

## Jornada del Día Mundial de la Tuberculosis 2011

### DIAGNÓSTICO DE SUSCEPTIBILIDAD EN TUBERCULOSIS: ¿ALTERNATIVA O COMPROMISO?

*Liliana Andrea González Carreño  
Wellman Ribón*

*Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Bucaramanga. Santander. Colombia.*

La resistencia a fármacos es un fenómeno que en las últimas décadas ha convertido a la tuberculosis en un problema difícil de controlar. La aparición de resistencia se debe en gran parte al mal uso de los fármacos y a fallas en la capacidad diagnóstica. Los dos conceptos más importantes de resistencia en tuberculosis son la multidrogorresistencia y la resistencia extensiva. La Tuberculosis Multidrogo-resistente (TB MDR) se define como la resistencia combinada a isoniazida y rifampicina los dos fármacos más potentes frente al agente causal de la tuberculosis. La tuberculosis Extensivamente Resistente (TB XDR) se puede definir como una TB MDR que además presenta resistencia a cualquier fluoroquinolona y al menos a uno de los fármacos inyectables de segunda línea. El impacto de estos dos conceptos está en la probabilidad de cura del paciente debido a que un paciente con un perfil sensible responde al tratamiento en seis meses y tiene una tasa alta de curación en contraste un paciente MDR o XDR tiene probabilidad de cura por debajo del 70%.

De acuerdo a los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el último reporte global de resistencia, el promedio de TB MDR está cercano a un 3%, sin embargo existen varios países que aportan casos que sobrepasan el 30%. En lo que respecta a la TB XDR en todos los continentes se ha reportado al menos un caso de TB XDR, indicando que cualquier país puede ser blanco potencial de un brote de TB XDR. En Colombia para el año 2008 se reportó un porcentaje de TB MDR de 2,38%. En Santander, el riesgo de aparición de resistencia se determina por el porcentaje de fracasos y recaídas, que para el 2008 estuvo entre 4 y 8% en los años de estudio.

El diagnóstico de susceptibilidad a fármacos junto con la creación de nuevas vacunas y la introducción de nuevos fármacos al mercado, son los mecanismos que se espera puedan ayudar al control de la enfermedad. Sin embargo, hasta el momento la producción de nuevas vacunas y nuevos medicamentos no han mostrado avances significativos en los últimos años que los puedan posicionar como opciones viables y seguras, obligando al mundo a realizar un diagnóstico de susceptibilidad oportuno con el fin de no agotar las pocas posibilidades disponibles que quedan para el tratamiento de la enfermedad. Durante la última década se han desarrollado diversos mecanismos para el diagnóstico de susceptibilidad que han dado como resultado un complejo de metodologías que van desde el cultivo básico en medio líquido y sólido, hasta técnicas más sofisticadas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos. Sin embargo pese a que algunas de estas alternativas diagnósticas tienen ya el aval de la OMS para ser implementadas en el diagnóstico de susceptibilidad, el método de las proporciones múltiples sigue siendo la “prueba de oro” en el diagnóstico de susceptibilidad a medicamentos a nivel mundial. El mayor inconveniente de esta metodología es el requerimiento del crecimiento del bacilo en medio sólido, esto conlleva a un periodo de tiempo prolongado que oscila entre dos a ocho semanas de incubación, trayendo como consecuencia el retraso en la instauración de tratamiento.

La Universidad Industrial de Santander a través del Grupo de Investigación de Inmunología y Epidemiología Molecular, desarrolla actualmente nuevas metodologías diagnósticas entre las cuales se encuentra el cultivo en el BACTEC MGIT 320 y las

metodologías colorimétricas, abriendo las puertas a un diagnóstico oportuno que se traduce en la captación de casos resistentes a nivel departamental, la aplicación de un tratamiento efectivo y subsecuentemente la interrupción de la cadena de transmisión. Las alternativas colorimétricas son atractivas para el diagnóstico de susceptibilidad gracias a su versatilidad y eficacia, sin embargo a pesar de sus bondades no se puede adoptar como metodología de referencia, por lo tanto requiere de confirmación de un método como el BACTEC MGIT o las proporciones múltiples. Es por esta razón que uno de los logros más significativos de la UIS, para la región es la reciente adquisición del BACTEC MGIT 320 un equipo completamente automatizado que permite detectar el crecimiento de las micobacterias en medio líquido de manera rápida y segura, mejorando las condiciones de las formas de cultivo convencionales y garantizando un diagnóstico rápido y confiable.

El BACTEC MGIT 320 es un equipo de diagnóstico introducido en el mercado hasta hace pocos años que consiste en un sistema diagnóstico de cultivo que permite el crecimiento, la detección y la realización de pruebas de susceptibilidad a *Mycobacterium*

*tuberculosis*. Cuenta con varias características que lo hacen una mejor opción frente a los métodos de cultivo convencionales, destacándose la rapidez en la emisión de resultados, controles que disminuyen significativamente la contaminación y un sistema de identificación de muestras mediante el uso de código de barras, eliminando el riesgo de errores en la transcripción. El equipo está diseñado para satisfacer las necesidades y la demanda de pruebas de susceptibilidad a nivel no solo de Santander sino todo el oriente colombiano, permitiendo el procesamiento de cerca de 2800 muestras por año. En conclusión El BACTEC MGIT 320 representa un avance en el diagnóstico de la tuberculosis poniendo a disposición de la comunidad una herramienta con los más altos estándares de calidad, y que además pone a la vanguardia a la UIS y Santander en cuanto a lo que se refiere a la detección de la enfermedad y de los casos resistentes, que de acuerdo a la situación que vive el país y el mundo, no sólo requiere de la búsqueda de una solución sino de que se tomen medidas urgentes para poder controlar la dispersión de la enfermedad y generar un aporte palpable y significativo al diagnóstico sin fines comerciales o sobrecostos al diagnóstico de la enfermedad.

## ¿CUÁNDO Y CÓMO INDICAR LA QUIMIOPROFILAXIS EN NIÑOS?

*Clemax Couto Sant'Anna*

*PhD Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Profesor asociado. Escuela de Medicina. Universidad Federal de Río de Janeiro. Brasil.*

Cuando se descubre un enfermo con TB, los niños contactos deben ser siempre investigados. Esta es la estrategia de control de contactos.

La fuente de contagio más importante es el adulto, pues la TB siempre se transmite del adulto (o adolescente) para el niño. Existe mucha dificultad en el control de los contactos en muchos países donde la TB es endémica. Aún hoy, los niños dejan de ser examinados por factores culturales, socioeconómicos y por fallas en gerenciamiento de los sistemas de salud. Limitaciones inherentes al sistema de salud hacen con que muchos casos de TB tengan su diagnóstico establecido tardíamente, aumentando la posibilidad de transmisión de la enfermedad para un gran número de individuos en la comunidad. El control de los contactos permite diagnosticar casos de TB en niños e indicar quimiopprofilaxia (o tratamiento de la TB latente) en los individuos infectados.

### I. CONTROL DE CONTACTOS

Contacto es la persona que ha estado cerca de un enfermo con TB (con o sin baciloscopia positiva) en los dos últimos años. El contacto debe ser evaluado con reacción tuberculínica, radiografía y, si es oportuno, con estudio bacteriológico según el cuadro clínico que presente (en adolescentes).

A los contactos menores de 15 años, asintomáticos, se le aplica la prueba tuberculínica. Si es positiva: induración mayor de 10mm en niños con < 2 años vacunados con BCG al nacer o induración mayor de 5 mm en niños con > 2 años de vacunación BCG – indicase la realización de radiografía de tórax. Si la radiografía de tórax es normal indicase el tratamiento de la Infección Latente por TB (ILT) o quimiopprofilaxia.

En ciertos países no se toma en cuenta la vacunación BCG previa para indicación de tratamiento de la ILTB o quimioprofilaxis. Independiente de si el contacto haya recibido la BCG se le indica tratamiento de ILTB si la prueba tuberculínica fue  $\geq 5$  mm.

## II. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN LATENTE POR TB (ILTB) O QUIMIOPROFILAXIS

Es el tratamiento a las personas en riesgo de enfermar de TB, en general contactos, asintomáticos, con radiografía normal y prueba tuberculínica positiva (induración mayor de 10mm o 5 mm, según ítem 1). Se administra isoniacida – 5 a 10 por kg/día en una sola toma, teniendo en cuenta la dosis máxima de 300 mg por día. Siempre previamente se debe descartar TB en actividad. La duración del tratamiento de la ILTB es, en general por seis meses, mismo en pacientes con VIH.

En el caso de personas contacto con pacientes multidrogoresistente, es importante conocer la sensibilidad del contacto. La mayoría de los países recomienda empezar isoniacida y seguir el contacto. Otra posibilidad es: en caso de la fuente de contagio ser resistente a dos drogas como isoniacida y rifampicina, el contacto puede no recibir isoniacida y seguir evaluándolo por lo menos un año. Si enfermar, tratase con fármacos según la sensibilidad de la fuente de contacto.

## III. QUIMIOPROFILAXIS PRIMARIA

Cuando se identifica una madre bacilífera al momento del parto no es mandatorio separar al niño de la madre, pero el niño debe recibir quimioprofilaxis primaria y la madre debe usar mascarilla. En este momento el niño no deberá recibir BCG.

La quimioprofilaxis primaria es hecha con isoniacida (5 mg/Kg/día). Además de sus controles habituales el niño deberá controlarse al tercer mes y hacer la prueba tuberculínica. Si es negativa se vacuna con BCG y se suspende la quimioprofilaxis siempre y cuando la madre esté BAAR negativa. Sin embargo, si la prueba tuberculínica es positiva ( $\geq 5$ mm) se hace radiografía de control y se completa quimioprofilaxis a 6 meses.

## REFERENCIAS

1. Mourgués LV. El estudio de contactos. In: Sant´Anna CC, Arango M. Tuberculosis in niños y jóvenes. Rio de Janeiro, Atheneu Hispánica, 2011. p. 121.
2. Vilela AC. Prevención de la tuberculosis. In: Sant´Anna CC, Arango M. Tuberculosis in niños y jóvenes. Rio de Janeiro, Atheneu Hispánica, 2011. p. 121.

# MÉTODOS DIAGNÓSTICOS MODERNOS Y TRATAMIENTOS ACTUALES DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL

*Clemax Couto Sant´Anna*

*PhD Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Profesor asociado. Escuela de Medicina. Universidad Federal de Rio de Janeiro. Brasil.*

Los principales métodos diagnósticos modernos para TB son:

1. Test de Microscopia de Observación con Luz Invertida (MODS). Es utilizado no solo para detección de cepas de micobacterias como también para comprobar sensibilidad a las drogas tuberculostáticas. Es un medio de cultura líquido (Middlebrook 7H9), simple, rápido y de bajo costo. Puede ser utilizado en laboratorios de recursos limitados en países en desarrollo. El crecimiento micobacteriano precoz en los pozos de las placas de cultura adquiere el aspecto de

cuierda cuando los bacilos se proliferan. Los complejos *M. avium-intracelular* e *M. Kansasii* son bien diferenciados del *M. Tuberculosis* en el test MODS. Hay pocos trabajos en niños, pero en especímenes clínicos negativos al examen directo por el método Ziehl-Nielsen o por la auramina rodamina, el test MODS se mostró más sensible que el cultivo en medio de Loewstein-Jensen.

2. Tests basados en la amplificación del ácido nucleico. Permiten la identificación rápida de *Mycobacterium tuberculosis* directamente del espécimen clínico o en material de cultivo.

Se utiliza también para genotipaje de bacilos resistentes. Para amplificación de ácidos nucleicos, fue desarrollada la técnica de reacción en cadena de la polimerasa o PCR (Polymerase Chain Reaction) (La técnica de PCR ha mostrado ser útil para los diferentes especímenes clínicos de niños. Sin embargo su costo es elevado y hay gran variabilidad en la sensibilidad y especificidad, lo cual aún no permite su validación para uso de rutina. Los estudios demuestran que la PCR en la infancia tiene utilización limitada. La Real-Time PCR o el Nested PCR en los aspirados por aguja fina en linfadenitis puede ser útil. Permite identificar *M. tuberculosis* y de *M. avium*, con sensibilidad que varía de 72% a 96%. En el líquido pleural y cefalorraquídeo tiene elevada sensibilidad y especificidad superior a 90%.

3. El diagnóstico serológico en general utiliza la técnica de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Es de fácil ejecución, rápida, de bajo costo y los equipos necesarios ya son encontrados en algunos centros de investigación de la red pública en países desarrollados y en desarrollo. En las últimas dos décadas nuevos antígenos lipídicos o proteicos purificados recombinantes han sido empleados en niños con TB con resultados promisorios. Los antígenos ESAT-6 y CFP-10, así como los antígenos 85 A, B, C pueden ser utilizados de forma aislada y en la forma de coctel.
4. Actividad de Adenosina Deaminasa (ADA). Es una enzima encontrada en la superficie celular de linfocitos y macrófagos. Se presenta elevada en regiones de gran proliferación de linfocitos. La dosificación de ADA es un test simple, de bajo costo, fácilmente realizado en cualquier laboratorio de medio porte y ya disponible en laboratorios de países desarrollados y en desarrollo. Algunos estudios han mostrado niveles elevados de ADA en líquidos de peritoneo, pericardio y principalmente líquido cefalorraquídeo, en niños con TB. La actividad de la ADA también parece auxiliar en cuanto al pronóstico de los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa.
5. Test de Interferón Gama, llamados IGRAS miden la producción de interferón gama (INF $\gamma$ ) producida por la respuesta de células T a los antígenos específicos del *M. Tuberculosis* como el ESAT-6 y el CFP-10. Dependen de la respuesta del hospedero a la infección por el *M.*

Tuberculosis. Es un test caro; hay dificultad de diferenciar TB activa y TB latente. Puede ser útil en niños de riesgo donde se haga tratamiento de TB latente. No se recomienda en rutina.

## TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento anti-TB son:

1. Curar el enfermo con TB eliminando rápidamente la mayoría de los bacilos;
2. Evitar la muerte por TB activa o por las secuelas;
3. Prevenir las recaídas de TB a través de la eliminación de bacilos quiescentes o dormidos;
4. Prevenir la aparición de resistencia a drogas (usando combinación de drogas) y 5. Disminuir la transmisión de TB.

Los medicamentos de primera línea son: H: isoniazida; R: rifampicina; S: estreptomycin; Z: pirazinamida.; E: etambutol

La OMS recomienda en caso nuevo pulmonar, con baciloscopia negativa y en las formas menos graves de TB extrapulmonar, la Categoría III de tratamiento: 2HRZ (2 meses) y 4HR (4 meses). En las formas graves, en general con baciloscopia positiva, se recomienda la Categoría I: 2HRZE, seguido de 4HR.

Para el tratamiento de la TB meníngea: 2RHZS seguido de 4RH. En los casos avanzados de TB meníngea, los corticoesteroides mejoran la sobrevida y disminuyen la morbilidad, por tal motivo se recomiendan en todos los casos de meningitis por TB. La droga más usada es la prednisolona, en la dosis de 2 mg/Kg día.

En los casos más graves se recomienda la observación directa de la administración de los medicamentos en la fase inicial del tratamiento y siempre que la fase de mantenimiento contenga rifampicina.

Los niños, familiares y cuidadores deben ser informados sobre la TB y la importancia de completar el tratamiento. Es vital el apoyo de los cuidadores para garantizar el resultado satisfactorio del tratamiento. Las situaciones que necesitan de hospitalización son: 1. Meningitis por TB y TB miliar, de preferencia durante por lo menos los dos meses iniciales, 2. Síndrome de dificultad respiratoria, 3. TB de columna, 4. Efectos secundarios graves, tales como signos clínicos de hepatotoxicidad (ej. Ictericia). Algunos pacientes necesitan hospitalización si no es posible garantizar

una buena adherencia al tratamiento, debido a problemas sociales o logísticos.

Los efectos secundarios causados por los medicamentos anti-TB son menos frecuentes en niños que en adultos. El más importante es el surgimiento de hepatotoxicidad, que puede ser causado por la isoniazida, rifampicina o pirazinamida.

La mayoría de las orientaciones internacionales actuales recomienda que la TB en niños infectados con VIH sea tratada con régimen de seis meses, semejante a los no infectados por VIH. Cuando sea posible los niños infectados por VIH deben ser

tratados con rifampicina durante todo el tiempo del tratamiento. La mayoría de los niños con TB, infectados o no por VIH, tienen buena respuesta al esquema de seis meses.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Martire TM. Diagnóstico laboratorial de la tuberculosis en la infancia: métodos convencionales y métodos rápidos. In: Sant´Anna CC, Arango M. Tuberculosis en niños y jóvenes. Rio de Janeiro, Atheneu (in press).
2. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006;371:41.