva, la Tuberculosis matará a más individuos que lo que ha hecho en toda su historia.

Eso es verificado hoy en día donde la tercera parte de la humanidad está infectada con el bacilo, provocando millones de muertes por año.

Esta afección, que afecta en el 99.8 % a indigentes, sigue la fluctuación epidémica de la hambruna, la pobreza, las guerras, del injusto reparto de la riqueza, y de la gran brecha existente entre ricos y pobres.

Afecta y se potencia sobretodo aquellos que padecen VIH – SIDA, esencialmente en África donde la 1/3 parte de la población infectada por TBC es VIH+

En algunas regiones como en el África SubSahariana, se aguarda un letalidad para los próximos 10 años de más de setenta millones de personas afectadas por la enfermedad, si no se acuerdan globalmente medidas Políticas - Sanitarias conocidas y probadas en todo el mundo.

Como vemos además sigue las fluctuaciones de las decisiones políticas de los países más ricos y de sus gobiernos.

Dividiremos el curso en dos partes :

1. Pleuresia Tuberculosa, dando en enfoque actualizado y moderno en diversas etapas diagnóstico – terapéuticas

2. Enfocaremos un aspecto para nosotros novedoso, que es el aporte de la biología molecular al conocimiento de la enfermedad, su forma de transmisión, la importancia para el manejo clínico de los pacientes y el futuro de las investigaciones que a su través se aguardan.

PLEURESÍA TUBERCULOSA

Dr. Juan Pablo Salisbury Devicenzi
Asistente del Instituto de Neumología.
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial la tuberculosis (TB) es la principal causa de muerte por una enfermedad infecciosa curable. Se trata de la primera causa de derramen pleural en zonas de alta prevalencia de tuberculosis. Si bien el diagnóstico definitivo de tuberculosis pleural (TBPL) depende de la demostración de bacilos ácido alcohol resistentes en el líquido pleural o biopsia debemos considerar dicho diagnóstico en todo paciente con un exudado en el líquido pleural de causa no aclarada.

Sin embargo, a veces es difícil establecer el diagnóstico utilizando únicamente los métodos convencionales, ya que como se sabe son característicamente líquidos paucibacilares. Estudios recientes han proporcionado nuevos conocimientos sobre la inmuno-patogénesis de la tuberculosis pleural, incluyendo la memoria de células T y la activación de interleuquinas. Esos avances han intentado obtener un marcador clínico seguro que permita acceder en forma rápida y precisa al diagnóstico de pleuritis tuberculosa. Una variedad de marcadores biológicos se han propuesto en este sentido para facilitar el diagnóstico de pleuritis tuberculosa, incluido, adenosina de aminasa (ADA), gamma interferón (INF), interleuquinas(IL) y hasta sofisticadas técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de polimerasa para el aislamiento de ADN mico bacteriano. En los últimos años se han desarrollado novedosos kits diagnósticos para dosificar INF g en sangre periférica y líquido pleural. Aunque prometedoras, esta última pruebas requieren una mayor evaluación antes de su uso rutinario deba ser recomendado. En cuanto al tratamiento de la tuberculosis pleural continua en pacientes con VIH / SIDA es esencialmente similar a la del VIH-negativos pacientes. En la actualidad, las pruebas en relación con el uso de corticoides en el tratamiento de la tuberculosis derrame pleural aun no está clara.

EPIDEMIOLOGÍA

Al igual que en la enfermedad pulmonar, la gran mayoría de los casos de infección pleural por mico bacterias se debe a M. Tuberculosis(MT); sólo casos infrecuentes se relacionan con mico bacterias no tuberculosas, ya sea como manifestación primaria de la enfermedad o asociada con su reactivación.⁽⁵³⁾

Un total de nueve millones de nuevos casos y aproximadamente dos millones de muertes evitables por tuberculosis se registraron cada año.⁽⁵⁾ Aunque la región de África tiene la mayor incidencia estimada de TB (356 / 100.000 hab./año), la mayoría de los pacientes con tuberculosis viven en los países más poblados del Sub-continente Asiático, lo que representa casi la mitad de los casos nuevos que surgen anualmente.⁽⁹⁾ En nuestro país se registran anualmente un promedio de 650 casos al año (tasa 20 /100.000 hab.) cifra que se eleva hasta 650/100.000 en prisiones.

La frecuencia de la tuberculosis como causa de derrame pleural depende de la prevalencia de la tuberculosis en la población estudiada. Si bien representa un 30-60% de la etiología de los derrames pleurales, se estima que se produciría en aproximadamente un 5% de los pacientes con TB.⁽⁸⁾

La pandemia de VIH ha duplicado la incidencia de TB, y por ende en un mayor reconocimiento de la tuberculosis pleural, incluso en las naciones desarrolladas.

La incidencia de TBPL en pacientes VIH positivos ha variado en los diferentes reportes en los últimos años, desde un 15 hasta un 90% siendo paradójicamente más frecuente e pacientes con altos niveles de linfocitos T CD 4+.^(10,11)

En regiones donde la exposición a la tuberculosis es frecuente, el derrame pleural tuberculoso es más frecuente en personas jóvenes. Sin embargo, donde es menos prevalente, la infección pulmonar y la enfermedad pleural se asocian fundamentalmente en paciente de edad media o añosos.

ETIOPATOGENIA

La tuberculosis pleural, es una forma frecuente de presentación de la TB post-primaria, la segunda forma de TB extra pulmonar luego de la ganglionar. Mas frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, si bien puede presentarse a cualquier edad por lo que debe de ser tenida en cuenta en todo derrame pleural de causa no aclarada. Se presenta habitualmente dentro de los meses siguientes a la primo infección debido ruptura de un foco caseoso sub. pleural hacia la cavidad pleural, si bien con menos frecuencia también puede ser secundaria a una siembra hematogena, lo que explicaría la existencia de pleuresías heterolaterales al complejo primario y los derrames pleurales tuberculosos bilaterales situaciones que se pueden observar con mayor frecuencia en inmunodeprimidos o ancianos.⁽⁴⁾

Durante muchos años se estimó que la pleuresía tuberculosa era simplemente una manifestación inmunoalérgica frente a las proteínas del bacilo de Koch; sin embargo, la demostración de granulomas caseosos en las biopsias pleurales con cultivos positivos terminaron por demostrar que se trataba de una verdadera tuberculización pleural.⁽⁴⁾ A pesar de esto, existe fuerte evidencia que argumenta el importante rol que juega la inmunidad en la producción de la pleuresía tuberculosa a través de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardada.

En este sentido, varios autores han destacado la importancia que posee el linfocito T CD4 + especialmente sensibilizados frente a antígenos mico bacterianos en la patogenia de la TBPL actuando como un verdadero coordinador de la respuesta de hipersensibilidad retardada. Este sería el principal responsable de la patogénesis de la tuberculosis pleural, mediada por los linfocitos T-helper tipo

1 (Th1), células que activan a los macrófagos, responsables de la destrucción mico bacteriana. Un fuerte sistema inmunitario con predominio de Th1 es esencial para la contención de M tuberculosis, mientras que estos efectos protectores se antagoniza por LT-helper 2 (Th2), productor de IL -4 y IL-5 principales mediadores de la inmunidad humoral. El predominio de la inmunidad Th1 en la tuberculosis pleural se demuestra de forma significativa por los niveles más altos de IFN-gamma en el líquido pleural en comparación con la sangre periférica.

Estos linfocitos activados, así como los macrófagos, producen citoquinas como la interleuquina -2(IL-2), factor de necrosis tumoral -alfa(TNF-), IL-12, IL-10, IL-6 e interferón-gamma(INF-) que participan en la producción y regulación del proceso inflamatorio local. Son estos mismos mediadores los que hoy podemos extraer, cuantificar para poder aproximarnos al diagnóstico de tuberculosis pleural.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La TBPL es considerada una enfermedad de los jóvenes, con una media de edad de 28 años, en comparación con 54 años para las tuberculosis pulmonar.⁽¹²⁾ Sin embargo, Epstein y colaboradores han demostrado un aumento en la edad media de presentación de 56 años en la tuberculosis pleural con un 19% de los pacientes con enfermedad de reactivación.⁽¹³⁾

La clínica y los estudios de laboratorio pueden ser diferentes en la TBPL primaria que en la debida a una reactivación tuberculosa. Se han reportado una mayor duración de los síntomas y un menor nivel de glucosa en líquido pleural en la reactivación en comparación con la TBPL primaria. Además, la prueba de la tuberculina (PPD) fue positivo en más del 80% de TBPL primaria contra un 61% en la TB de reactivación.^(25/26)

Por lo tanto, la tuberculosis pleural debe considerarse en cualquier paciente adulto con un derrame pleural unilateral de causa no aclarada.

Su forma de presentación, es con derrame unilateral y de pequeña a moderada magnitud, ocupando menos de dos tercios de un hemitorax en la mayoría de los casos⁽¹⁴⁾ Si bien autores como Yılmaz y col. en una revisión retrospectiva de tomografía computarizada en pacientes con TBPL informó haber encontrado en un 32% un derrame pleural que ocupaban más de 2/3 del hemitorax⁽²⁹⁾.

El cuadro clínico de la pleuresía tuberculosa no presenta una única característica patognomónica que nos permita aproximarnos a él diagnóstico, sino que es un conjunto de síntoma y signos lo que nos permiten realizar dicho planteo. El inicio de los síntomas, a diferencia de la tuberculosis pulmonar, se manifiesta como una enfermedad aguda, aproximadamente un tercio de los pacientes presentan síntomas de menos de 1 semana y dos tercios menos de 1 mes.⁽¹⁶⁾ Los síntomas más frecuente son el dolor torácico tipo pleurítico (75%) y la tos no productiva (70%) a menudo acompañados por síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso y anorexia. Si bien puede tener un comienzo más insidioso, dado por síntomas constitucionales (astenia, anorexia, adelgazamiento), el dolor de tipo pleural, tos seca y fiebre, son casi constantes. Esto ayuda al diagnóstico diferencial, especialmente con el derrame pleural neoplásico, ya que esta tiene un curso indolente y suele expresarse fundamentalmente por disnea progresiva.⁽⁴⁾

En el VIH-SIDA Frye y col.^(27/28) informó de una mayor incidencia de la tuberculosis pleural en comparación con no relacionadas con el SIDA. La presencia de niveles bajos de CD4+ lo que se traduce en bajos niveles de inmunidad celular aumenta la probabilidad de infección pleural con M. tuberculosis con una alta carga del organismo y por ende un mayor rendimiento en los métodos diagnósticos tanto el directo como el cultivo del líquido pleural frente a los no-SIDA. Si bien la rentabilidad de los exámenes complementarios e el aislamiento del bacilo es mayor cuanto mas bajo es el nivel de linfocitos CD4+, la TBPL es hallada con mayor frecuencia en pacientes VIH positivos con altos niveles de CD4+^(10,11). Clínicamente los pacientes VIH-positivos con tuberculosis pleural tienden a ser de mayor magnitud y muestran una mayor incidencia de diseminación hemática. Se acompañan de fiebre, disnea, sudoración nocturna, fatiga, diarrea, taquipnea marcada, hepatomegalia, linfadenopatías.

APROXIMACIÓN DIAGNOSTICA:

El diagnóstico de TB asienta en 5 pilares, clínico, epidemiológico, inmunológico, imagenológico y se confirma con el cultivo. Hablamos de TB confirmada cuando el resultado del cultivo resulta positivo para tuberculosis ya sea de muestra de esputo, líquido pleural o biopsia pleura según la CHLA.

Una obtenida la sospecha clínica de TBPL debemos continuar con una técnica de imagen. Sin ningún lugar a duda la radiografía de tórax (RxTx) es un pilar de gran ayuda en el diagnóstico de TBPL; en primer lugar confirma el derrame pleural, en cavidad libre frecuentemente unilateral, a través de la presencia de una opacidad homogénea en vidrio esmerilado que borra el ángulo costofrénico y asciende en axila. En contadas ocasiones la imagen radiológica puede ser de distribución atípica fundamentalmente en etapas tempranas, presentándose como derrame subpulmonar, fácilmente confundible con la elevación del hemidiafragma. También puede presentarse loculado, situación frecuente después de reiteradas punciones. Otro aporte de importancia de la RxTx es evaluar la existencia de lesiones parenquimatosas asociadas. En este sentido, varios estudios realizados informaban una prevalencia de lesiones parenquimatosas asociadas entre un 20 a 50%.^(8,14) Sin embargo un estudio de cohorte prospectivo realizado en la Universidad Nacional de Seúl(Korea del Sur) informó la presencia de lesiones del parénquima en un 67% de los casos en la RxTx de pacientes con sospecha de TBPL⁽⁵⁴⁾. Mientras que utilizando TC de tórax estos autores observaron lesiones pulmonares compatibles con TB pulmonar en el 86% de los casos, un 20% mas, donde solamente dos pacientes presentaron cultivos positivos con TC normal. Las lesiones predominaban en los lóbulos superiores (64%), siendo el tipo de lesión mas frecuente el nódulo(64%) seguido de un infiltrado irregular(57%), lesiones cavitadas en un 19% mientras que las adenopatías hilio mediastinales estaban presentes en un 18%. Los autores destacan el alto porcentaje de TB activa hallada en el trabajo ya que en términos imagenológicos utilizando RxTx un 37% tenía una TB activa, a lo cual sumado el resultado de bacteriología en esputo alcanza un total de 59%. Asimismo también contribuye a detectar complicaciones asociadas como engrosamiento pleural, calcificación, loculaciones, empiema, así como fistula broncopleural.⁽⁵⁵⁾

Por lo tanto ha quedado demostrado la TC es mucho mas sensible que la RxTx en la detección de lesiones del parénquima pulmonar asociadas a TBPL.

Los autores recomiendan teniendo en cuenta la alta prevalencia de tuberculosis pulmonar activa asociada a TBPL (59%), la realización de una TC de tórax y directo obtenido por esputo inducido que descarte TB pulmonar activa antes de ser enviado a una sala de medicina general.

El cuarto pilar diagnostico es el PPD o derivado proteico purificado de un extracto de bacilos tuberculosos. Su importancia radica en que un resultado positivo no indica enfermedad, sino que el individuo se encuentra infectado y que ha sido sensibilizado a sus antígenos.⁽²⁾ Por lo tanto, un resultado positivo de la prueba de la tuberculina apoyo el diagnóstico de la tuberculosis pleural en las zonas de baja prevalencia (o no vacunación); sin embargo, un resultado de la prueba de tuberculina negativa puede ocurrir en aproximadamente un tercio de pacientes.⁽¹⁴⁾ Un resultado negativo podría ser el resultado de: malnutrición, tuberculosis aguda grave, infección por VIH, sarcoidosis, toma de corticoides e inmunosupresores, enfermedades linfoproliferativas.⁽²⁾ Si el PPD es negativo, el resultado de una segunda prueba 6 a 8 semanas más tarde con seguridad será positiva.

Una vez confirmado el derrame, se impone la realización de una toracocentesis, diagnostica y eventualmente terapéutica. Macroscopicamente el líquido es claro, de color amarillo pajizo, si bien en algunas ocasiones puede ser turbio o serosanguinolento, prácticamente nunca es hemático. Según Light el estudio citoquímico es casi siempre un exudado, habitualmente con un pH entre 7,20 y 7,30 (raramente mayor de 7,40) y glucosa mayor a 0,60 mg/ dL en el 85% de los casos.⁽⁵⁶⁾ La celularidad se encuentra elevada, si bien su cuantía no es tanta utilidad como la formula leucocitaria. En el 93% de los casos es a predominio linfocitario, si bien en etapas iniciales de la enfermedad (primeras 2 semanas), el estudio citológico puede revelar un predominio de neutrófilos, la realización de toracocentesis seriadas evidencia el cambio hacia el predominio linfocitario. La literatura sugiere que valores mayores de 5% de células mesoteliales en líquido pleural rara vez es compatible con la tuberculosis pleural. Del mismo modo, la eosinofilia en el líquido pleural reduce considerablemente la probabilidad de que la etiología sea TB, a menos que el paciente tenga concomitante un neumotórax o secundario a un hemotorax como resultado de una toracocentesis traumática.⁽⁵⁷⁾

Todos estos elementos nos sirven para aproximarnos al diagnostico sin poder descartar otras etiologías de exudados linfocitarios como los derrames neoplásicos, secundarios colagenopatías, tromboembolismo pulmonar, etc. El quinto pilar y pero uno de los mas importantes es cultivo, que nos permitirá confirmar el diagnostico (TB confirmada) así como conocer la cepa y su sensibilidad a las drogas antituberculosas. Si bien hoy en día esta aceptado que ante un cuadro clínico compatible, en paciente joven con un exudado linfocitario en el líquido, ADA superior 70 U/l y en ausencia de causas responsables de falsos positivos (DP paraneumonico, PARC, DP neoplásico) estaos habilitados a iniciar un tratamiento antituberculoso sin necesidad de espera de el cultivo.

Muchas veces realizar un diagnóstico diferencial clínico entre TBPL y derrame pleural de etiología no tuberculosa no es sencillo, ya que los métodos convencionales, como el examen directo, cultivo del líquido pleural o la biopsia

pleural, no siempre son eficaces para realizar el diagnóstico, ya que tienen sus limitaciones.

El estudio directo del líquido pleural con técnica de Ziehl-Neelsen es positivo en menos de 5%, ya que característicamente son líquidos pauci bacilares requiriendo de una concentración de bacilos mayor a 10.000/ml.^(14,25,33,34) Sin embargo, en pacientes con coinfección por VIH, el rendimiento del directo del líquido pleural es mayor al 20%.⁽⁵⁸⁾ El cultivo, en cambio, presenta una mejor sensibilidad (24 a 58%), ya que es necesario una menor cantidad de bacilos, con un mínimo de 10 a 100 bacilos / ml viables en la muestra para obtener un resultado positivo, su principal desventaja es que estamos obligados a esperar entre 2 y 6 semanas para obtener el resultado.^(25,31,35,36)

Esta demora puede ser solucionada mediante la utilización de cultivos rápidos, con lo cual se obtienen resultados más rápidamente que con el método convencional, con un promedio de resultado positivo de 18 días frente a 33 días del método convencional.⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾ En Uruguay contamos con dicha posibilidad, utilizándose el sistema MB-BacT. Se trata de un sistema de cultivo rápido calorimétrico computarizado que funciona detectando cambios en el nivel de CO₂ en el frasco de cultivo, ante un aumento en el nivel de CO₂ se produce un cambio de color en una membrana en el fondo del frasco y de esta manera se activa una alarma.

Si bien este método es más rápido para obtener el diagnóstico, no implica que el cultivo convencional deje de existir sino todo lo contrario ya que es este último el que permite evaluar sensibilidad microbacteriana a las drogas antituberculosas. El material de cultivo se puede obtener mediante toracocentesis o biopsia pleural con aguja, si bien existen trabajos que demuestran un mayor rendimiento diagnóstico de este último (39% vs 79%)^(33,35) La biopsia y cultivo de tejido pleural son ampliamente considerados el mejor método para confirmar el diagnóstico por lo que cuando se combina el cultivo de una biopsia con el estudio histológico, el diagnóstico puede establecerse en aproximadamente el 90% de casos.⁽²⁵⁾ Sin embargo, la biopsia pleural es un método invasivo, operador dependiente, y técnicamente difícil (especialmente en niños).⁽³²⁾

A veces, para poder realizar un diagnóstico diferencial TBPL es necesario la utilización de procedimientos invasivos como la toracoscopia o toracotomía. Estos procedimientos, que requieren conocimientos y recursos técnicos elevados, puede causar complicaciones así como aumentar la morbilidad de los pacientes.

Un punto de controversia en la TBPL es el valor de estudio del esputo. Tradicionalmente se consideraba que la pleuresía tuberculosa es autónoma y por lo tanto no bacilífera. Muchos de estos conceptos están cambiando como hemos analizado. Como mencionamos con anterioridad un 86% presenta lesiones parenquimatosas asociadas en la TC. En este sentido varios trabajos (61,y AMJ) han encontrado una elevada rentabilidad en el cultivo obtenido mediante esputo inducido próxima al 55%, mientras que el directo es positivo en 12%. Estos resultados no solo son una verdadera novedad en esta entidad sino que cobran una doble importancia. Por un lado, la utilidad de esputo inducido como método de aproximación diagnóstica ya que se trata de una técnica sencilla, de bajo costo, no invasiva y de fácil realización fundamentalmente en países de bajos recursos en donde procedimientos invasivos, como la biopsia pleural, son menos accesibles. Por otro lado revierte el viejo dogma acerca de que esta entidad no es bacilífera y por ende no contagiosa.

Si bien los resultados combinados de biopsia y cultivo presentan buena rentabilidad tienen un tiempo de demora demasiado largo fundamentalmente cuando estamos frente a un paciente grave o con dudas diagnósticas. Esto ha llevado a continuar avanzando en búsqueda de una técnica diagnóstica ideal, entendiendo como aquella con una alta sensibilidad y especificidad de bajo costo y fácil realización.

Hoy contamos con una serie de biomarcadores utilizables en el estudio de un derrame pleural con sospecha de etiología tuberculosa, entre ellas las de interferón gama (INF- γ), adenosina deaminasa (ADA), interleuquina-12 p-40, interleuquina-18, proteína ácida inmunosupresora, y receptor soluble interleuquina-2. Hiraki y colaboradores (referencia) realizaron un estudio comparando estos 6 marcadores demostrando que el análisis de INF- γ es el más sensible y específico indicador de TBPL entre los más de seis marcadores biológicos. El siguiente indicador es el receptor soluble interleuquina-2, seguido de adenosina deaminasa, interleuquina-18, proteína ácida inmunosupresora y la interleuquina-12p40. Nos centraremos en el presente artículo en los dos biomarcadores más utilizados en la práctica clínica de TBPL como lo son ADA y INF γ . Es de fundamental importancia comprender que estos biomarcadores son complementarios a las técnicas existentes en la actualidad y no pretenden sustituirlas ya que es importante de cara a un tratamiento poder contar con el perfil de sensibilidad microbacteriano, más aún en zonas de alta resistencia a drogas anti tuberculosas.

DOSIFICACIÓN DE ADENOSIN DEAMINASA (ADA)

Adenosin deaminasa (ADA) es una enzima en la vía de las purinas que cataliza la conversión de adenosina y desoxiadenosina a inosina y deoxinosina liberando amoníaco. Aunque de distribución ubicua, desempeña un importante papel en la proliferación y diferenciación de células linfoides, particularmente los linfocitos T.⁽¹⁶⁾ Estos liberan ADA cuando son estimulados por la presencia de microorganismos intracelulares vivos. Por esta razón, los niveles de ADA son también examinados como un marcador de la inmunidad mediada por células y, en particular, como un marcador de activación de los linfocitos T.⁽³⁸⁾

Piras y col.⁽¹⁷⁾ en 1978, informaron por primera vez niveles altos de ADA en pacientes con TBPL. Posteriormente, varios estudios han explorado la utilidad de ADA en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa. Varios trabajos coinciden que niveles de ADA mayores a 70 UI / L son altamente sugestivos de tuberculosis (S 90-100 %, E 89-100%)⁽³⁹⁾, mientras que un nivel <40 UI / L prácticamente excluye dicho diagnóstico.

Goto y col. realizaron un metaanálisis en base a 40 estudios publicados desde 1966 a 1999⁽⁵⁹⁾ concluyó que el rendimiento de ADA en el diagnóstico de tuberculosis pleural es razonablemente bueno y adecuado para evitar la biopsia pleural en pacientes jóvenes procedentes de zonas con alta prevalencia de TB. En la práctica, la habilidad para predecir la presencia o ausencia de una enfermedad por el resultado de una prueba depende de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudiar, así como de la sensibilidad y especificidad de la prueba. Así cuando la prevalencia de la enfermedad es baja como sucede con la TBPL (menor al 1%) en los países desarrollados, el valor predictivo positivo puede ser tan bajo como 15% (esto significa que el 85% de los sujetos con un resultado positivo de la prueba

no tendrá un TBPL).⁽⁴¹⁾ En contraste, en zonas de alta prevalencia, la medición de ADA es un estudio de bajo costo, mínimamente invasiva, rápido y fácilmente accesible motivo por el cual esta prueba ha ganado popularidad debido a su alta sensibilidad y especificidad.

La especificidad de la prueba se puede incrementar estimando la relación linfocitos / neutrófilos en el líquido pleural ya que si esta relación es mayor de 0.75, se correlaciona con una concentración de ADA mayor de 50 IU / L.⁽¹⁸⁾ Esto podría establecer el diagnóstico de alta probabilidad de pleuresía tuberculosa e iniciar un tratamiento tras excluir otras etiologías que ocasionan falsos positivos.

Otra forma de aproximarnos al diagnóstico y disminuir los resultados positivos de la prueba de ADA es a través de la estimación de la relación de las diferentes isoformas.

Se diferencian dos isoformas fundamentales ADA1 y ADA2, que se diferencian por su afinidad selectiva para utilizar desoxiadenosina como un sustrato, así como su predominio en los diferentes grupos celulares. ADA1 se encuentra en todas las células, con una mayor actividad en linfocitos y monocitos y ADA2 se encuentran en monocitos / macrófagos. Un estudio publicado en 1994⁽¹⁹⁾ confirmó que la isoforma ADA2 es el principal responsable de la mayor actividad de ADA en la TBPL con una media de contribución del 88%. Por lo tanto, un derrame pleural con un alto nivel de ADA y un coeficiente ADA1/ADA total menor de 0,45 hace que el diagnóstico de tuberculosis sea de alta probabilidad, lo que sugiere que la estimación isoenzima podría aumentar la utilidad diagnóstica de ADA en el derrame pleural.

En la TBPL, la isoforma de ADA que se eleva es la ADA2, mientras que en los derrames pleurales no tuberculosos que cursan con ADA elevada lo harían a expensas de la isoforma ADA1. En teoría, sin embargo, existen otras etiologías de derrames pleurales linfocitario que también podría tener niveles elevados de ADA en el líquido pleural,⁽⁴²⁾ principalmente infecciosas como las bacterianas destacando entre ellas micoplasma, chlamidia, brucela y fundamentalmente los empiemas; causas virales como virus de mononucleosis infecciosas y causas micóticas como histoplasmosis, coccidioidomicosis son los mayores responsables de resultados falsos positivos. Los altos niveles de ADA también se han reportado en patologías no infecciosas asociadas con líquido pleural linfocitario, incluyendo patologías malignas carcinoma bronquiolo alveolar, mesotelioma, adenocarcinomas, leucemias y linfomas, enfermedades colágeno vasculares pleuritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico,^(39,40) disminuyendo la rentabilidad diagnóstica en los países con una baja prevalencia de tuberculosis.^(43,44) Los niveles de ADA en VIH / SIDA y pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos son comparables a individuos inmuno-competentes

En conclusión:

Con la disminución de la prevalencia de TBPL, el valor predictivo positivo del nivel de ADA en el líquido pleural también se reduce, pero el valor predictivo negativo en realidad aumenta. Por lo tanto, la medición del nivel de ADA en el líquido pleural puede utilizarse para descartar la etiología tuberculosa en el estudio de un derrame pleural linfocitario, independientemente de la tasa de prevalencia de la enfermedad.

Ante un líquido con resultado de exudado linfocitario y ADA no concluyente podemos recurrir a realizar el cálculo de la relación linfocito/ neutrófilo y ADA1 / ADA total para de esta manera aproximarnos aun mas al diagnóstico.

En nuestro país de acuerdo a lo antes planteado ante un paciente joven con exudado pleural linfocitario y ADA mayor a 70 UI/ l podemos iniciar un tratamiento antituberculoso sin recurrir a la realización de biopsia de pleura.

INTERFERON GAMMA (INF γ)

El grupo de interferones α , β y γ , los cuales se diferencian por su peso molecular y propiedades antigénicas, fueron originalmente identificados como agentes producidos por células infectadas por virus, los cuales podían proteger a dichas células frente a otras infecciones virales. Actualmente se sabe que los interferones son capaces de dar lugar a otra serie de acciones y cambios en el comportamiento celular, entre los que se incluyen efectos en la diferenciación y crecimiento celular, así como en la regulación del sistema inmunológico.

El Interferón gamma (γ) es producido por los linfocitos T CD4+ en respuesta a estimulación de la célula presentadora de antígeno, provocando por una lado la activación de monocitos y macrófagos y por otro lado la expansión clonal de la respuesta inmune. Su principal acción es la de activar a monocitos/ macrófagos aumentando de esta manera su capacidad bactericida a través de aumentar la expresión de receptores de alta afinidad para la porción Fc de la IgG, favoreciendo la captación de bacterias opsonizadas, como es el caso de la tuberculosis en donde también participa en la formación de los granulomas pleurales. Esta citoquina presenta otras acciones fundamentales como la de modular la síntesis de inmunoglobulinas constituyéndose en uno de los mediadores más importantes de la reacción de hipersensibilidad retardada(HR).

Varios autores han reportado altas concentraciones de INF γ en la pleuresía tuberculosa. Esto está relacionado con el aumento de la producción en el sitio de la enfermedad por parte de los linfocitos T motivo por el cual comenzó a ser utilizado como un método de diagnóstico indirecto en la TBPL. Esto a sido afirmado por un reciente metaanálisis⁽⁶²⁾ que analizó los artículos desde 1980 hasta 2006, publicado en abril del 2007 en donde concluye que interferón γ presenta una sensibilidad de 89 %, y una especificidad de 95% constituyéndose en el biomarcador más sensible y específico para el diagnóstico de TBPL. Por otra parte los autores sugieren que los pacientes con TBPL tienen una probabilidad aproximadamente 23 veces superior de presentar un resultado de positivo en comparación con los pacientes con un derrame pleural no tuberculoso. Ahora si el IFN- γ presenta un resultado negativo, la probabilidad de que este paciente presente una TBPL es de aproximadamente el 10%, lo que no es lo suficientemente bajo como para descartar la etiología tuberculosa. Siendo las causas más frecuentes en elevar los niveles de INF γ y por ende responsable de resultados falsos positivos las hemopatías malignas y los empiemas. Por lo tanto, todos los autores recomiendan que los resultados de la dosificación de IFN- γ deben interpretarse en forma paralela con los hallazgos clínicos y los resultados de las pruebas convencionales incluyendo exámenes microbiológicos y biopsia pleural antes de descartar definitivamente el diagnóstico. En cuanto a que marcador utilizar(ADA vs INF γ) en el estudio de un derrame con sospecha de etiología tuberculosa, es difícil de contestar, ya que ambos marcadores poseen adecuados valores de sensibilidad y especificidad con una mínima diferencia a favor de INF γ como

se ha mencionado. Pero los altos costos y los elevados requerimientos técnicos necesarios para realizar la dosificación de INF g en países en desarrollo, en donde la TB es endémica se recomienda realizar la dosificación de ADA.

Actualmente se están realizando nuevos métodos diagnósticos con dosificación de INF g en sangre y líquido pleural, son el QuantiFERON-TB (Cellestis Limited; Carnegie, Australia) y el T-SPOT-TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK).

El objetivo de estos nuevos métodos es poder realizar una aproximación diagnóstica rápida y segura. En este sentido existen dos líneas de estudio bien establecidas. La primera analiza la utilidad de QuantiFERON en la infección tuberculosa latente en pacientes de alto riesgo. Esta línea se basa en la utilización de INF g en sangre que, al parecer, presenta mejores resultados con una mayor precisión que la prueba de la tuberculina (PPD) en el diagnóstico de infección tuberculosa latente. Esto se basa en que la mayoría de las personas infectadas con el *Micobacterium tuberculosis* logran controlar al bacilo y desarrollan una infección latente asintomática. Esto se da actualmente en un tercio de la población mundial. Estas personas con una infección latente se enfrentan a un riesgo de reactivación en función de su estado inmune, estimándose en un 10 % en toda la vida de un paciente inmunocompetente, cifra que se eleva a un 10% por año en un paciente con VIH.⁽⁶³⁾ Con la pandemia del VIH, existe una urgente necesidad de encontrar formas más eficientes de diagnóstico de TB latente.⁽⁶⁸⁾ La prueba de la tuberculina (PPD) durante mucho tiempo ha sido, y sigue siendo el gold Standard para el diagnóstico de tuberculosis latente (ATS, 2000). PPD es una mezcla de antígenos de micobacterias, algunos de los cuales pertenecen a micobacterias no tuberculosas (MNT) y *M. bovis*. Como resultado de ello, el PPD no es la técnica adecuada para el diagnóstico de tuberculosis latente en poblaciones con alta cobertura de BCG y/o alto nivel de exposición MNT.

Por otro lado la sensibilidad del PPD es baja en personas con deterioro inmunológico (SIDA, tratamiento con inmunosupresores y desnutrición). Para intentar aumentar la especificidad en el diagnóstico de TB latente se han utilizado dos antígenos específicos de *M. tuberculosis* que no positivizan el PPD del paciente vacunado. Con estos antígenos, investigadores de la Universidad de Yonsei, Korea⁽⁶⁷⁾ tuvieron éxito en discriminar los pacientes con PPD positivo por infección latente de aquellos que lo eran por vacunación. Los resultados de este trabajo indican que el nuevo QuantiFERON-TB, sobre la base de una mezcla de antígenos específicos para *M. tuberculosis*, podría convertirse en una herramienta útil en la detección de infección tuberculosa latente, sobre todo en individuos vacunados con BCG en los países con tuberculosis endémica.

La otra utilidad, actualmente en estudio, de este método, es poder contribuir al diagnóstico de TB enfermedad, tanto pulmonar como extra-pulmonar, fundamentalmente en pacientes VIH. En este sentido, los resultados de los trabajos con QuantiFERON demuestran una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de tuberculosis en pacientes inmunocompetentes, existiendo preocupación acerca de su sensibilidad en pacientes inmunocomprometidos.⁽⁶⁵⁾ Aún no existe evidencia suficiente que apoye la utilización de este kit en el diagnóstico de TB-PL en pacientes VIH positivos. se necesitan estudios randomizados para determinar los valores de corte apropiados, así como una mejor evaluación de la utilidad y relación costo-beneficio de esta prueba antes de reco-

mendarla para su uso como una herramienta de diagnóstico en pacientes con coinfección VIH-TB.

La Cirugía

El rol del cirujano de tórax a disminuido en el diagnóstico de la TBPL en los últimos años, debido a los buenos resultados de los métodos indirectos de diagnóstico como ADA e INF g. Pero a pesar de estos buenos resultados, el cirujano continúa teniendo una participación activa y esencial en el estudio de un derrame pleural con sospecha de TBPL. Desde su primera descripción en 1955, la biopsia de pleura parietal con aguja se ha convertido en el método diagnóstico por excelencia de la TBPL, mínimamente invasiva y con un alto rendimiento diagnóstico como se ha mencionado anteriormente, siendo su principal desventaja el tiempo de espera.

Si bien macroscópicamente puede no encontrar los característicos granulomas, en un 10% de estos casos los bacilos aparecen en el directo o cultivo (Cheste 2006-19-37). Debemos estar alertas ya que existen otras causas de pleuritis granulomatosa que deben ser tenidas en cuenta como diagnóstico diferenciales de una pleuritis granulomatosa como son, micosis, sarcoidosis, artritis reumatoidea y excepcionalmente infección por nocardia.

Actualmente, con el advenimiento de la video-cirugía toracoscópica, existe un renovado interés en su utilización, ya que es menos invasiva, con mínimas complicaciones y con una elevada rentabilidad diagnóstica según algunos autores.⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾

Un estudio prospectivo comparando diferentes herramientas diagnósticas para el diagnóstico de TBPL dentro de los que se incluyen, lavado bronquial, microbiología del líquido pleural y bioquímica (ADA), biopsia cerrada, y toracoscopia concluye que ésta última es la más exacta, pero más cara herramienta para establecer el diagnóstico, con una precisión diagnóstica próxima al 100%.⁽⁷¹⁾ La ventaja de la videotoracoscopia es permitir explorar la cavidad pleural en forma íntegra incluidos los ángulos costo vertebrales donde se concentran en primer lugar los granulomas tuberculosos. Permite observar desde un inespecífico enrojecimiento de la pleura, adherencias de fibrina hasta los característicos granulomas blanco amarillentos y de esta manera realizar biopsias dirigidas con alta rentabilidad diagnóstica.

Por lo tanto, en pacientes con una presentación clínica típica de pleuritis tuberculosa, el estudio citológico, citoquímico, junto ADA y/o INF constituyen el primer paso en el diagnóstico. Pero si estas pruebas resultan negativas y existe una alta sospecha clínica de TBPL, o existe sospecha de diagnósticos diferenciales, la video toracoscopia es el método de elección. Si video toracoscopia no está disponible, la biopsia cerrada con aguja debe realizarse.

Tratamiento

La historia natural de la TBPL no tratada y, por ende, el fundamento para realizar su tratamiento es conocido desde los años 1950. Dos trabajos sobre TBPL en personal militar observaron que la misma evoluciona hacia la resolución espontánea en 4 a 16 semanas pero con un riesgo entre 43 al 65% de desarrollar una tuberculosis pulmonar o extra pulmonar en los próximos años si la misma no es tratada.^(20,21) Estos datos enfatizan la importancia del diagnóstico correcto y un tratamiento oportuno de la TBPL.

En nuestro país el tratamiento se realiza siguiendo las normas de la Comisión Honoraria para la Lucha Anti tuberculosa y enfermedades Prevalentes⁽¹⁾ de basados en la estrategia DOTS (Directly Observed treatment short course) propuesta por la OMS.

La recomendación actual para el tratamiento de la TBPL, no difiere de el tratamiento de la TB pulmonar según las pautas nacionales de la CHLA.

Algunos autores proponen iniciar un tratamiento con 4 drogas agregando Etambutol (E), esto es utilizado en caso de presentar una alta incidencia de resistencia primaria o natural a fármacos anti tuberculosos mayor a un 4%, lo cual no es el caso de nuestro país que presenta cifras que varían entre 1 y 2%, o en el caso de haber recibido tratamiento con estas drogas previamente (recaída tuberculosa) hasta tanto se disponga de un nuevo estudio de sensibilidad.

En cambio en pacientes con la coinfección VIH /TB se debe prolongar el tratamiento a siete meses, con una la segunda fase de cinco meses de duración en forma trisemanal. Si el recuento de linfocitos CD4+ es mayor de 100/ml, el esquema puede ser bisemanal si bien la duración seguirá siendo la misma (5 meses).

El clínico debe ser consciente en primer lugar de la existencia de una alta letalidad de esta coinfección por si misma, así como una mayor incidencia de efectos adversos, reacciones paradójales, trastornos de absorción e interacciones medicamentosas entre la terapia antiretroviral y la terapia antituberculosa todo lo que aumentan aun mas no solo la mortalidad sino también la adherencia a ambos tratamiento, por lo que se recomienda si la situación clínica lo permite iniciar el tratamiento antiretroviral durante la segunda fase de tratamiento antituberculoso.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides, tienen potentes efectos supresores sobre la respuesta inmune desencadenada por el organismo frente a la tuberculosis. Por lo tanto, ante la ausencia de un tratamiento específico, estos conducen a una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad⁽⁴⁵⁾. Actualmente, habida cuenta del tratamiento antituberculoso disponible se plantea que los mismos podrían tener algún beneficio. Esto ha quedado demostrado en pacientes con tuberculosis pericárdica, donde la utilización de glucocorticoides se asocia con una mayor supervivencia y una más rápida resolución del derrame, independientemente del estado inmunitario^(46,47). Esta indicación se extiende actualmente a todas aquellas formas de tuberculosis en donde el daño inflamatorio es motivo de especial preocupación como en la tuberculosis meníngea, ocular, ureteral, pericárdica y en pacientes que están gravemente enfermos con cualquier forma de tuberculosis.

Desde hace muchos años se plantea la utilización de glucocorticoides como tratamiento complementario de la TBPL intentando a través de su efecto antiinflamatorio inhibir la reacción de hipersensibilidad retardada, principal responsable de la pleuritis granulomatosa y de esta manera acelerar la reabsorción del derrame minimizando las adherencias pleurales y así evitar las secuelas. Pero estos beneficios no han podido ser aun demostrados.^(48,49,50) Tres trabajos randomizados^(22,23,24) investigaron el posible papel coadyuvante de los corticoides orales en la TBPL a una dosis de 0,75 a 1 mg / kg. / d por un período de 4 a 12 semanas. Los mismos observaron una resolución de los

signos y síntomas clínicos tales como fiebre, dolor torácico y disnea después de 7 días en los pacientes que recibieron tratamiento esteroideo versus placebo. Sin embargo todos los pacientes se encontraban asintomáticos a los 14 días.⁽²⁴⁾ Si bien existió una menor cantidad de liquido pleural en el grupo tratado con corticoides al final del tratamiento esto no se asocio con diferencias en el desarrollo de engrosamiento pleural residual o adherencias. Ninguno de los tres estudios demostró diferencias significativas sobre la función pulmonar residual entre los que recibieron esteroides y el grupos control. Estos datos fueron confirmados por una revisión Cochrane⁽⁶⁴⁾ sobre la utilidad de corticoides en el tratamiento de TBPL en pacientes VIH negativos concluyendo que no existen pruebas suficientes para determinar que los corticoides sean eficaces en el tratamiento de la tuberculosis pleural.

En pacientes VIH positivos existe preocupación en relación con el uso de esteroides, debido a que existen resultados contradictorios. Sabido es que la tuberculosis activa acelera la progresión del VIH mediante la promoción de la replicación viral en los linfocitos activados y que los glucocorticoides aumentan el riesgo de infecciones oportunistas. Sin embargo, la supresión de la activación linfocitaria y la replicación viral causada por el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides podría enlentecer la tasa de progresión de la enfermedad del VIH. Con estas interrogantes y basados en la hipótesis de que el uso de glucocorticoides como un complemento de la terapia anti tuberculosa podría disminuir la replicación viral y con esto un aumento en la supervivencia a largo plazo en pacientes con la coinfección VIH / TBPL.⁽⁵²⁾ Elliot y col. realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego para intentar demostrar el beneficio de su utilización en la TBPL en paciente VIH positivos. La principal conclusión de este ensayo es que el uso de glucocorticoides como complemento del tratamiento anti tuberculoso no mejoró la supervivencia en pacientes VIH + adultos con TBPL. Además se observó un aumento de la incidencia de sarcoma de Kaposi en el grupo tratado con corticoides, y no se encontró evidencia de que los glucocorticoides presenten algún efecto sobre la replicación viral. Por lo tanto los autores recomiendan, en vista de la falta de beneficio en la supervivencia y el aumento significativo en la incidencia de sarcoma de Kaposi (enfermedad que causa sufrimiento prolongado, difícil y costosa de tratar, y por lo general fatal), que los glucocorticoides no sean utilizados en el tratamiento de la coinfección VIH / TBPL independientemente de los demás resultados que muestran una mejoría mas rápida de los signos y síntomas clínicos, y una mas rápida y completa resolución radiológica.

Para finalizar mencionaremos brevemente el papel de la cirugía como un complemento del tratamiento farmacológico. Un punto sin controversias es el empiema tuberculoso, situación clínica excepcional, en donde el drenaje es absolutamente necesario y en algunos casos podría requerir una cirugía de decorticación.

Sin embargo en tuberculosis serofibrinosas el drenaje completo del derrame con catéter fino tipo pigtail, si bien demuestra una mas rápida mejoría de los síntomas, no ha demostrado disminuir la incidencia de engrosamiento pleural residual por lo que no se recomienda su utilización.⁽⁷³⁾

Por otro lado existen trabajos⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ que apoyan la utilización de fibrinolíticos en el derrame pleural tuberculoso loculado. En un trabajo realizado en el Hospital La Fe,

Valencia, España, donde evaluaron 29 pacientes con pleuresía tuberculosa serofibrinosa localizados divididos en dos grupos, uno tratado con urokinasa intrapleural y en el otro drenaje pleural simple.⁽⁷²⁾ La urokinasa (125.000 UI), se administró en la cavidad pleural a través de un tubo intratorácico. Este procedimiento se repitió cada 12h hasta que la cantidad de líquido pleural fue inferior a 50 cm³, momento en el cual el drenaje de tórax fue removido. Los autores concluyen que los pacientes con derrame pleural tuberculosa localizados tratados con urokinasa sufren menos engrosamiento pleural residual medido a los seis meses, que los tratados con drenaje simple. Por consiguiente, sugieren que la administración de urokinasa intrapleural es un tratamiento seguro y eficaz para los pacientes con esta presentación de TBPL.

BIBLIOGRAFÍA

- MSP Normas nacionales de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Tuberculosis en ROU. Pautas Comisión Honoraria Lucha Anti tuberculosa y Enfermedades Prevalentes 2006.
- Prof. Dr. Piñeyro L, Dr. Mérola J. Patogenia de la Tuberculosis, Infección y Enfermedad. Temas de Neumología Tomo I Capítulo 9, p. 123-130.
- Dr. Rodríguez J. Tratamiento de la Tuberculosis. Temas de Neumología Tomo I. Capítulo 12, p. 151-164.
- Farga V, y col. Pleuresía Tuberculosa. En: Tuberculosis Segunda edición 1992. Capítulo 6, p. 76-81.
- Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006; 242.
- Sharma SK, Mohan A. Extra pulmonary tuberculosis. Indian J Med Res 2004; 120:316-353.
- Harries AD. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. Lancet 1990; 335:387-390.
- Siebert AF, Haynes J Jr, Middleton R, et al. Tuberculous pleural effusion: twenty-year experience. Chest 1991; 99: 883-886.
- Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. Lancet 2006; 367:938-940.
- Lababidi HMS, Gupta K, Newman T, et al. A retrospective analysis of pleural effusion in human immunodeficiency virus infected patients [abstract]. Chest 1994; 106:86S.
- Batungwanayo J, Taelman H, Allen S, et al. Pleural effusion, TB and HIV-1 infection in Kigali, Rwanda. AIDS 1993; 7:73-79.
- Aho K, Brander E, Patiala J. Studies for primary drug resistance in tuberculosis pleurisy. Scand J Respir Dis 1968; 63S: 111-114.
- Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, et al. Tuberculosis pleural effusions. Chest 1987; 91:106-109.
- Valdes L, Alvarez S, San José E, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. Arch Intern Med 1998; 158:2017-2021.
- Richter C, Perenboom R, Mtoni I, et al. Clinical features of HIV seropositive and HIV seronegative patients with tuberculous pleural effusions in Dar es Salaam, Tanzania. Chest 1994; 106:1471-1475.
- Sharma SK, Mohan A. Adenosine deaminase in diagnosis of tuberculosis pleural effusion. Indian J Chest Dis Allied Sci 1996; 38:69-71.
- Piras MA, Gakis C, Badroni M, et al. Adenosine deaminase activity in pleural effusion: an aid to differential diagnosis. BMJ 1978; 4:1751-1752.
- Burgess LJ, Mautz FJ, Le Roux I, et al. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio: increased specificity for the diagnosis of tuberculosis pleuritis. Chest 1996; 109:414-419.
- Ungerer JJP, Oosthuizen HM, Retief JH, et al. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculosis effusions. Chest 1994; 106:33-37.
- Patiala J. Initial tuberculosis pleuritis in Finnish armed forces in 1939-1945 with special reference to eventual post pleuritic tuberculosis. Acta Tuberc Scand 1954; 36:1-57.
- Roper WH, Waring JJ. Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. Am Rev Respir Dis 1955; 71:616-634.
- Wyser C, Walzl G, Smedema JP, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculosis pleurisy: a double blind, placebo controlled, randomized study. Chest 1996; 110:333-338.
- Galarza I, Canete C, Granados A, et al. Randomized trial of corticosteroids in the treatment of tuberculosis pleurisy. Thorax 1995; 50:1305-1307.
- Lee CH, Wang WJ, Lan RS, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculosis pleurisy: a double blind, placebo controlled, randomized study. Chest 1988; 94:1256-1259.
- Epstein DM, Kline LR, et al. Tuberculous pleural effusions. Chest 1987; 91:106-9.
- Antoniskis D, Amin K, Barnes PF. Pleuritis as a manifestation of reactivation tuberculosis. Am J Med 1990; 89:447-50.
- Frye MD, Pozsik CJ, Sahn SA. Tuberculous pleurisy is more common in AIDS than in non-AIDS patients with tuberculosis. Chest 1997; 112:393-7.
- Richter C, Perenboom R, Mtoni I, et al. Clinical features of HIV-seropositive and HIV-seronegative patients with tuberculosis pleural effusion in Dar es Salaam, Tanzania. Chest 1994; 106:1471-5.
- Yilmaz MU, Kumcuoglu Z, Utkaner G, et al. Computed tomography findings of tuberculosis pleurisy. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2:164-7.
- Valdes L, San José E, Álvarez D, et al. Diagnosis of tuberculosis pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon γ . Chest 1993; 103:458-465.
- Seibert AF, Haynes J Jr, and Middleton R, et al. Tuberculous pleural effusion: twenty-year experience. Chest 1991; 99:883-886.
- Perez-Rodríguez E, Jimenez Castro D. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculosis pleuritis. Curr Opin Pulm Med 2000; 6:259-266.
- Escudero-Bueno C, García-Clemente M, Cuesta-Castro B, et al. Cytologic and bacteriologic analyzes of fluid and pleural biopsy with Cope's needle. Arch Intern Med 1990; 150:1190-1194.
- Wai W, Yeung CH, Yuk-Lins, et al. Diagnosis of tuberculosis pleural effusion by the detection of tuberculostearic acid in pleural aspirates. Chest 1991; 100:1261-1263 tuberculosis. Chest 2000; 118:1355-1364.
- Barbas C, Cukier A, de Varvalho CR, et al. The relationship between pleural fluid findings and development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. Chest 1991; 100:1264-1267.
- De Wit D, Maatens G, Steyn L. A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedures for the diagnosis of tuberculosis pleural effusion. Tuberc Lung Dis 1992; 73:262-267.
- Light RW. Pleural diseases. 3rd ed. Baltimore, MD: William & Wilkins, 1995; 154-166.
- Roth BJ. Searching for tuberculosis in the pleural space. Chest 1999; 116:3-5 areas of the United States.
- Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio: increased specificity for the diagnosis of tuberculosis pleuritis. Chest 1996; 109:414-419.
- Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, et al. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculosis pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis. Chest 1999; 116:97-103.
- Sackett DL, Haynes RB, and Guyat GH, et al. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2nd ed. Philadelphia, PA: Little & Brown, 1991; 69-152.
- Dickensoy O, Namiduru M, Hocaoglu S, et al. Increased pleural fluid adenosine deaminase in brucellosis is difficult to differentiate from tuberculosis. Respiration 2002; 69:556-559.
- Maskell NA, Butland RJ. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. Thorax 2003; 58 (suppl): ii8-ii17.
- Lee YCG, Light RW. Adenosine deaminase for lymphocytic pleural effusions. International Pleural Newsletter 2004; 2:5-6.

45. Fred L, Levin MH, Rivo JB, Barrett TF. Development of active pulmonary tuberculosis during ACTH and cortisone therapy. *JAMA* 1951; 147:242-6.
46. Strang JIG, Kakaza HHS, Gibson DG, et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculosis pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988; 2:759-64.
47. Hakim JG, Ternmouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomized placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculosis pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 2000; 84:183-8.
48. Lee C-H, Wang W-J, Lan R-S, Tsai Y-I, Chiang Y-C. Corticosteroids in the treatment of tuberculosis pleurisy. *Chest* 1988; 94:1256-9.
49. Galarza I, Canete C, Granados A, Estopa R, Manresa F. Randomized trial of corticosteroids in the treatment of tuberculosis pleurisy. *Thorax* 1995; 50:1305-7.
50. Wyser C, Walz G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk EM, van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculosis pleurisy. *Chest* 1996; 110:333-8.
51. Ross JD, Horne NW, Crofton J. Modern drug treatment in tuberculosis. 5th ed. London: The Chest Heart and Stroke Association, 1976.
52. Elliott IS, Halwiindi B, Bagshawe A, et al. Use of prednisolone in the treatment of HIV-positive tuberculosis patients. *QJ Med* 1992; 85:855-60.
53. Fraser J. Diagnostico de las Enfermedades del Tórax, 4 ed. 2002. VOL IV, capitulo XV Derrame pleural Pág.-2715-2716.
54. Kim HJ, Lee HJ, Kwon S-Y, et al. The prevalence of pulmonary parenchyma tuberculosis in patients with tuberculosis pleuritis. *Chest* 2006; 129:1253-1258. *Am Rev Respir Dis* 1955; 71:473-50.
55. Chest imagen ref 31.
56. Light RW, Lee YCG, editors. Textbook of pleural disease. London: Arnold; 2003.
57. Adelman M, Albelda SM, Gottliels J, et al. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984; 77:915-920.
58. Heyderman RS, Makunike R, Muza T, et al. Pleural tuberculosis in Harare, Zimbabwe: the relationship between HIV, CD4 lymphocyte count, granuloma formation and disseminated disease. *Trop Med Int Health* 1998; 3:14-20.
59. Maartens G, Bateman ED. Tuberculosis pleural effusion increased yield with besides inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Tórax* 1991; 46:96-99.
60. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur. Respir J* 1997; 10:942-947.
61. Condé MB, Loivos AC, Rezenda VM, et al. Yield of sputum induction in diagnosis of pleural tuberculosis. *Am. J Respir Crit Care Med* 2003; 167:723-725. *pacientes con tuberculosis: diagnostico y resultados terapéuticos con esquemas de 9 y 6 meses. Med Clin (Barc).*
62. Jing Jiang, MD; Huan-Zhong, MD, PhD; Qiu-Li, MD; Shou-Ming Qin; and Xue-Jun Qin, MD. Diagnostic Value of Interferon gamma in Tuberculous Pleuresy; Metaanalysis. *Chest* 2007; 131:1133-1141.
63. Arun Gopi, MBBS; Sethu M. Madhavan, MD; Surendra K, Sharma, MD, PhD; and Steven A Sahn, MD, FCCP. Diagnosis and treatment of tuberculous Pleural Effusion in 2006 *Chest* 2007; 131:880-889.
64. Matchaba PT, Volmink J. Esteroides para tratar la pleuritis tuberculosa (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4.
65. Kamaldeen Baba, Steinar Sørnes, Anwar A Hoosen, Jacob M Lekabe, Mathew J Mpe, Nina Langeland and Anne M Dyrhol-Riise. Evaluation of immune responses in HIV infected patients with pleural tuberculosis by the QuantiFERON TB-Gold interferon-gamma assay. Institute of Medicine, University of Bergen, Norway. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8:35doi:10.1186/1471-2334-8-35.
66. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculosis pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin. Biochem* 2003; 40:374-381.
67. Keisuke Aoe, MD, PhD; Akio Hiraki, MD, PhD; Tomoyuki Murakami, MD, PhD; Ryosuke Eda, MD, PhD; Tadashi Maeda, MD, PhD; Kazuro Sugi, MD, PhD; and Hiroyasu Takeyama, MD, PhD. Diagnostic significance of Interferon g in tuberculous pleural effusions. (*CHEST* 2003; 123:740-744).
68. Seok -Yong Eum, Ye - Jin Lee, Hyun - Kyung Kwak, Jin-Hong Min, Soo-Hee Hwang, Laura E. Via, Clifton E. Barry, III, and Sang-Nae Cho. Evaluation of the diagnostic utility of a whole blood interferon- γ assay for determining the risk of exposure to *Mycobacterium tuberculosis* in BCG-vaccinated individuals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 June ; 61(2): 181-186.
69. De Groot M, Walter G. Thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions. *S Af Med J*. 1988; 88(6): 706-11.
70. Petrakis I, Katsamouris A, Drossitis I, Chalkiadakis G. Video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and treatment of chest disease. *Surg. Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999; 9(6):409-13.
71. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22:589-591.
72. Cases Viedma E, Lorenzo Dus MJ, Gonzalez-Molina A, Sanchis Aldas JL et al. A study of loculated tuberculous pleural effusions treated with intrapleuralurokinase. *Respir Med*. 2006; 100: 2037-42.
73. Y-F Lai, T-Y Chao, Y-H Wang, A-S Lin. Pigtail drainage in the treatment of tuberculous pleural effusions: a randomised study. *Thorax* 2003; 58:149-152.
74. Lee SH, Lee SR, Lee SY, Park SM, Suh JK, Cho JY, Shim JJ, In KH, Yoo SH, Kang KH. A comparative study of therapeutic modalities in loculated tuberculous pleural effusions. In *Tuberculosis and Respiratory Disease*. 1996 Vol 43, Issue 5, pag 683-692.

TOXICIDAD HEPÁTICA POR FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Dra. Andrea San Martín
Asistente de Instituto de Neumología.
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis ha sido una de las enfermedades frecuentes a nivel mundial durante los pasados 40 años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha comunicado que un tercio de la población del mundo está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*.

Es responsable de dos millones de muertes por año, 98% en países en desarrollo. Según el reporte de la OMS del año 2005, se calcula que en el mundo se hacen cada año 9 millones de tratamientos para tuberculosis.

Por las características del patógeno: su crecimiento lento, su pared rica en lípidos, su localización tanto extracelular como intracelular y sus múltiples mecanismos de resistencia, la infección por *M. tuberculosis* es una condición especial que obliga a suministrar siempre un tratamiento combinado, que incluya como mínimo tres medicamentos potencialmente hepatotóxicos: isoniazida, rifampicina y pirazinamida, que se administran diaria o intermitentemente por varios meses incrementando la posibilidad de aparición

de daño hepático. La importancia de reconocer y diagnosticar la toxicidad hepática radica en su gravedad potencial.

El hígado es el principal órgano implicado en la biotransformación de cualquier sustancia ajena al organismo. Este hecho lo hace especialmente vulnerable a los fenómenos de toxicidad. Se conocen más de mil compuestos que inducen toxicidad hepática; de estos, los medicamentos son responsables del 40 al 50% de los casos de lesión hepática y del 25 al 30% de los casos de hepatitis fulminante.

La incidencia reportada de toxicidad hepática por medicamentos en general es baja, si bien se reconoce que ésta se encuentra subestimada. Este sub-diagnóstico se debe a la existencia de un importante subregistro y a la dificultad para el diagnóstico. En algunas series en la literatura se reporta una incidencia anual de 14 por cada 100.000 habitantes.

La incidencia de toxicidad hepática producida específicamente por medicamentos antituberculosos varía del 5 al 33%.⁽¹⁾ Esta amplia variación se debe a múltiples causas: diferentes poblaciones estudiadas, con diferencias genotípicas, múltiples esquemas de tratamiento realizados, variaciones en la definición de hepatotoxicidad y diferencias en el monitoreo de los planes terapéuticos.

Gulbay y cols realizaron un estudio retrospectivo durante 17 años en el que describieron los efectos adversos de los medicamentos antituberculosos en una población de 1.149 pacientes; encontraron un 4,9% de alteraciones en el perfil hepático, 2,4% de toxicidad hepática y 0,8% de falla hepática fulminante. Pirazinamida fue la droga que más frecuentemente produjo esta reacción adversa.⁽²⁾

Daphne Yee y cols. realizaron un estudio para estimar la incidencia y factores de riesgo de los principales efectos adversos de los medicamentos anti-TB de primera línea. Evaluaron a 430 pacientes tratados con anti-TB. Los resultados mostraron que la incidencia de grandes efectos adversos era de 1,48 por 100 personas/mes de exposición para pirazinamida, comparado con el 0,49 para isoniazida, 0,43 para Rifampina y 0,07 para Etambutol. La aparición de efectos adversos importantes en ese estudio estaba asociada con el sexo, edad superior a 60 años, asiáticos, y resultado positivo para virus de la inmunodeficiencia humana.⁽³⁾

En otro estudio realizado en Hong Kong, (Chang y col. 2007) se incluyeron 3007 pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento estándar, 167 (5,6%) presentaron hepatotoxicidad. Cuatro de ellos fallecieron y todos eran mayores de 65 años. Al igual que en los trabajos anteriores, pirazinamida se menciona como el fármaco probablemente responsable. Un meta-análisis realizado por Steele y col. mirando la incidencia de hepatitis en todos los estudios de 1966 a 1989 que utilizaron regímenes con isoniazida sin rifampina, rifampina sin isoniazida, y regímenes con ambos, reveló que la incidencia de hepatitis clínica era mayor en regímenes con ambos (2,7%) que en los de isoniazida sola (1,6%).⁽⁴⁾ Los autores sugirieron que este efecto era aditivo y no sinérgico, por tanto el uso de los dos medicamentos conjuntos no está contraindicado.

El diagnóstico precoz de daño hepático por los anti-TB reduce la tasa de mortalidad. La tasa de muertes debidas a daño hepático es de 50% si se continúa con el medicamento después del aumento de transaminasas por encima de tres veces el valor basal. Con la suspensión del tratamiento, esta tasa puede descender al 10.

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TOXICIDAD HEPÁTICA

No se debe analizar la toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos como un simple fenómeno de causa a efecto en el que un medicamento específico induce un tipo de lesión hepática. Se ha demostrado que diferentes factores como la raza, la edad y el sexo incrementan la susceptibilidad al desarrollo de lesión hepática por anti-TB (Tabla I). También se han identificado como factores de riesgo algunas comorbilidades: abuso de alcohol, desnutrición, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipoalbuminemia, infección por VIH y hepatitis virales B y C. Se postula que un factor de riesgo importante es el polimorfismo genético. El estudio del genotipo y el fenotipo de la N-acetiltransferasa 2 (NAT2) ha revelado alelos diferentes, asociados con la rapidez o la lentitud de la acetilación; en los acetiladores lentos habría mayor el riesgo de toxicidad inducida por isoniazida, y la presencia del complejo mayor de histocompatibilidad HLA DQ se asocia con mayor incidencia de alteraciones hepáticas.

Tabla I. Factores de riesgo para toxicidad hepática

Raza: negra y asiáticos
Edad: niños y ancianos
Sexo: Mujeres
Abuso de alcohol
Desnutrición
Obesidad
Hepatitis viral B y C
VIH
Dosis elevadas de anti-tuberculosos
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Polimorfismo genético
Interacciones con otros medicamentos (comitoína)

MECANISMOS DE TOXICIDAD HEPÁTICA

El daño hepático por drogas tiene como patogenia varios mecanismos: toxicidad directa del fármaco, toxicidad de sus metabolitos o respuesta inmune-mediada que afecta el hepatocito, la célula del epitelio biliar o la vasculatura hepática (vasculitis).

En general la toxicidad hepática inducida por medicamentos se puede clasificar en tres grandes tipos de reacciones: intrínsecas, idiosincrásicas y reacciones de hipersensibilidad.

1) Reacciones intrínsecas: son predecibles y dependientes de la dosis. Son rápidas y se dan por liberación de radicales libres, con producción de necrosis hepatocítica.

2) Reacciones idiosincrásicas: pueden ocurrir con cualquier dosis, tienen un período de latencia variable desde días hasta meses, se producen por un mecanismo inmune o de manera indirecta por un metabolito. Dan colestasis o injuria hepato-celular. La toxicidad hepática producida por la terapia antituberculosa se debe fundamentalmente a este segundo tipo de reacción.

3) Reacciones de hipersensibilidad: se producen por drogas inmunogénicas que, ellas mismas o sus metabolitos, producen, por mecanismo hapteno o formación de neo-antígenos, una respuesta citotóxica dependiente de

anticuerpos, células T, o respuestas de hipersensibilidad eosinofílica, con estimulación de la apoptosis.

DIAGNÓSTICO Y PATRONES DE TOXICIDAD HEPÁTICA

El diagnóstico de daño hepático inducido por drogas es de exclusión, siempre se deben pensar y descartar otras causas de injuria hepática, fundamentalmente de etiología viral. El daño hepático aparece usualmente semanas o meses después de iniciado el fármaco. La confirmación diagnóstica se obtiene por un aumento de las transaminasas con normalización luego de suspender el fármaco.

La expresión clínica de la toxicidad hepática es muy variada por lo que puede simular cualquier enfermedad hepática.

El tipo de lesión depende fundamentalmente de la célula hepática predominantemente afectada. La lesión de los hepatocitos puede producir hepatitis aguda o crónica, esteatosis, hepatitis colestásica o necrosis. De todas estas alteraciones, las más frecuentes son la necrosis hepatocelular y la hepatitis colestásica.

Como consecuencia de la variedad de lesiones, los hallazgos clínicos y de laboratorio relacionados con la toxicidad hepática incluyen un amplio espectro de signos y síntomas, desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas, sin progresión a pesar de continuar el tratamiento, hasta la falla hepática fulminante.

La falla hepática fulminante se da en un 10% de los pacientes tratados, es de altísima mortalidad si no recibe trasplante hepático, mejorando espontáneamente solo en un 10% de los casos.^(5, 6)

Es importante resaltar que con frecuencia el patrón de alteración hepática ocasionado por los medicamentos antituberculosos es mixto.

Los criterios diagnósticos para definir toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos son los mismos que para otros medicamentos; surgieron en 2001, de un consenso integrado por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA, y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (Tabla II).

Tabla II. Criterios diagnósticos. Toxicidad hepática por medicamentos

- Aumento mayor de tres veces por encima del límite superior normal para las aminotransferasas TGO y TGP y de dos veces para las fosfatasa alcalina (FA), sin síntomas
- Aumento de las aminotransferasas mayor de tres veces el límite superior de lo normal con presencia de síntomas
- Aumento de las aminotransferasas mayor de cinco veces el límite superior de lo normal con o sin presencia de síntomas
- Incremento de las bilirrubinas más de dos veces el valor normal

TOXICIDAD HEPÁTICA POR ISONIAZIDA

La isoniazida es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis. Se ha estimado que el 10-20% de los pacientes que reciben isoniazida presentan elevación de las enzimas hepáticas. En caso de daño hepático leve subclínico, la reacción no progresa a hepatitis declarada y se recupera completamente a pesar de continuar con la droga. Hasta la fecha se han propuesto diferentes mecanismos de toxicidad hepática por isoniazida; de ellos, el más mencionado es la producción de un metabolito, la monoacetil-hidrazina, que actúa como agresor del hepatocito. La rápida o lenta velocidad de acetilación de la isoniazida en el hígado se ha discutido como probable mecanismo de la hepatotoxicidad de la isoniazida. Antes se creía que los acetiladores rápidos podían tener más riesgo de hepatitis por isoniazida que los acetiladores lentos. La monoacetil-hidrazina, se forma más rápidamente en los acetiladores rápidos que en los lentos. Por el contrario, los acetiladores rápidos también eliminarán este compuesto más rápidamente que los lentos, lo que debería equiparar el riesgo de toxicidad. Así que parece que el estado acetilador sólo no explica el desarrollo de hepatitis por isoniazida.

El estrés oxidativo es otro de los mecanismos por los cuales se explica la toxicidad de la isoniazida. Además de este último mecanismo, se postula que la isoniazida, junto con otros medicamentos antituberculosos que producen daño hepatocelular, también ocasionan esteatosis hepática y aumento del calcio intracelular que a su vez activa la fosfolipasa A2, degradando fosfolípidos de la membrana.

Algunas evidencias sugirieron inicialmente que el uso concomitante de isoniazida y rifampina podría elevar la incidencia de hepatotoxicidad. Se cree que la rifampicina puede inducir el metabolismo de la isoniazida a las hepatotoxinas.

TOXICIDAD HEPÁTICA POR RIFAMPICINA

Este medicamento bactericida, derivado de la rifamicina B, se sumó a la terapia antituberculosa en 1962. Actúa por inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ADN, formando un complejo medicamento-enzima que lleva a suprimir la síntesis de ARN. Uno de los mecanismos de toxicidad hepática propuesto, al igual que para la isoniazida, es una alteración en los fosfolípidos de la membrana secundaria a un aumento del estrés oxidativo pero, teniendo en cuenta las diferencias en el patrón de lesión hepática, se propone que la rifampicina alteraría la captación hepática de sales biliares y bilirrubina, compitiendo con estos compuestos por la unión con proteínas intracelulares, modificando de esta manera la excreción de bilirrubina y llevando a la aparición de colestasis. Por su efecto inductor enzimático aumenta la toxicidad por INH cuando ambas se administran simultáneamente.

TOXICIDAD HEPÁTICA POR PIRAZINAMIDA

De todos los medicamentos antituberculosos, la pirazinamida es el que tiene mayor probabilidad de producir daño hepático. Se han descrito casos de falla hepática fulminante, hepatitis crónica activa y hepatitis granulomatosa. El mecanismo de toxicidad está relacionado con la dosis y por mecanismo de hipersensibilidad. Con este medicamento se ha reportado toxicidad hepática en 15% de los pacientes que reciben diariamente 40 a 50 mg/kg por más de 2 meses, pero cabe resaltar que la dosis actual es de 15 a 30 mg/kg con un máximo de 2 g/día y por solo 2 meses.

COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS Y TOXICIDAD HEPÁTICA

Dado que la infección por *M. tuberculosis* obliga a suministrar siempre un tratamiento combinado, ello aumenta el riesgo de toxicidad hepática. El mecanismo de potenciación de la toxicidad hepática de la combinación de isoniazida con rifampicina se explica por la inducción de la isoenzima 2E1 del Citocromo P450 por la rifampicina con aumento de los metabolitos tóxicos de la isoniazida. Actualmente se plantea como otro mecanismo el estrés oxidativo mitocondrial que la lleva a desarrollar alteraciones en la permeabilidad, y esto a su vez produce un incremento en la apoptosis de los hepatocitos.

TRATAMIENTO

Hasta la fecha no se ha encontrado un tratamiento mejor para la toxicidad hepática inducida por medicamentos antituberculosos que suspender la administración de éstos.

El esquema primario planteado por la CHLA puede aplicarse totalmente a pacientes con antecedentes de afecciones hepáticas, siempre y cuando al inicio del tratamiento no presenten evidencia clínica y/o paraclínica de enfermedad hepática crónica. En pacientes con Hepatopatía crónica la CHLA recomienda aplicar esquemas que no contengan pirazinamida, por ejemplo isoniacida más rifampicina con el agregado de etambutol o estreptomycinina en la primer fase, seguida de una fase

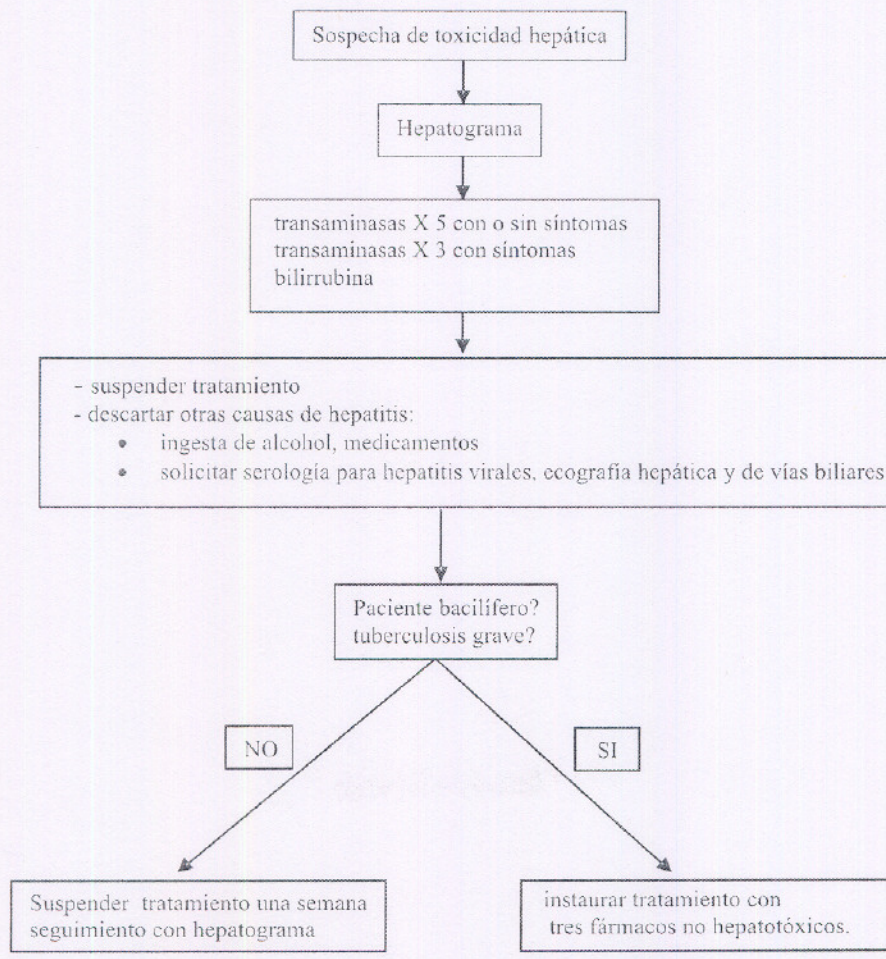
de 7 meses con isoniazida y rifampicina. Otra alternativa es isoniacida, etambutol y estreptomycinina en la fase inicial y una fase de continuación de 10 meses con isoniacida y etambutol.

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. Sin embargo, los controles clínicos y de laboratorio deben ser más frecuentes.

Cuando las transaminasas aumentan más de cinco veces el límite superior normal con o sin síntomas, o existe aumento de las enzimas más de tres veces con síntomas, o hay aumento de la bilirrubina, los fármacos deben suspenderse y el paciente debe ser evaluado con un exhaustivo interrogatorio sobre enfermedades hepáticas y/o biliares preexistentes, alcoholismo, ingesta de medicamentos; debe solicitarse, además, serología para hepatitis virales y ecografía hepática y de vías biliares. En presencia de un paciente bacilífero ó cursando una tuberculosis grave se debe instaurar un tratamiento con tres fármacos no hepatotóxicos. Si el paciente no es bacilífero ó se trata de una forma de tuberculosis no grave se suspende el tratamiento por una semana, y realizar seguimiento con hepatograma (cuadro 1).

Una vez normalizados los niveles de aminotransferasas se reanuda la administración de los medicamentos

CUADRO 1: ESQUEMA FRENTE A SOSPECHA DE TOXICIDAD POR ANTI-TB



antituberculosos previamente suspendidos. La razón para considerar la reintroducción del tratamiento antituberculoso con medicamentos como isoniazida y rifampicina se debe a que los esquemas que no incluyen estos fármacos son más prolongados, de menor eficacia y con mayor riesgo de resistencia.

Es importante que en el proceso de reintroducción de los medicamentos antituberculosos se haga un seguimiento cuidadoso de las pruebas de función hepática dos veces por semana.

Cuando el hepatograma se normaliza el tratamiento se reanuda con rifampicina. Si no se producen alteraciones en el funcional hepático luego de una semana, se agrega isoniazida. La pirazinamida puede re-introducirse una semana después de iniciada isoniazida, siempre y cuando no se produzcan alteraciones del funcional hepático durante el lapso correspondiente.

Si la hepatotoxicidad fue severa no conviene agregarla. 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.

PREVENCIÓN DE HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS ANTI-TUBERCULOSOS

La historia clínica permitirá identificar factores de riesgo para hepatotoxicidad: edad, sexo femenino, consumo de alcohol, transaminasas elevadas antes de iniciar el tratamiento, hipoalbuminemia, tuberculosis muy avanzada, coinfección con VIH y hepatitis B y C. El examen físico es muy importante para hallar signos de insuficiencia hepática. Es recomendable informar por escrito al paciente sobre posibles reacciones adversas. Es muy importante advertir al paciente que debe suspender el tratamiento y consultar de inmediato al médico si aparecen náuseas y vómitos persistentes, dolor abdominal y/o ictericia.

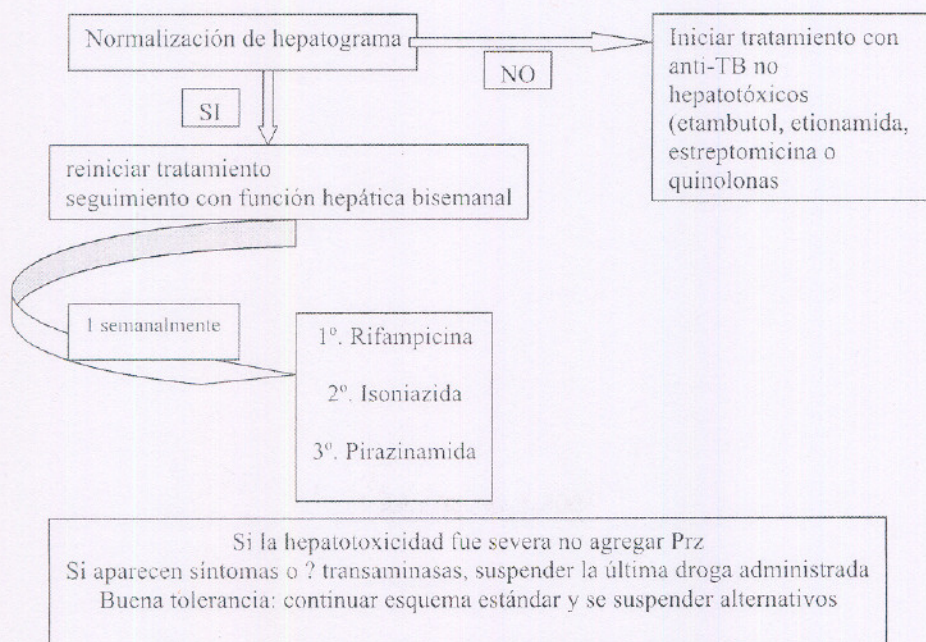
Para disminuir el riesgo de daño hepático de los anti-TB son útiles los siguientes puntos:

- Registrar los niveles basales de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento anti-TB
- Monitorizar los niveles séricos de transaminasas. En pacientes con factores de riesgo mencionados anteriormente este debe realizarse semanalmente el primer mes y quincenalmente el segundo. En pacientes sin factores de riesgo, el hepatograma puede repetirse sólo si hay síntomas de toxicidad hepática
- Suspender el tratamiento inmediatamente cuando esté indicado
- Evitar el uso concomitante de anti-TB con inductores del CYT-P450 y otros hepatotóxicos, fundamentalmente alertar del riesgo de consumo de alcohol

CONCLUSIONES

Los fármacos anti-tuberculosos pueden causar efectos adversos significativos tanto en cantidad como en gravedad. Estas reacciones adversas pueden llevar a la hospitalización, aumento de estancia hospitalaria e incluso la muerte. Generan interrupción, cambios y prolongación del tratamiento y riesgo de resistencia bacteriana. A todo paciente se le deben hacer pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento, con el fin de descartar otras enfermedades de base. El contar con valores iniciales permite evidenciar tempranamente pequeñas alteraciones que sugieran el inicio de una toxicidad hepática asociada a los medicamentos antituberculosos. El seguimiento adecuado del paciente según la presencia de factores de riesgo y aparición de síntomas de toxicidad es fundamental. Si se suspende tempranamente el tratamiento antituberculoso y

CUADRO 2: REINTRODUCCIÓN DE TRATAMIENTO



se inicia una vigilancia cuidadosa de la función hepática, hasta lograr la mejoría de las pruebas, se evitarán serias consecuencias sobre el hígado y se podrá reanudar el tratamiento lo que redundará en beneficio del paciente.

Cuando se hayan normalizado las pruebas, se puede iniciar el esquema de reanudación anteriormente expuesto; pero si las pruebas continúan alteradas se recomienda suspender los medicamentos implicados e iniciar el tratamiento con otros antituberculosos que tengan menor potencial hepatotóxico como: etambutol, etionamida, aminoglicósidos como la estreptomina o quinolonas de amplio espectro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, et al.: ATS Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-952
2. Gülbay BE, Gürkan OU, Yildiz OA, Önen ZP, Erkekol FÖ, Baccioglu A, Acican T. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respiratory Medicine* 2006, 100:1834-1842
3. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I and Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:1472-1471
4. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest* 1991;99:465-471.
5. Hughes R D, Wendon J, Gimson A E S. Acute liver failure. *Gut* 1991; 2 (Suppl): 86-91.
6. Tost JR, Vidal R., Caylà J et al. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain *INT J TUBERC LUNG DIS* 9(5):534-540 © 2005 The Union
7. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbagh M, Shalviri G. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. *Pharmacy Practice* 2006; 4(3): 134-138.
8. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y enfermedades prevalentes. Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Abril 2008
9. Yew WW, Leung CC. Update in Tuberculosis 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, March 1, 2008; 177(5): 479 - 485.
10. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Tam CM. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter? *Eur Respir J* 2007;29:347-351

ALGUNAS APLICACIONES DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN TUBERCULOSIS

Gonzalo Greif

Unidad de Biología Molecular. Instituto Pasteur de Montevideo.

Carlos Robello

Unidad de Biología Molecular. Instituto Pasteur de Montevideo. Depto. de Bioquímica. Facultad de Medicina. UdelaR.

El descubrimiento por Watson y Crick de la estructura del ADN abrió las puertas a la denominada biología molecular. Varias técnicas permitieron perfeccionar la capacidad de analizar los genes y sus modificaciones, y en particular el advenimiento de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) fue un factor exponencial de

aceleración en el desarrollo de estas técnicas, las cuales se volvieron accesibles desde hace ya varios años a laboratorios no especializados. Los progresos espectaculares en las técnicas de secuenciado permitieron entrar en la era de los proyectos genoma, generando conocimientos insospechados de directo impacto en la medicina. Desde los microorganismos menos evolucionados, pasando por procariontes patógenos, hasta la secuenciación del genoma humano, constituyeron hitos de la biología molecular.

La medicina ha sido una de las áreas que más se ha nutrido de este progreso científico-tecnológico. Hoy podemos afirmar que muchos de los procesos patológicos se explican y analizan sobre una base molecular debido a los avances en el campo de las ciencias básicas, lo que ha conducido al concepto actual de medicina molecular. Es así que la medicina molecular constituye actualmente un área que complementa a la medicina clínica. Del diálogo y comprensión entre ambos campos dependerá que se pueda mejorar sustancialmente la calidad de la atención sanitaria en nuestro país. Este fenómeno queda claramente de manifiesto en el estudio de la tuberculosis, como intentaremos analizar resumidamente.

TIPIFICACIÓN DE AISLADOS

La técnica de PCR es una valiosa herramienta para la tipificación de aislados. Para ello no es necesario secuenciar un genoma completo, sino que el análisis de pequeños sectores en el ADN de micobacterias ya es suficiente para conocer la cepa. La tipificación molecular de cepas aisladas es imprescindible para poder realizar estudios epidemiológicos, de incidencia, de presencia de diferentes cepas y su variabilidad, así como también determinar cuántos tipos de cepas son las causantes de los nuevos casos de TB, en que lugares lo hacen y que características tienen (virulencia, resistencia a fármacos, etc).

Un ejemplo evidente de la necesidad de este tipo de estudios se puede observar en los análisis epidemiológicos que se llevan a cabo en algunos países y que permiten diseñar políticas específicas contra la tuberculosis. Es importante poder distinguir si, en un área determinada de la población afectada por tuberculosis, ésta se debe a una infección reciente o a la reactivación de una tuberculosis latente. Si, en efecto, los casos por infección reciente son significativos, deben intensificarse las medidas de búsqueda de casos y su tratamiento. Si, por el contrario, es la infección latente la causa principal, deberán aplicarse las medidas para prevenir la reactivación.

Otra posible utilidad es en pacientes que reciben o han recibido tratamiento anti-tuberculosis y aparecen resistencias en nuevos cultivos. La genotipificación permite distinguir si se trata de una reinfección exógena o si es la misma cepa que se ha hecho resistente. En este último caso habría que investigar el cumplimiento terapéutico del paciente, la posibilidad de mal absorción de los fármacos o la interacción farmacológica⁽¹⁾.

La genotipificación permite también la comparación de familias de *M. tuberculosis* en las bases de datos internacionales existentes, y de este modo detectar y controlar brotes amplios que podrían no identificarse adecuadamente en estudios de ámbito local².

Es importante que se conozcan qué cepas son las que predominan en nuestra comunidad, así como determinar por qué se transmiten y qué colectivos precisan de un mayor

cuidado. Todo ello exige la realización de continuos estudios en nuestro país, a través de centros de referencia que permitan coordinar toda esta información.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR Y TUBERCULOSIS

Las técnicas de PCR son rápidas y de sencilla instrumentación. Un resultado por esta técnica puede demorar 3 horas, y la misma se puede aplicar para diagnosticar casos de TB a partir de diferentes fuentes (esputos, aspirados traqueales, lavados bronquioalveolares). Produce resultados tan rápidamente como una baciloscopia pero con mayor sensibilidad, de manera que permite detectar casos con baciloscopia negativa. La probabilidad de detectar el bacilo por PCR depende de la cantidad de bacilos presentes en la muestra y no está críticamente afectada por las condiciones de transporte de la misma. Es útil para confirmar o descartar muy rápidamente la presencia del bacilo de la TB en muestras en las que se observan microscópicamente bacilos ácido resistentes que pueden ser micobacterias ambientales, por ejemplo en esputos de pacientes infectados por VIH con inmunosupresión avanzada que pueden estar padeciendo una micobacteriosis.

RESISTENCIA A FÁRMACOS

La emergencia de bacilos resistentes a fármacos antituberculosos constituye una amenaza a los programas de control de la TB a nivel mundial. Las 5 drogas de primera línea junto con sus regímenes de administración son utilizadas desde hace 30 años, lo que demuestra la escasez de desarrollo de nuevas drogas. Los regímenes de terapia multidrogas son utilizados para evitar la aparición de cepas resistentes. La falta de adherencia a los tratamientos puede provocar entonces la aparición y diseminación de cepas resistentes.

La resistencia de estas cepas se debe en general a mutaciones puntuales en regiones génicas particulares en el genoma del bacilo. Muchas de estas mutaciones modifican la proteína blanco de la droga de modo de disminuir la interacción, y de este modo el efecto de la droga, como sucede en la resistencia a rifampicina.

Existen diversas técnicas moleculares disponibles para el estudio de la resistencia. La mayoría se basa en la amplificación de un fragmento génico específico seguido del análisis del producto de amplificación de modo de identificar la mutación génica asociada con la resistencia. La presencia o ausencia de la mutación puede ser determinada por diversos métodos. El método más preciso consiste en la secuenciación del fragmento amplificado, donde pueden evidenciarse nuevas mutaciones en esa región (además de las conocidas) que puedan explicar la resistencia. Como señalamos antes, estas técnicas son rápidas y pueden realizarse a partir de diferentes muestras de pacientes (esputos, aspirados traqueales, lavados bronquioalveolares), por lo que la instrumentación de métodos sencillos de detección de mutaciones permitiría anticipar una posible resistencia a fármacos por varias semanas, redundando en una mayor eficacia terapéutica.

EN SUMA

Los métodos de biología molecular han mejorado significativamente la identificación de la tuberculosis. Estas

nuevas herramientas no sustituyen la microbiología clásica, sino que actúan de forma complementaria. El cultivo en medio líquido combinado con la identificación por biología molecular, permite el diagnóstico, la tipificación de cepas, o la detección de mutaciones que generen resistencia, todo lo cual redundará en mejoras no sólo en la terapéutica sino también en la vigilancia epidemiológica (presencia de cepas MDR y XDR por ejemplo). En tuberculosis la convergencia de la medicina molecular y la medicina clínica ha generado cambios cualitativos en el análisis epidemiológico y las conductas terapéuticas a nivel mundial, por lo que entendemos indispensable profundizar este aspecto a nivel nacional.

NOTAS

¹ Mathema, B., Kurepina, N., Bifani, P., Kreiswirth, B. Molecular Epidemiology of Tuberculosis: Current Insights. Clin. Microbiol. Rev. 2006, p. 658-685.

² García-Pachón, Ey, Rodríguez, J.C. Epidemiología molecular de la tuberculosis: principales hallazgos y su aplicación en España. Arch Bronconeumol. 2005;41(11):618-24.

¿QUE APORTAN LAS TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR AL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS?

Dra. Cecilia Coitinho

Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. CHLA-EP.

Departamento de Laboratorio. Centro de Referencia Nacional para Mycobacterias. CERNAMY.

NUEVO ROL DE LOS LABORATORIOS

La tuberculosis (TB) sigue planteando en la actualidad importantes problemas epidemiológicos, de diagnóstico clínico y microbiológico, y terapéuticos.

Si bien las "técnicas de oro convencionales" continúan siendo útiles, no son suficientes si queremos desarrollar programas de erradicación de la TB.

La estimación de que más de la mitad de los 10 millones de casos reportados anualmente son infecciones pulmonares y extrapulmonares con baciloscopias negativas, plantea nuevos desafíos a los laboratorios en procura de implementar técnicas que permitan obtener resultados más rápidos, confiables y con una buena relación costo - beneficio.

Además el paciente con TB y la población en general tienen derecho desde un punto de vista ético a acceder a la "Lex Artis", aun si este reside en áreas donde los laboratorios no son capaces de proveer estos servicios.

APLICACIONES DE LAS TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

- Epidemiología
- Diagnóstico
- Identificación
- Sensibilidad a los fármacos antituberculosos
- Estudios filogenéticos

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR

Es la integración de los métodos genotípicos y las investigaciones epidemiológicas clásicas para entender la distribución de la enfermedad y los modos de transmisión en la población.

Objetivos:

- Seguir el curso de las cepas de *M. tuberculosis* en la población
- Investigar si cepas diversas difieren en sus propiedades clínicas y epidemiológicas
- Asociación de las características clínicas y epidemiológicas con las propiedades biológicas.
- Investigación de las cadenas de transmisión prevalentes en grupos y/o escenarios seleccionados
- Determinar la proporción de transmisión reciente versus eventos reactivación
- Diagnosticar infecciones mixtas
- Estudiar la diversidad global genética del bacilo de la TB (construcción de Bases de Datos)

ALGUNOS MÉTODOS MOLECULARES MÁS UTILIZADOS

IS6110-RFLP POLIMORFISMO DE LONGITUD DE LOS FRAGMENTOS DE RESTRICCIÓN

Fundamento: se basa en estudiar el número de veces que se repite el fragmento IS6110 en el genoma de las mycobacterias (generalmente entre 0 y 25 veces). Fue el primer método de genotipificación estandarizado internacionalmente. Es el método de referencia.

Es una técnica muy reproducible y útil para distinguir los aislamientos relacionados epidemiológicamente de los

no relacionados de manera que se utiliza como marcador de transmisión reciente.

APLICACIONES DE IS6110-RFLP.

A NIVEL INDIVIDUAL

- detectar infecciones mixtas, en los fracasos de tratamiento nos permite comparar las cepas y determinar resistencia adquirida versus reinfección con cepa resistente.

A NIVEL POBLACIONAL

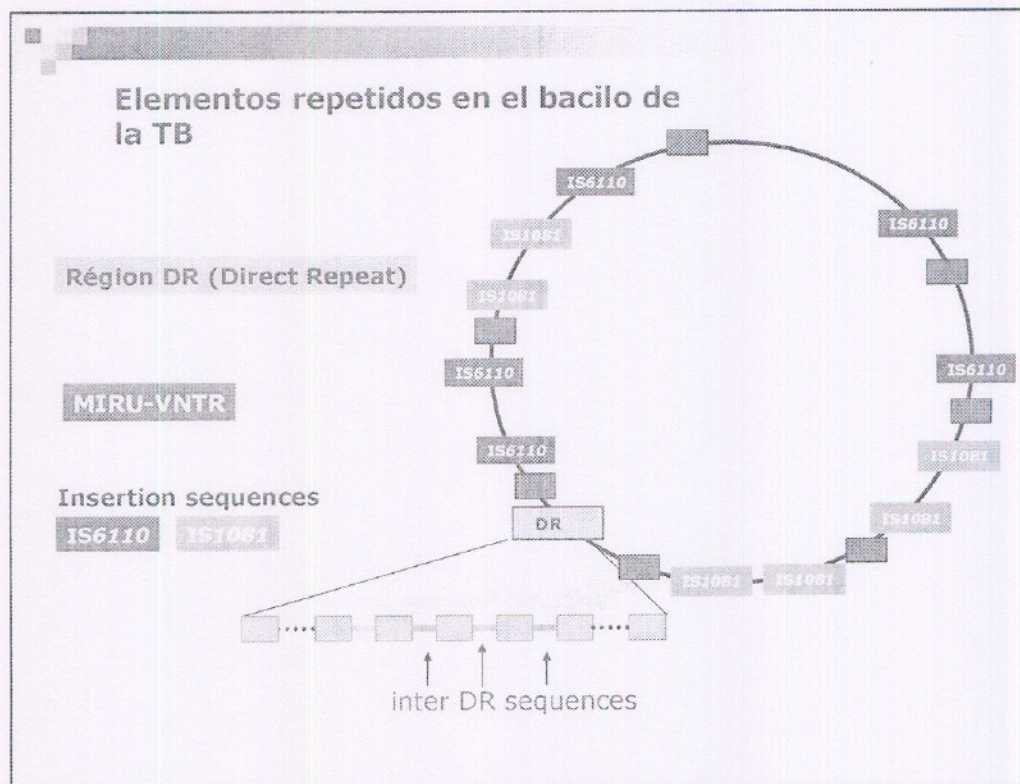
- es útil para conocer sobre la biodiversidad de las cepas
- follow-up de cepas particulares y detectar factores de riesgo de transmisión reciente.
- investigación de brotes en la comunidad: hospitales, prisiones, escuelas, guarderías, refugios, etc....)
- confirmación e identificación de casos índices

VENTAJAS

- gran poder discriminatorio
- estabilidad clonal, reproducibilidad.
- permite comparar cepas Multidrogoresistentes (MDR) en bases de datos internacionales.

DESVENTAJAS

- laboriosa, demora entre 6-8 semanas desde la muestra clínica.
- técnicamente compleja y cara.
- se necesitan grandes cantidades de ADN y no se pueden genotipificar cepas con menos de 6 copias de IS 6110.



LOS NUEVOS APORTES DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR A LA EPIDEMIOLOGÍA Y LA PATOGÉNESIS DE LA TUBERCULOSIS

Dr. Carlos Ma. Rivas Chetto
Ex. Prof. Agdo. del Instituto de Neumología.
Laboratorio de Microbiología.
Facultad de Medicina, UdelaR. Montevideo.

El notable desarrollo de las técnicas genéticas y de biología molecular (BM) aplicadas a la microbiología, han provocado un revolucionario avance en la comprensión de la epidemiología y la patogénesis de la Tuberculosis (TB). Con la aplicación de estas técnicas se estableció una nueva disciplina: la epidemiología molecular (EM). La EM complementa la epidemiología clásica y aporta nuevos puntos de vista obteniendo información a veces sorprendente. Ahora es posible conocer la dinámica de transmisión de la TB e identificar problemas en los Programas de Control que tienen como resultado una mejor implementación y aplicación de los recursos. La TB es una enfermedad que está lejos de ser erradicada y su control se dificulta en forma permanente ya que, por una parte el agente causal ha estado en constante evolución y adaptación aprovechando todas las situaciones favorecedoras que el hospedero le presenta. Es importante, en consecuencia, que los programas de control también evolucionen para contar con las mejores posibilidades al enfrentar a este adversario biológico. Paradojalmente, los costos de las técnicas genéticas impiden su implementación en los países de escasos recursos donde se presentan el 90 % de los casos, sin embargo la información obtenida por estos procedimientos debe ser considerada como una inversión y no un gasto.

Algunos aportes de la EM en la epidemiología de la TB (dogmas en revisión)

Investigación de contactos

A efectos de cortar la cadena de transmisión y encontrar casos adicionales, se estudia a aquellas personas que han estado en contacto con un caso de TB. La noción básica del procedimiento es suponer que quienes mantienen un contacto estrecho y permanente con el enfermo van a ser infectados y algunos de ellos enfermarán o ya estarán enfermos, todos ellos con la misma cepa del caso índice. Esta premisa se derrumbó cuando se comprobó que un 30% de los contactos que enfermaron tenían cepas con diferente identidad genética; estos contactos probablemente se infectaron por otras fuentes y casualmente se descubrieron cuando fueron investigados. Otros estudios mostraron que se podía probar transmisión fuente-contacto solamente en un 5 – 10 % de los casos. Por otra parte el dogma del contacto "estrecho y permanente" también fue modificado ya que fue posible, gracias a la EM, probar infecciones por contactos transitorios con la fuente.

El impacto de la infección por el VIH

Los estudios de BM han demostrado el enorme impacto que tiene la TB para provocar enfermedad y diseminarse entre las personas infectadas con el virus del VIH, muchas

de los brotes de TB asociados con el VIH ocurren en prisiones, hospitales y lugares de residencias de VIH positivos; en algunos países se ha comprobado la posterior diseminación a la población general. Más alarmantes son los datos que, basados en modelos de simulación, parecen indicar que la epidemia de VIH incrementará la frecuencia y la severidad de la TB mucho más de lo esperado.

Transmisión y control de la tuberculosis.

El porcentaje de enfermos contagiados por infecciones recientes ha sido cuestionado desde la incorporación de la EM; en los países desarrollados se encontraron porcentajes más altos (25 a 45%) de los estimados clásicamente (10%), teniendo como factores de riesgo principales la pobreza y la coinfección VIH. En otros países con similares tasas de incidencia la infección reciente no superaba el 17 %, la diferencia se encontraba en la calidad de los programas de control; de esta manera se puede inferir que la EM es además un instrumento útil para monitorear la calidad de los programas de lucha antituberculosa.

Transmisión de cepas resistentes y multiresistentes.

La epidemiología molecular ha hecho sustanciales aportes en la información acerca de la difusión de cepas resistentes. Estudios realizados en pacientes hospitalizados de Nueva Cork revelaron que más de un tercio de los multiresistentes tenían cepas con similares patrones genéticos lo cual demostraba una transmisión reciente, la mayoría de los enfermos padecían una coinfección VIH; como se aprecia la EM aporta datos fundamentales para corregir las políticas de internación y para el control de los riesgos de infección intrahospitalaria. Por otra parte la diseminación de cepas multiresistentes puede escapar a los ámbitos hospitalarios y diseminarse en la comunidad, tal como sucedió en Argentina (Cepa Muñiz).

Reinfección endógena vs Reinfección exógena.

Los porcentajes de ambos mecanismos son de gran importancia en la lucha antituberculosa. La BM ha demostrado sin dudas que la reinfección exógena ocurre sobretodo en países pobres con alta incidencia de TB siendo una contribución significativa a las tasas de incidencia de nuevos casos. El conocer estos porcentajes es imprescindible para establecer las estrategias de control de la enfermedad. En países con alta incidencia de infección VIH es de esperar que este tipo de reinfección juega un papel preponderante. En un estudio realizado en África el 75 % de los enfermos que tenían TB en 2 oportunidades lo hacían con cepas genéticamente distintas. Por otra parte estudios de población realizados en España (país con baja incidencia) encontraron un 44 % de casos por reinfección exógena.

Genética y patogénesis de la tuberculosis

Es bien conocido que las mutaciones que generan resistencia a los fármacos antituberculosos implican un costo en la virulencia o el "fitness" de *M. tuberculosis*. Un ejemplo bien definido es la resistencia a la isoniácida generada por la mutación en el gene Katg, este gene codifica la producción de una enzima con actividad Catalasa-Peroxidasa que transforma la isoniácida a su forma activa; esta misma enzima es la encargada de neutralizar los peróxidos que se

generan como elemento defensivo en el organismo. La pérdida total de la producción de Cat-Per, si bien transforma al germen en resistente lo debilita frente al hospedero. La mutación en el gene Katg no es la única (otros tres genes pueden estar involucrados) y a su vez dentro del Katg la mutación que cambia la producción de Serina por Treonina no es la única, si bien es la que mejor balancea la pérdida de "fitness" con la resistencia. Trabajos recientes realizados en Uruguay han probado que las cepas resistentes a la isoniacida son en un 50 % mutaciones en el gene Katg (ser-tre). Sin embargo, y gracias a estudios por BM, se ha podido establecer la existencia de algunas familias genéticas que combinan resistencia o multiresistencia con un "fitness" especial; un ejemplo claro es la cepa "Beijing" originada en Asia la cual posee especiales características de diseminación (poder infectante) y la cual se ha encontrado en casi todo el mundo, otro ejemplo es la cepa Muñiz de Argentina la cual se diseminó por todo el país e incluso se llegó a detectar un caso en el oeste de los EE UU. Existen publica-

ciones que marcan la peligrosidad de este tipo de cepas; En la Islas Canarias este genotipo fue introducido por inmigrante africano y 4 años después era el genotipo predominante en la isla.

Conclusiones

La epidemiología molecular agregó una nueva dimensión a la epidemiología clásica de la TB, y está mejorando en forma muy importante el conocimiento la dinámica de la transmisión de la enfermedad. Las nuevas herramientas en técnicas genéticas comienzan a esclarecer los mecanismos de transmisión, las características del agente y las defensas del hospedero.

El desafío se encuentra ahora en poder aplicar estas herramientas en países en desarrollo para contribuir y ajustar los programas de control de la enfermedad.