

Sesión 4 Tuberculosis

065

TUBERCULOSIS EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA DURANTE LOS AÑOS 1997-2003

C. González, M. Alonso, J.L. Sánchez, J.J. Moreno y B. del Río

Introducción: La tuberculosis sigue constituyendo un importante problema sanitario. Durante los últimos 15 años, en España ha habido importantes variaciones entre diferentes áreas geográficas tanto en su incidencia como en las tasas de sensibilidad de *M. tuberculosis* a los fármacos de primera línea de tratamiento.

Objetivos: Conocer las características clínicas y epidemiológicas de la tuberculosis en el Área sanitaria de Mérida, así como el nivel de resistencia de *M. tuberculosis* a fármacos de primera línea de tratamiento.

Material y métodos: Se realizó estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de tuberculosis (casos con cultivo positivo a *M. tuberculosis*) en el Área de Mérida durante el periodo 1997-2003. Se revisaron las variables: Edad, sexo, localización de la infección y distribución de casos por año. Se utilizó para cultivo el medio líquido Middle- Brook 7H9 procesado mediante el sistema automatizado MB/BacT (Biomérieux). El estudio de sensibilidad se realizó utilizando el método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset para los fármacos Isoniacida, Rifampicina, Etambutol, Pirazinamida y Estreptomina.

Resultados: Se aisló *M. tuberculosis* en 140 pacientes. La media de edad fue $39,7 \pm 21,6$ años, con la siguiente distribución en años: 1997- $57,4 \pm 18,6$; 1998- $32,8 \pm 21$; 1999- $38,8 \pm 18,6$; 2000- $52,6 \pm 24,7$; 2001- $36,5 \pm 15,7$; 2002- $28,4 \pm 26,6$; 2003- $37,5 \pm 15,7$. Un 63,57% de los pacientes fueron varones. La forma clínica más frecuente fue la pulmonar (83,57%) seguida de pleural (7,14%), ganglionar (5%), genito-urinaria (3,57%) y meníngea (0,72%). La distribución del número de pacientes por año fue: 1997- 16 pacientes; 1998- 36 pacientes; 1999- 26; 2000- 16; 2001- 14; 2002- 11 y 2003- 21 pacientes. De las 140 cepas en que se realizó estudio de sensibilidad, tan solo una cepa (0,71%) mostró resistencia (a Isoniacida, Rifampicina, Etambutol).

Conclusiones: a) La forma clínica más frecuente fue la pleuro-pulmonar en individuos varones. b) La edad de los pacientes fue muy variable, mostrando tendencia a disminuir en los últimos años con excepción del año 2000. c) Mantenemos un número permanente de pacientes por año con dos picos, uno en los años 1998-1999 y otro en el año 2003, debidos a brotes epidémicos locales. d) En nuestro Área los aislamientos de *M. tuberculosis* muestran un bajo nivel de resistencia a fármacos de primera línea de tratamiento.

066

TUBERCULOSIS EN UN HOSPITAL GENERAL DURANTE LOS AÑOS 1994-2002. NÚMERO DE CASOS, COINFECCIÓN POR EL VIH Y ANÁLISIS DE RESISTENCIAS

E. Heredero, P. Robles, E. Escribano, J.J. Palomar y M.D. Crespo

Objetivo: Conocer el número, la forma de presentación, la coinfección por el VIH, así como la sensibilidad a los fármacos tuberculostáticos de los casos de tuberculosis diagnosticados en nuestro laboratorio.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de los casos de tuberculosis con diagnóstico microbiológico entre los años 1994-2002 en un Hospital General.

Resultados: En el período de estudio se procesaron un total de 800 muestras positivas para el complejo *Mycobacterium tuberculosis* procedentes de 331 pacientes. En 329 (99,4%) la enfermedad estuvo causada por *M. tuberculosis* y en 2 casos (0,6%) por *M. bovis*. La tasa de coinfección por VIH fue del 7,5%. En el 63% del total de casos la forma de presentación fue exclusivamente pulmonar, mientras que en el 26% fue extrapulmonar. En los pacientes con infección asociada a VIH, la localización pulmonar aparece solo en un 28% de los casos. El 43,2% del total de casos y el 58,3% de los casos con tuberculosis pulmonar o mixta presentaron, al menos, una microscopía de esputo positiva. En un 2,4% de los casos se detectó resistencia a uno o más de los fármacos tuberculostáticos de primera línea y sólo el 0,6% presentaron multirresistencia.

Conclusiones: 1) Descenso global de los casos de hasta un 59% en el año 2002 con respecto a los diagnosticados en 1994. 2) Mayor frecuencia de tuberculosis pulmonar en pacientes no infectados por el VIH, y de tuberculosis extrapulmonar y mixta en pacientes positivos para el VIH. 3) Más de la mitad de los casos de tuberculosis pulmonares y mixtas fueron bacilíferos. 4) Baja prevalencia de resistencias.

067

EVOLUCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN UNA UNIDAD PARA PACIENTES PENITENCIARIOS

P. Gijón, M.J. Ruiz, F. Fernández, J.P. Molina, A. Blazquez, J. Martínez-Alarcón y E. Bouza

Introducción: La Unidad de Acceso restringido (UAR) se creó tras la desaparición del hospital penitenciario para ingresar a pacientes reclusos en el hospital general. La incidencia de tuberculosis en el hospital penitenciario era la más alta de los hospitales españoles en los años 90. Se ignora si el descenso de tuberculosis observado en otros grupos de población ingresada durante los últimos años ha tenido una evolución paralela en la población de la UAR.

Objetivos: Analizar la incidencia de tuberculosis en la población penitenciaria en comparación con el resto de la población ingresada en el hospital durante los últimos 5 años.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de las características demográficas y microbiológicas de los nuevos casos de tuberculosis en un Hospital General con UAR, diagnosti-

cados por crecimiento de *M. tuberculosis* durante un periodo de 5 años (1999-2003). Comparación de resultados entre dos grupos: población general y UAR.

Resultados: Durante el periodo de estudio se registraron 868 nuevos casos de tuberculosis en la población general y 39 casos en la UAR. No se observaron diferencias significativas en las tasas globales de resistencias a antituberculosos (9% vs 8%). En la población general la incidencia de nuevos casos de tuberculosis se mantuvo prácticamente estable, generando entre 3-4/1.000 ingresos/año. Sin embargo el porcentaje de población inmigrante entre los nuevos casos subió de forma constante entre 1999 y 2003 del 12% al 21% mientras que el de pacientes VIH+ descendió significativamente del 34% al 6% durante el mismo periodo. En la UAR la incidencia de tuberculosis mostró una tendencia descendente, bajando las tasas anuales de nuevo diagnóstico de tuberculosis de 54/1.000 ingresos a 16/1.000 ingresos. No se observó ninguna modificación en el porcentaje de grupos de riesgo, correspondiendo el 70% de los nuevos diagnósticos a pacientes VIH+ y el 30% a emigrantes durante todo el periodo.

Conclusiones: La incidencia de tuberculosis en los pacientes de la UAR se mantiene significativamente mas alta que en el resto de la población ingresada, aunque su tendencia es descendente. Las características demográficas de los nuevos casos permanecieron estables durante los últimos 5 años, predominando los pacientes VIH+ sobre los inmigrantes en contraposición con la tendencia observada en la población general.

068

EVOLUCIÓN DE LA TUBERCULOSIS CON CONFIRMACIÓN MICROBIOLÓGICA EN POBLACIÓN INMIGRANTE (1999- 2003)

J.M. Ramos, M. Masiá, J.C. Rodríguez, S. Padilla, L. Cerdán, I. Padilla, M.J. Soler, F. Gutiérrez y A. Martín-Hidalgo
Unidad de Enfermedades Infecciosas (Medicina Interna), Secciones de Microbiología y Neumología. Hospital General Universitario de Elche.

Introducción: La tuberculosis en inmigrantes es una enfermedad emergente en los países industrializados.

Pacientes y métodos: Se ha analizado la evolución y las características clínico epidemiológicas de los casos de tuberculosis con confirmación microbiológica en población inmigrante desde 1999 a 2003.

Resultados: De los 131 casos de tuberculosis, 35 (26,7%) fueron en inmigrantes. El número de casos anuales de tuberculosis en inmigrantes aumentó durante el periodo de 2 (8,3%) en 1999, 5 (15,6%) en 2000, 6 (27,3%) en 2001, 8 (32%) en 2002 y 14 (50%) en 2003 ($p < 0,001$). La mediana de edad de los inmigrantes era de 28 (24-33) años. Veintisiete (77,1%) eran varones. Trece (37%) sujetos habían nacido en Sudamérica, 12 (34%) en el Magreb, 6 (17%) en países de Europa del Este y 4 (11%) en el África Subsahariana. La mediana de estancia en España antes del diagnóstico era de 23 meses (12-36). Dos pacientes (6%) tenían infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Veintiseis (74%) tenían una forma pulmonar, 7 (17%) pleuropulmonar y 2 (9%) extrapulmonar. Cuatro (11%) pacientes habían sido diagnosticados previamente de tuberculosis en España. De las 33 formas pulmonares, en 22 (67%) la baciloscopia fue positiva y en 22 (67%) casos se evidenció formas cavitadas en la radiografía. Cuatro de las 32 cepas (12,5%) analizadas fueron resistentes a isoniácida, de la cual una era multiresistente (3,1%). Estos cuatro pacientes venían de África. Catorce (40%) pacientes se curaron, 12 (34%) se perdieron durante el seguimiento, 8 (23%) continúan en tratamiento y 1 (3%) paciente falleció.

Conclusiones: La tuberculosis supone un reto sanitario por el creciente número de casos y la elevada pérdida durante el seguimiento.

069

IMPACTO DE LA INMIGRACIÓN EN LA EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA DE LA TUBERCULOSIS EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE MADRID

S. Diz, R. López-Vélez, E. Gómez, E. Gómez-Mampaso, L. Moreno, J. Fortún, E. Navas, P. Martín-Dávila, A. Moreno y S. Moreno

Unidad de Medicina Tropical. Servicios de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción: En los últimos años estamos asistiendo a un aumento de inmigración procedente de países de alta endemicidad de Tuberculosis (TB). Existen pocos estudios que analicen el impacto de la inmigración sobre la epidemiología de la TB en nuestro medio.

Objetivos: Conocer el impacto de la inmigración sobre la epidemiología y sobre aspectos clínico-microbiológicos de la TB en nuestro medio.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo de los casos de TB en inmigrantes diagnosticados en la Unidad de Medicina Tropical del Servicio de Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal entre enero 1990 y diciembre de 2002, comparándolos con los casos de TB en población nativa diagnosticados en el Hospital durante el mismo período de tiempo.

Resultados: De 1.495 casos, 98 fueron en inmigrantes (6,5%). Se observó un descenso progresivo de los casos totales de TB (de 141 casos en 1990 a 73 en 2002) debido a la disminución de los casos en la población VIH+ (36% en 1990 vs 17% en 2002) y de la población nativa no VIH (63% en 1990 vs 56% en 2002). Simultáneamente se observó un incremento progresivo de los casos de TB en la población inmigrante (1% en 1990 vs 27% en 2002). Los inmigrantes con TB presentaron edad media de 29 años (6-77), 54% eran varones. Hispanoamérica (55%) y África (37%) fueron los lugares de origen más frecuentes. La estancia media en España antes del diagnóstico de TB fue de 14 meses (RIQ 7-36). Los únicos factores de riesgo asociados a TB en inmigrantes fueron la infección por VIH (6%) y el alcoholismo (5%). La forma de presentación clínica más frecuente fue la pulmonar (79% en inmigrantes vs 77% en nativos vs 81% en VIH+) y el porcentaje de baciloscopia + en esta localización fue similar en los tres grupos (72% vs 76% vs 73%). El antibiograma mostró un 13% de resistencia a al menos un fármaco de primera línea entre los inmigrantes vs 3% en población nativa no VIH+ y 5,5% en VIH+ ($p < 0,05$).

Conclusiones: La TB en inmigrantes es un fenómeno cada vez más frecuente en nuestro medio, con presentación clínica similar a la población nativa. Encontramos una alta tasa de resistencia en comparación con la población nativa, lo que obliga a realizar estudio inicial de sensibilidades y a iniciar tratamiento con cuatro drogas.

070

EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS IMPORTADA EN UN ÁREA URBANA DE ALTA ENDEMIA

F. Sánchez, D. Osorio, J.L. López Colomés, M. Sanz, A. Orcau, P. García de Olalla y J.A. Caylà

Antecedentes: Tras alcanzarse la cifra de 70 casos por 100.000 habitantes en 1996, la incidencia de tuberculosis (TB) en Barcelona ha experimentado un acusado descenso, aunque mantiene, desde el año 2000, un estado estacionario en torno a los 30 casos por 100.000 habitantes/año, siendo un solo distrito, el que cuenta con el mayor número de inmigrantes procedentes de países de baja renta (PBR), el que más casos aporta.

Métodos: Análisis descriptivo de las características epidemiológicas de los casos de TB importada diagnosticados en el hospital de referencia de un área urbana de alta endemicidad.

Resultados: De enero'00 a diciembre'03 se han diagnosticado 125 casos de TB (48% del total) en inmigrantes procedentes de PBR, siendo, por orden decreciente, el subcontinente indio (Pakistán, 29% e India, 7%), Magreb (Marruecos, 12% y Argelia, 3%) y América del Sur (Perú 5%, Ecuador 5% y Brasil 3%) los países de origen más frecuentes. La distribución por géneros fue 3 varones por cada mujer y la media de edad, 31 años (rango: 2 - 81). Comparados con los autóctonos, se registró enolismo en el 60% de inmigrantes ($P = 0,6$), uso de drogas inyectadas en el 40% ($P = 0,06$), coinfección por el VIH en el 24% ($P = 0,03$), marginalidad social en el 7% ($P = 0,005$), antecedentes de prisión en el 2% ($P = 0,03$) y tratamientos previos en el 2% ($P = 0,4$). Las formas de presentación fueron: pulmonar 44%; pleural 17%; y extrapulmonar, 49% (14% linfática) ($P = 0,0001$). Se detectaron 2 casos de resistencia a 1 fármaco y otro de multirresistencia ($P = 0,02$). El esquema terapéutico utilizado con mayor frecuencia fue 4 fármacos durante 6 meses (60%) y se solicitaron 70 tratamientos directamente observados (56%), 25 de los cuales (36%) en régimen de internamiento. Pudieron realizarse estudios de contactos en el 40% de los casos (90% pulmonares). Existe constancia de curación en 50% de los casos, se han perdido 19% (15% por cambio de residencia), y se han producido 2 exitus por TB y otros 2 por infección VIH asociada. El resto (27%) se hallan en tratamiento.

Conclusiones: La presentación extrapulmonar exclusiva es una forma frecuente de TB importada en nuestra área. Los factores de riesgo observados en los inmigrantes de este estudio son similares a los observados en autóctonos de la misma zona, si bien la marginalidad social, los antecedentes de prisión y la frecuencia de resistencias fueron más bajas.

071

ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN POBLACIÓN INMIGRANTE EN UN HOSPITAL GENERAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID

M.I. Sanz-Gallardo*, F. Jaén*, E. Palenque** y Grupo de Trabajo en Tuberculosis e Inmigración de la Comunidad de Madrid.

*Servicio de Medicina Preventiva y **Microbiología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Introducción: La población inmigrante procedente de países socialmente desfavorecidos constituye un grupo de riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa.

Objetivo: Describir las características epidemiológicas y microbiológicas de los inmigrantes con tuberculosis confirmada durante el año 2003 en un Hospital General.

Métodos: Se analizaron variables obtenidas del registro EDO y revisión de historias clínicas. Las muestras fueron procesadas para tinción por fluorescencia y cultivo en medio líquido (MGITT-BD o BACT-ALERT-BioMerieux). El estudio de resistencias se realizó en MGITT.

Resultados: Se confirmaron 38 casos de enfermedad tuberculosa en inmigrantes, 23 hombres (60,5%) y 15 mujeres (39,5%), que representan el 29,7% de todos los casos detectados en la población. Los casos procedían en su mayoría de Latinoamérica (57,9%), Norte de África (18,4%) y Europa del Este (13,2%) y la edad media fue de 31,1 años (DE: 13,9). El 31,6% precisó ingreso hospitalario. En orden de frecuencia las localizaciones fueron pulmonar (81,6%) y pleural (10,5%). Se realizó estudio de resistencias en 71,1% de las cepas, encontrándose 2 casos con resistencia a algún fármaco de los empleados.

Conclusiones: Un tercio de los casos de enfermedad tuberculosa se diagnosticó en población inmigrante. Más del 70% de los pacientes proceden de países considerados por la OMS como de alta endemicidad tuberculosa. El elevado número de casos justificaría implementar esfuerzos en documentar y caracterizar factores diferenciales con la población autóctona. El patrón de sensibilidad en este colectivo es similar a la población general.

072

EPIDEMIOLOGÍA Y ESPECTRO CLÍNICO DE LA TUBERCULOSIS EN MADRID: IMPACTO DEL SIDA Y LA INMIGRACIÓN

P. Robles, P. Rivas, A. Goyenechea, M. Górgolas, J. Esteban y M.L. Fernández-Guerrero

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Introducción: La incidencia de la TBC ha aumentado en España en relación con el SIDA y la marginalidad. Sin embargo no es bien conocido como han evolucionado las distintas formas clínicas ni el papel de la inmigración en la evolución de la incidencia.

Métodos: Análisis retrospectivo de los casos de TBC con cultivo + estudiados entre 1980-2003.

Resultados: Se obtuvieron 1.661 aislamientos de *M. tuberculosis* en 1.131 pacientes. Se analizaron las historias de 613 pacientes estudiados entre 1980 y 1999. La incidencia de TBC aumentó de 8,4/10.000 ingresos en 1980 hasta 31,3/10.000 ingresos en 1993 para declinar después. A partir del año 2000, se observó un repunte de la incidencia global de TBC (29,4/10.000 ingresos en 2003). Se encontraron factores de riesgo en el 55% de los casos. La drogadicción y la infección HIV fueron los factores más prevalentes (25,5%) hasta el final de los 90. Otros factores de riesgo fueron alcoholismo (10%), corticosteroides (5,7%), diabetes (4,5%), fibrosis pulmonar (4%), gastrectomía (3,7%) e inmunosupresión (2,6%). Solo la gastrectomía disminuyó a lo largo del estudio. La inmigración apareció en 1993 aumentando de 2/10.000 ingresos en 1995 hasta 10,5/10.000 en 2003. En el 2000, la inmigración superó a la infección HIV como causa de TBC (8,8 vs 6,6/10.000 ingresos) tendencia que se ha acentuado desde entonces. Las formas clínicas más frecuentemente observadas fueron: pulmonar (52%), diseminada (18%), pleural (12%), linfática (8%), genitourinaria (7%), osteoarticular (4%) y meningea (1,8%). La incidencia de TBC pulmonar aumentó a lo largo del estudio. La incidencia de TBC generalizada y pleural aumentó paralela a la infección HIV para disminuir a partir de 1997. La incidencia de TBC genitourinaria disminuyó de 1,6/10.000 hasta 0,3/10.000 al final de los 90 ($p < 0,05$).

Conclusiones: Más de la mitad de los pacientes con TBC presentaron factores de riesgo. Aunque la infección HIV ha tenido enorme influencia sobre la incidencia y presentación de la TBC, en la actualidad la inmigración es una causa de mayor importancia.

073

LA EXPRESIÓN DE DETERMINADOS FACTORES SIGMA Y DE *hspX* PUEDEN INDICAR LA ADAPTACIÓN AL ESTRÉS Y LA REACTIVACIÓN DEL CRECIMIENTO DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* EN CULTIVOS ACIDIFICADOS

P.J. Cardona, S. Gordillo, J. Díaz, I. Amat, E. Guirado, S. Molinos, C. Vilaplana y V. Ausina

Objetivos: Caracterización de la supervivencia de *M. tuberculosis* y su expresión genética dentro de un rango de pHs entre 4,5 y 6,5 durante 15 días en un modelo *in vitro*.

Metodología: Se inoculó la cepa virulenta de *M. tuberculosis* H37Rv en medio 7H9 enriquecido con OADC (10%) hasta obtener un crecimiento en fase semi-logarítmica y se congeló en alícuotas. Se inocularon 0,5 mL de una de estas alícuotas en medio 7H9 hasta la fase de crecimiento exponencial (7 días) y hasta la fase estacionaria (15 días). Independientemente, se prepararon los medios 7H9 acidificados con HCl 0,1N hasta pHs de 4,5/5,5/6,5 a 25°C. A continuación, éstos se inocularon por triplicado con 0,1 mL del cultivo en fase exponencial o estacionaria obtenidos anteriormente. Posteriormente, se determinaron las Unidades Formadoras de

Colonias (UFCs) de los cultivos acidificados y la expresión bacteriana de mRNA mediante Real-Time PCR de 64 genes relacionados con *heat-shock proteins*, metabolismo y factores sigma durante 15 días.

Resultados: Las UFCs de cultivo derivados de fase exponencial con pHs de 4,5 - 5 y 5,5 se negativizaron tras 7 días (< 10 UFCs). Cabe destacar una progresiva disminución de los niveles de *hspX*, *acr*, *rpoA* y *recA* hasta el día 7 que fueron indetectables. También cabe señalar que la expresión de los factores sigma SigE, SigF, SigG y SigH aumentó a partir del día 7 en cultivos sometidos a pH 4,5. Los cultivos con pH de 6 y 6,5 mostraron un crecimiento normal. En referencia a los cultivos derivados de la fase estacionaria con pH 4,5 y 5, su supervivencia fue muy baja también después de 7 días (< 100 UFCs), pero curiosamente las UFCs de cultivos con pH de 5,5 se mantuvieron constantes e incluso experimentaron un leve crecimiento a partir del día 7. Aunque se evidenció el mismo perfil de factores sigma que en fase exponencial, los niveles de *hspX* fueron mayores desde el día 7 en cultivos con pH de 5,5. De nuevo, las UFCs de cultivos con pH de 6 y 6,5 fueron capaces de crecer con normalidad, aun obteniendo valores superiores que los mismos cultivos de la fase exponencial.

Conclusión: Un perfil bien definido de factores sigma podrían aportar a *M. tuberculosis* la habilidad para sobrevivir a condiciones bajas de pH. El aumento en la expresión de *hspX* podría representar un marcador para la adaptación bacteriana a condiciones de estrés, y de reactivación del crecimiento tras este. Finalmente, se confirma la clásica observación que los cultivos sometidos a la fase de crecimiento estacionaria son capaces de adaptar mejor su metabolismo a condiciones de estrés. Estos resultados tienen una gran importancia para el futuro desarrollo de marcadores de latencia de *M. tuberculosis*.

074

LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO INMUNOTERÁPICO CON RUTI DE LA INFECCIÓN EXPERIMENTAL POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, DEPENDE DEL GRADO DE SUSCEPTIBILIDAD DEL HUÉSPED A LA INFECCIÓN

P.J. Cardona, I. Amat, S. Gordillo, V. Arcos, E. Guirado, J. Díaz, G. Fernández-Rivas, G. Tapia, J. Ruiz Manzano y V. Ausina

Objetivos: RUTI es una vacuna (patentada) fabricada a partir de pared celular fragmentada de *M. tuberculosis* (PCFMtb) detoxificada y liposomada. En este estudio se quiso determinar la eficacia del tratamiento inmunoterápico mediante RUTI. Por ello se utilizaron dos cepas de ratón con baja (DBA/2) y alta (C57BL/6) resistencia a la infección.

Metodología: Los ratones, hembras de 6 semanas DBA/2 y C57BL/6, fueron infectados mediante un aerosol utilizando una máquina de Middlebrook. Al cabo de 9 semanas de evolución se definieron los siguientes grupos experimentales: I) Control, inoculación s.c. con 0,05 mL de liposomas vacíos en las semanas 9, 11 y 15 post infección; II) Quimioterapia entre las semanas 9 y 17; III) Quimioterapia más inoculación i.n. de RUTI las semanas 17, 19 y 21; IV) Quimioterapia más inoculación s.c. de RUTI las semanas 17, 19 y 21. La quimioterapia se realizó por vía oral administrando 25 mg/kg de isoniazida durante las primeras 4 semanas y 10 mg/kg de rifampicina durante las 4 semanas restantes. Las dosis de RUTI contenían 0,185 mg de PCFMtb en 0,05 mL. Al cabo de 22 semanas se determinaron las UFCs en pulmón y bazo; se cuantificó el mRNA de diferentes citocinas mediante PCR a tiempo real y los niveles de anticuerpos contra PCFMtb mediante western blot en suero y BAL; histología y morfometría de las lesiones pulmonares.

Resultados: La utilización de RUTI (i.n. o s.c.) incrementó la eficacia del tratamiento quimioterápico en los ratones DBA/2. En los C57BL/6 la quimioterapia fue tan eficaz que no se pudo valorar el efecto de RUTI. El tratamiento con RU-

TI incrementó la expresión de interferón- gamma en ambos tipos de ratones, especialmente cuando RUTI era inoculada i.n. Los niveles de tumor necrosis factor (TNF) se mantuvieron bajos. La inoculación i.n. estimuló una respuesta más restringida que la s.c. en los ratones DBA/2, implicando IgG2a y IgG2b. La respuesta en C57BL/6 siempre implicó los 4 isotipos. No se detectaron niveles de IgE. Se observaron elevados niveles de IgA en el BAL en ambas cepas después de las inmunizaciones i.n. El análisis histométrico evidenció un ligero incremento (un 2%) de la infiltración pulmonar en los animales C57BL/6 inoculados i.n. No se detectó necrosis ni eosinofilia en ningún caso.

Conclusiones: La utilización de RUTI como coadyuvante al tratamiento quimioterápico ha demostrado su eficacia en los ratones menos resistentes a la infección por *M. tuberculosis*, generando una respuesta combinada Th1/Th2 sin provocar un incremento en las lesiones pulmonares. Puesto que los ratones DBA/2 se caracterizan por estimular una pobre respuesta de tipo Th1, en comparación con los C57BL/6, hay indicios para confirmar que el mecanismo bactericida de RUTI se basa al menos en el estímulo de una respuesta Th1.

Agradecimiento: FIS n° 01/0341.

075

EL TRATAMIENTO INMUNOTERÁPICO CON RUTI DE LA INFECCIÓN EXPERIMENTAL POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, TAMBIÉN ES EFICAZ EN HUÉSPEDES RESISTENTES A LA INFECCIÓN

P.J. Cardona, I. Amat, S. Gordillo, V. Arcos, E. Guirado, J. Díaz, A. Pallarés, G. Tapia, J. Ruiz Manzano y V. Ausina

Objetivos: En este estudio se quiso averiguar la eficacia del tratamiento inmunoterápico mediante RUTI en cepas de ratones resistentes a la infección. RUTI es una vacuna (patentada) fabricada a partir de pared celular fragmentada de *M. tuberculosis* (PCFMtb) detoxificada y liposomada.

Metodología: Los ratones, hembras de 6 semanas BALB/c y C57BL/6, fueron infectados mediante un aerosol utilizando una máquina de Middlebrook. Al cabo de 9 semanas de evolución se definieron 4 grupos experimentales en relación a la inoculación i.n. de RUTI: Ratones BALB/c tratados con quimioterapia durante las semanas 9 y 15 posteriores a la infección. A la semana 13 fueron inoculados con 0,05 mL de liposomas vacíos (grupo I) o RUTI (grupo II); ratones C57BL/6 tratados con quimioterapia durante las semanas 9 y 17 posteriores a la infección. Las semanas 13, 15 y 17 fueron inoculados con liposomas vacíos (grupo III) o RUTI (grupo IV). La quimioterapia se realizó por vía oral administrando 25 mg/kg de isoniazida, 5 días a la semana. Las dosis de RUTI contenían 0,185 mg de PCFMtb en 0,05 mL. En la semana 15 (grupos I-II) y 15 y 28 (grupos III-IV) se determinaron las UFCs en pulmón y bazo, se cuantificó el mRNA de diferentes citocinas mediante PCR a tiempo real y se llevó a cabo la histología y morfometría de las lesiones pulmonares.

Resultados: La utilización de RUTI incrementó la eficacia del tratamiento quimioterápico en los grupos II y IV. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a expresión de interferón-gamma y TNF en los animales BALB/c. De hecho, su expresión fue significativamente menor en los animales C57BL/6 tratados con RUTI, reflejando una disminución en la respuesta inflamatoria como consecuencia del control de la infección. El análisis morfométrico no reveló ninguna diferencia significativa en ambas cepas la semana 15. De hecho, en la semana 28, los animales C57BL/6 no tratados con RUTI doblaron el área de infiltración.

Conclusiones: La utilización de RUTI inoculada intranasalmente como coadyuvante al tratamiento quimioterápico ha demostrado su eficacia incluso en aquellas cepas de ratones capaces de generar una fuerte respuesta inmunológica contra la infección por *M. tuberculosis*.

Agradecimiento: FIS n° 01/0341

76

EVALUACIÓN DEL MÉTODO DE AMTD (GEN-PROBE) EN EL DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE TUBERCULOSIS A PARTIR DE MUESTRAS PULMONARES Y EXTRAPULMONARES

L. Navarro, A. Sánchez, I. Vidal, R. Serrano, A. Gimeno y J. Plazas.

Sección de Microbiología. Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción: El diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis habitualmente se retrasa durante semanas debido al lento crecimiento de las micobacterias; existen otros métodos diagnósticos más rápidos como la tinción fluorescente, pero su sensibilidad es muy inferior. El test AMTD (Gen-Probe Amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct Test, bioMérieux) se basa en una amplificación mediada por transcripción para isotérmicamente amplificar una diana de RNAr vía DNA intermediario, seguido por una detección con sondas quimioluminiscentes de DNA marcadas con un éster de acridina. Es un método rápido para el diagnóstico de la tuberculosis que detecta el RNA de los organismos viables y no viables.

Objetivos: Evaluar el método de AMTD para la detección directa de *Mycobacterium tuberculosis* tanto en muestras pulmonares como extrapulmonares obtenidas de pacientes diagnosticados de tuberculosis ("gold standard") comparándola con el cultivo y la tinción fluorescente.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en el que se seleccionaron 36 pacientes diagnosticados de tuberculosis durante el período 2000-2003 de los cuales se recogieron 103 muestras, 54 muestras pulmonares y 49 extrapulmonares a los que se les realizó un cultivo en medio líquido de Middlebrook y medio sólido de Löwenstein-Jensen, una tinción fluorescente y la AMTD. Se evaluó la eficacia de cada técnica de forma independiente, teniendo en cuenta el tipo de muestra y la localización de la tuberculosis.

Resultados: En el total de las muestras, la sensibilidad y especificidad de la AMTD resultó ser del 58% y 100 % respectivamente. La sensibilidad del cultivo fue del 92% y la de la tinción fluorescente del 21%. En muestras pulmonares, tanto en muestras multibacilares como en paucibacilares, la sensibilidad y especificidad de la AMTD fue del 75% y 100% respectivamente, mientras que en muestras no respiratorias la sensibilidad descendió hasta un 50%. La sensibilidad del cultivo en muestras respiratorias fue del 96 %, y en muestras no respiratorias del 85%.

Conclusión: Dada la rapidez de la técnica, en comparación con los cultivos, la técnica de AMTD se puede considerar una útil herramienta en el diagnóstico de las infecciones pulmonares y extrapulmonares por *Mycobacterium tuberculosis*, a pesar de su menor sensibilidad con respecto al cultivo. Su especificidad fue del 100% y siempre superior en sensibilidad a la tinción fluorescente.

077

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS EN UN ÁREA DE BAJA INCIDENCIA MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE ADENOSINA DESAMINASA (ADA)

M. Cuenca, C. Bosch, M. Ortuño, E. Ricart y A. Guerrero
Área de Diagnóstico Biológico, Hospital de La Ribera, Alcira-Valencia.

Objetivo: Conocer la validez (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la determinación de ADA para el diagnóstico de tuberculosis en un área de baja incidencia en comparación con otras áreas del entorno.

Métodos: Se han estudiado retrospectivamente, de agosto de 2002 a agosto de 2003, los pacientes con sospecha de tu-

berculosis a los que se les ha solicitado la prueba del ADA en líquido ascítico, pleural o LCR, en el Área de salud nº 10 de la Comunidad Valenciana (235.000 habitantes), que presenta una baja incidencia de tuberculosis (18 casos por 100.000 habitantes/año) en comparación con otras áreas del entorno. Se aceptó el diagnóstico de tuberculosis, cuando existía diagnóstico clínico con exclusión de otras posibilidades, había respondido la enfermedad a tuberculostáticos y se disponía de determinación positiva para *M. tuberculosis* (cultivo o PCR). Durante el periodo de estudio se realizaron 174 determinaciones de adenosina desaminasa, un 21% en líquido ascítico, 33% en LCR y un 46% en líquido pleural. La muestra estudiada ha sido de 76 mujeres y 98 hombres, de edades comprendidas entre los 8 y 93 años.

Resultados: De los 174 casos investigados, 16 presentaron valores positivos para el ADA, 11 en líquido pleural, 5 en LCR y ninguno en líquido ascítico. Únicamente 8 de los 174 pacientes cumplieron los criterios diagnósticos de tuberculosis descritos anteriormente. La sensibilidad global (en todos los líquidos estudiados) para la prueba del ADA fue del 100%; el mismo resultado se obtuvo en LCR y pleural (no se valoró líquido ascítico puesto que en dicho líquido no se presentó ningún caso de tuberculosis). En cuanto a la especificidad, el valor global fue de 95%, un 95% presentó LCR y el 93% el líquido pleural. Al estudiar los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN), los resultados obtenidos fueron los siguientes: VPP global 50%, en LCR 40%, y en pleural del 55%; VPN global y en cada uno de los líquidos fue del 100%.

Conclusiones: A pesar de que la sensibilidad, especificidad y VPN del ADA son buenos, en un Área con baja incidencia de tuberculosis, el VPP de esta técnica no permite la toma de decisiones diagnósticas al clínico.

078

UTILIDAD DE LA PCR EN TIEMPO REAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

M.D. Folgueira, E. Palenque, S. de Miguel, M. García y J.R. Otero
Servicio de Microbiología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Objetivo: Evaluar la utilidad de un ensayo de PCR en tiempo real en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, comparándola con otros métodos diagnósticos, como la tinción de auramina-rodamina, el cultivo en medio sólido o líquido y técnicas de amplificación de ácidos nucleicos comerciales.

Material y métodos: Se han estudiado retrospectivamente 146 muestras respiratorias (73 esputos, 58 broncoaspirados, 3 lavados broncoalveolares y 12 jugos gástricos), 94 pertenecientes a pacientes en los que se realizó el diagnóstico de tuberculosis en la misma muestra mediante otras técnicas o bien tenían un diagnóstico previo de tuberculosis y se encontraban en los 3 primeros meses de tratamiento con tuberculostáticos, y 52 muestras obtenidas de pacientes con otras patologías que han sido utilizadas como controles. Para la técnica de amplificación por PCR en tiempo real se extrajo el ADN (QIAamp DNA Blood mini kit) partiendo de una alícuota de 200 µl y se amplificó un fragmento del gen que codifica el antígeno 85B de *M. tuberculosis complex* detectando la señal de amplificación con Sybr Green I (LC FastStart DNA Master Sybr Green I, Roche) en un Light-Cycler (Roche). Todas las muestras fueron amplificadas al menos 3 veces en experimentos diferentes y en todas se investigó la presencia de inhibidores de la reacción utilizando un control interno (LightCycler Control kit DNA). En todas las muestras se había realizado previamente tinción de auramina-rodamina, cultivo en medio de Lowenstein-Jensen o medio líquido (BACTEC MGIT 960 o MB/bacT) y amplificación de ácidos nucleicos mediante técnicas comerciales (LCx o COBAS AMPLICOR).

Resultados: De las 94 muestras pertenecientes a pacientes con tuberculosis pulmonar 49 fueron positivas en la tinción (52%); en 79 muestras (84%) se aisló *M. tuberculosis* en los medios de cultivo y las técnicas de amplificación comerciales

fueron positivas. La PCR en tiempo real fue positiva en 82 muestras (87%). Todas las muestras pertenecientes al grupo control fueron negativas por todas las técnicas utilizadas. Un 4% de las muestras presentaron inhibidores que impidieron las reacciones de amplificación.

Conclusiones: La PCR en tiempo real presentó una sensibilidad y especificidad similares al cultivo y a las técnicas de amplificación comerciales aventajando a estas en rapidez y ofreciendo un formato que se ajusta mejor a las necesidades del laboratorio.

079

PAUTAS CORTAS DE TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE: ¿APROXIMACIÓN FINAL?

F. Sánchez, M. Balagué, C. Tortajada, J.L. López Colomé, P. García de Olalla y J.A. Caylà

Antecedentes: La infección tuberculosa latente puede tratarse eficazmente con una pauta combinada de rifampicina y pirazinamida durante 2 meses (2RZ) en infectados por el VIH (VIH+), pero la hepatotoxicidad observada en no infectados por el VIH (VIH-), e incluso el elevado número de abandonos por efectos secundarios en VIH+ a lo largo de su utilización, ha llevado a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y a la American Thoracic Society, los cuales la incluyeron en sus guías terapéuticas para el 2000, a retirarla.

Métodos: Cuando los CDC alertaron de la hepatotoxicidad de 2RZ, la UITB coordinaba dos estudios comparativos, abiertos y aleatorizados de 2RZ frente a 6 ó 9 meses de isoniazida (6H o 9H), el primero, con tratamiento autoadministrado, en contactos de pacientes bacilíferos, y el segundo, con tratamiento directamente observado, en VIH(+), usuarios de drogas inyectadas (UDI), coinfectados con *M. tuberculosis*. Dada la alerta de los CDC y el hecho de que uno de los endpoints en ambos estudios era la retirada del tratamiento por toxicidad grave de cualquier tipo, se realizaron análisis internos para evaluar la seguridad y tolerancia de la pauta 2RZ en ambos estudios.

Resultados: De 601 pacientes incluidos, 352 contactos VIH(-) y 249 coinfectados VIH(+), 280 recibieron 2RZ (153 contactos y 128 coinfectados), y 320 recibieron 6H (199 contactos) o 9H (121 coinfectados). Entre los contactos, 71% de la rama 2RZ y 73% de la rama 6H completaron el tratamiento. (P = 0,73) mientras que en los coinfectados, 89% de la rama 2RZ y 71% de la rama 9H completaron el tratamiento (P = 0,0006). En contactos, se suspendió el tratamiento por hepatotoxicidad al 11% de los incluidos en 2RZ y al 3% de los incluidos en 6H (P = 0,005). En coinfectados, se suspendió el tratamiento por hepatotoxicidad al 5,5% en la rama 2RZ y al 2,5% en la rama 6H (P = 0,33).

Conclusiones: 2RZ favorece la adherencia en UDI coinfectados por *M. tuberculosis* y VIH sin incrementar la toxicidad, pero ha demostrado ser significativamente más tóxica en VIH(-). Esta pauta debe, a falta de nuevos datos, restringirse a casos en los que la isoniazida no esté indicada (p.e. resistencias) y administrarse bajo estricto control clínico y analítico.

080

ESTUDIO DE CONTACTOS DE LA TUBERCULOSIS. EXPERIENCIA EN LOS ÚLTIMOS SEIS AÑOS

N. Subira Farre, A. García Flores, A. Rivera Austrui, A. Zamora Cervantes, H. Mas Pueyo y R. Massa Puig
Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Blanes.
Girona. Corporació de Salut del Maresme i La Selva.

El estudio de contactos (EC) constituye una de las principales estrategias para la prevención y el control de la tuberculosis. El EC posibilita el diagnóstico temprano de casos se-

cundarios, la instauración de medidas preventivas e incluso detectar el caso índice.

Método: Atendiendo las necesidades de nuestra área de influencia, Comarca de la Selva, Girona, se creó en 1998 una consulta monográfica para realizar los EC de todos los pacientes diagnosticados de tuberculosis. Se realiza control de todos los contactos siguiendo un protocolo de actuación consensuado a nivel del Grupo de Trabajo de la provincia de Girona. Se evalúa: ámbito, grado de convivencia según círculos concéntricos 1 y 2, PPD, RX, y estado vacunal, indicando la necesidad de realizar quimioprofilaxis.

Resultados: Se han diagnosticado 63 casos de tuberculosis que han generado 345 estudios de contactos. Entre los resultados destacamos: detección de una microepidemia de cinco casos en 1999, diagnóstico de dos casos secundarios, diagnóstico de dos casos índice, indicación de profilaxis primaria en el 10% de los EC y de profilaxis secundaria en un 20% de los EC siempre derivados de casos índice bacilíferos, supresión de la profilaxis en dos casos y un cumplimiento de un 96%. En los dos últimos años destaca un aumento de casos en población no autóctona.

Discusión: El estudio de contactos en la tuberculosis tiene un elevado rendimiento debiendo realizarse en todos los diagnósticos de tuberculosis ya sean bacilíferos o no. La quimioprofilaxis debe realizarse bajo indicación estricta para minimizar efectos secundarios y aumentar el cumplimiento. El cambio poblacional obligará a realizar nuevas pautas en la quimioprofilaxis. Consideramos que la creación de la consulta monográfica en nuestro Hospital ha facilitado un mayor control de los EC en la tuberculosis, al ser centro de referencia para la asistencia primaria de la comarca.

081

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN LATENTE TUBERCULOSA (TILT) EN PACIENTES CON ADICCIÓN A DROGAS POR VÍA PARENTERAL (ADVP) EN PROGRAMA DE METADONA. APLICACIÓN DE LA ESTRATEGIA DOT

A. Vivero, V. Pascual, E. Letang, M. del Río, M. García, J. Moreno, J. Martínez Lacasa y J. Garau

Hospital Mútua de Terrassa.

Introducción: El cumplimiento del TILT en pacientes ADVP en programa de metadona es tradicionalmente bajo. La estrategia DOT ha demostrado su utilidad en la mejora de la adherencia en diversas circunstancias y áreas geográficas.

Objetivo: Demostrar la utilidad de la estrategia DOT en los pacientes ADVP en programa de metadona en nuestro hospital tributarios de TILT.

Método: Entre los años 1997 y 2003 los pacientes admitidos en el programa de metadona tributarios de TILT recibieron isoniácida (INH) de manera directamente observada junto a la metadona. Se hicieron dos grupos de tratamiento en función del régimen de administración de la metadona en cada paciente. A: pauta diaria (INH 5 mg/Kg/día) y B: pauta dos veces por semana (INH 15 mg/kg/2 días). Se evaluaron las características generales de la población y con especial atención a la adherencia y toxicidad.

Resultados: Entre 1997-2003 se hicieron 220 PPDs a un total de 110 pacientes, siendo 60 pacientes PPD positivos (> 10 mm). La edad media fue de 32 ± 5 años predominando los varones (52 pacientes). Un 58% de los pacientes eran portadores del virus de la hepatitis C y un 35% de la hepatitis B. Un 5% de pacientes estaban infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Existía antecedente de ingreso en prisión en un 36% e ingesta elevada de alcohol (> 40 gr/día) en un 33%. Se propuso TILT a 55 pacientes rechazando 8 de ellos de forma voluntaria; 6 hicieron la TILT en otro centro. 40 pacientes iniciaron TILT (17 grupo A y 23 del grupo B). El cumplimiento global fue del 36/40 (90%). La adherencia en el grupo A fue del 16/17 (94%) y en el grupo B de

20/23 (87%); $p=NS$. La toxicidad hepática severa ($ALT > 5$ veces, que obliga a parar el tratamiento fue de 1/40 (2,5%) correspondiendo al grupo B. Conclusiones: La estrategia DOT ha demostrado en nuestra experiencia ser muy útil para mejorar la adherencia en los pacientes ADVP en programa de metadona, siendo relativamente fácil de implementar. Creemos que los pacientes ADVP que sean PPD positivos podrían beneficiarse de este tipo de programas.

082

QUIMIOPROFILAXIS ANTITUBERCULOSA CON RIFAMPICINA Y PIRAZINAMIDA: INCIDENCIA DE TOXICIDAD HEPÁTICA

E. Merino, S. Reus, A. Franco, C. de Santiago, C. Escoin, Y. Calero, J.M. Seguí, L. Jiménez, V. Boix y J. Portilla

Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción: Las recientes guías de la ATS e IDSA recomiendan la no utilización de la quimioprofilaxis antituberculosa con rifampicina y pirazinamida (RF-PZA) por su elevada hepatotoxicidad.

Objetivo: Describimos nuestra experiencia en la utilización de RF-PZA y la incidencia de toxicidad hepática en pacientes incluidos en lista de espera de trasplante renal.

Método: Revisamos retrospectivamente todos los pacientes en lista de espera de trasplante renal que fueron remitidos a la consulta de Enfermedades Infecciosas y que precisaron quimioprofilaxis antituberculosa (Mantoux positivo o contacto TBC reciente). Se administró rifampicina (600 mg/día post-hemodiálisis) y pirazinamida (25 mg/kg/día) diarias durante 2 meses. A todos los pacientes se les realizó estudio de transaminasas a las 4 y 8 semanas del tratamiento.

Resultados: De 220 pacientes evaluados 48 presentaron indicación de quimioprofilaxis antituberculosa (21,8%). Se completó el tratamiento de 47 con seguimiento analítico completo. Se objetivó elevación de transaminasas a la 4ª semana en 2 pacientes (4,1%) en grado 1, y grado 3 en 1 paciente, por lo que se suspendió el tratamiento (2,08%). En 5 pacientes (10,4%) el tratamiento fue suspendido entre la 4-6ª semana por toxicidad gastrointestinal. A la 8ª semana 4 pacientes (9,56%) presentaron hepatotoxicidad grado 2, y uno (2,3%) grado 4. Tras la suspensión del tratamiento las transaminasas se normalizaron en todos los pacientes.

Conclusiones: 1) La incidencia de hepatotoxicidad grave fue menor de la referida en otras series, probablemente por el seguimiento estricto en el control de las transaminasas. 2) La toxicidad gastrointestinal fue importante y condicionó la retirada con más frecuencia que la hepatotoxicidad.

083

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN LATENTE TUBERCULOSA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO, RANDOMIZADO Y COMPARATIVO ENTRE LA PAUTA DE RIFAMPICINA+PIRAZINAMIDA (2 MESES) RESPECTO DE ISONIACIDA (6 MESES). ANÁLISIS FINAL

V. Pascual, C. Tortajada, F. Sánchez, J. Caylà, J. Alcaide, R. Vidal, M. de Souza, J. Jiménez, J.F. García y J. Martínez Lacasa
Hospital Mútua de Terrassa, Instituto Municipal de la Salut de Barcelona, CAP Drasannes, Hospital de la Vall d'Hebron, (Barcelona), Hospital de Ferrol.

Introducción: Pirazinamida más isoniácida durante 2 meses es una pauta eficaz en el tratamiento de la infección latente tuberculosa (TILT) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No obstante, hasta recientes fechas no existía experiencia en pacientes inmunocompetentes con dicha pauta y existía un creciente interés en conocer su eficacia y tolerancia en la población general con objeto de reducir la duración del tratamiento.

Objetivo: Comparar el cumplimiento y la hepatotoxicidad de dos pautas de TILT: Pauta A: Pirazinamida más rifampicina durante 2 meses (2RZ) respecto de la pauta B: Isoniacida durante 6 meses (6H), en pacientes VIH negativos tributarios de TILT.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes contactos de enfermos con tuberculosis pulmonar bacilífera que cumplían criterios de TILT en un ensayo clínico multicéntrico, abierto, randomizado y prospectivo. Los contactos se randomizaron según el caso índice de forma que todos los contactos de un mismo caso recibieran la misma pauta. La posología de las pautas fue: isoniácida 5 mg/kg/día durante 6 meses o rifampicina 10 mg/kg/día más pirazinamida 20 mg/kg/día durante 2 meses.

Resultados: Trescientos cincuenta y dos pacientes fueron incluidos correspondiendo 190 y 162 a la pauta de 2RZ. Un 20% de pacientes en el grupo de 6H y un 13% en el grupo de 2RZ ($p = 0,06$) se perdieron durante el seguimiento. El cumplimiento fue correcto en un 73% del total de pacientes del grupo de 6H y en un 71% del grupo 2RZ ($p = 0,73$) mientras que tampoco hubieron diferencias entre ambos grupos al evaluar la tolerancia de cada pauta según una escala subjetiva de puntuación del 1 al 10 (7,80 en grupo 6H respecto de 7,65 en el grupo de 2RZ; $p = 0,46$). Respecto a la hepatotoxicidad severa que motivo suspender el tratamiento se observó en un 11% de los contactos en el grupo de 2RZ respecto de un 3% en el grupo de 6H ($P = 0,006$). No hubo sin embargo ningún caso de hepatotoxicidad en pacientes por debajo de los 20 años en ningún grupo. Fallo hepático severo, necesidad de trasplante o éxitus no se observó en ningún paciente, estando la mayoría de ellos asintomáticos y mejorando la toxicidad hepática totalmente entre 2 y 12 semanas después de parar el tratamiento.

Conclusiones: El cumplimiento fue similar en ambas pautas. Los pacientes del grupo 2RZ presentaron una mayor hepatotoxicidad estadísticamente significativa que el grupo de 6H, si bien en el grupo de edad inferior a los 20 años no hubo toxicidad. Si bien 2RZ podría ser segura en pacientes por debajo de 20 años, el uso de esta pauta debería ser utilizado en casos concretos y bajo una estricta monitorización, no siendo en principio recomendable de forma generalizada. La isoniácida actualmente continúa siendo la pauta de elección en el TILT, si bien deben continuar los esfuerzos para encontrar pautas seguras y de menor duración.

Estudio financiado por el FISS 00/0020-03 y SEPAR 2001

084

EFICACIA CLÍNICA DE LINEZOLID EN EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE: A PROPÓSITO DE 4 CASOS

J. Fortún, P. Martín-Dávila, E. Navas, M.J. Pérez-Eliás, J. Cobo, E. Gómez-Mampaso, M.A. Molina y S. Moreno

Servicios de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción: Diferentes estudios han demostrado una buena actividad *in vitro* de linezolid (LNZ) frente a cepas de *M. tuberculosis*; sin embargo, la experiencia clínica en esta indicación es muy limitada.

Pacientes y métodos: Se presenta la experiencia clínica con LNZ en 4 pacientes con cepas de *M. tuberculosis* multirresistente y fracaso a tratamientos previos. Se realizó estudio de sensibilidad a todos los tuberculostáticos de 1ª y 2ª línea, incluido linezolid.

Resultados: Dos pacientes estaban infectados por *M. bovis* con resistencia a 12 tuberculostáticos (uno de ellos VIH+, con CD4 < 50). Los otros dos pacientes presentaban infección por *M. tuberculosis*, con resistencia a Iso, Rif, Estr, Etam, Cicl, Oflox y Etio. En todos los casos la sensibilidad a linezolid se encontró por debajo de 0,2 µg/ml. Salvo en el paciente con infección por VIH, en quien se inició LNZ en primera línea, el resto habían fracasado tras recibir previamente periodos prolongados de tratamiento (5 a 20 años), incluida re-

sección pulmonar en uno de ellos. Los 4 pacientes recibieron LNZ, tiacetazona, clofazimina +/- amoxicilina-clavulánico. En todos los casos los cultivos se esterilizaron a partir de la tercera semana de tratamiento y permanecieron estériles durante todo el tratamiento. En un paciente se perdió seguimiento a los 5 meses, otro se encuentra en mes +12, y 2 han curado su tuberculosis, tras 15 y 24 meses de tratamiento, respectivamente. Tres pacientes presentaron anemias graves que requirieron transfusiones periódicas y en un paciente obligó a reducir la dosis de LNZ a la mitad. Dos desarrollaron polineuropatía y uno de ellos pancreatitis.

Conclusión: LNZ constituye una excelente alternativa en el manejo de pacientes con tuberculosis multirresistente. Su uso prolongado es bien tolerado, aunque es preciso una adecuada monitorización hematológica de los pacientes.

085

TUBERCULOSIS EN PACIENTES VIH +: TRATAMIENTO DOT EN COLABORACION CON LAS OFICINAS DE FARMACIA. EXPERIENCIA EN VALENCIA

A. Jimeno, T. Mellado, E. Ortega, M. García Deltoro, E. Ballester, V. Abril, I. Valero, A. Pavon y A. Herrera

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia.

Introducción: La adherencia al tratamiento es un problema universal. El tratamiento directamente observado (DOT) para la tuberculosis es una estrategia que asegura que el paciente cumple el tratamiento en dosis y duración. Presentamos la experiencia de DOT de tuberculosis en colaboración de las oficinas de dispensación farmacológica.

Material y métodos: Realizamos un estudio descriptivo y retrospectivo; Se analizan los casos de tuberculosis en pacientes VIH en nuestro hospital en los 5 últimos años, el cumplimiento terapéutico en régimen DOT. El tratamiento se administró diariamente en el hospital durante las dos primeras semanas, y posteriormente el paciente debía acudir 2 veces por semana a una farmacia extrahospitalaria cercana a su domicilio y que se hubiera adscrito al programa de DOT o centro hospitalario hasta completarlo. La pérdida del seguimiento del paciente es comunicado por la oficina de farmacia a la asistente social del servicio de enfermedades infecciosas.

Resultados: Recogimos datos de 90 pacientes VIH positivo con tuberculosis pulmonar: 64 varones y 26 mujeres. De ellos, 78 (86,67%) eran ADVP, 1 (1,11%) era alcohólico y 7 (7,78%) no presentaban conductas adictivas. Eligieron DOT en farmacia 71 pacientes (78,89%), y 19 (21,11%) lo hicieron en el hospital. Los resultados son los siguientes: 29 pacientes (32,22%) finalizaron con éxito el tratamiento; 46 (51,11%) lo abandonaron; en 15 (16,67%) de ellos se interrumpió el seguimiento, bien por defunción, bien porque fueron institucionalizados.

Conclusiones: La ADVP es un factor determinante en esta falta de adherencia. El tratamiento de la tuberculosis es más eficiente cuando es supervisado por personal especializado, ya que – pese al elevado porcentaje de abandonos – el DOT aumenta significativamente la adherencia al tratamiento tuberculostático. En nuestro medio, la potenciación de la colaboración con las oficinas de dispensación farmacológica es una estrategia importante para la confirmación del cumplimiento terapéutico y para la detección precoz de los abandonos.

086

EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS A TUBERCULOSTÁTICOS EN UNA UNIDAD DE AISLAMIENTO

A. Noguera, A. Rodríguez, P. Zelaya, J.L. Vidal, M.J. Jaras, M.A. García-Viejo y O. López

Introducción: La incidencia de tuberculosis (TBC) en la Comunidad de Madrid (CM) ha disminuido en los últimos años hasta una incidencia en el año 2002 de 20,5/100.000 habitan-

tes. Sin embargo, las resistencias a uno o mas fármacos, que oscila entre 9,2% a 11,3%, y el de multirresistencias (MR), entre 1,1% a 3,9%, se ha mantenido relativamente estable.

Objetivos: Estudiar la evolución de las resistencias globales y las características clínico epidemiológicas de los pacientes con TBC MR.

Métodos: Se han revisado las historias de 757 pacientes ingresados en la Unidad de Aislamiento de Medicina Interna V del Hospital de Cantoblanco-HGUGM desde enero de 1998 a diciembre de 2003. Se define MR cuando existe resistencia a Isoniacida y Rifampicina. Los datos de seguimiento fueron contrastados con el servicio de Epidemiología de la CM.

Resultados: 548 pacientes fueron diagnosticados de TBC, 28 (5,1%) fueron resistentes a uno o mas fármacos; 13 (2,3%) tenían a Isoniacida y 4 (0,7%) a Rifampicina. La evolución por años fue: 1998 1,85% (1/54), 1999 6,06% (6/99), 2000 3,03% (2/66), 2001 3,38% (4/118), 2002 7,01% (8/114) y 2003 8,24% (8/97). Con respecto a las TBC MR, hubo 19 pacientes (3,5%) que distribuido por años fue: 1998 7,4% (4/54), 1999 4,04% (4/99), 2000 0% (0/66), 2001 5,08% (6/118), 2002 1,75% (2/114) y 2003 3,09% (3/97). En los pacientes con TBC MR la edad media fue de 39,5 años $\pm$ (17,18) y el 73,7% eran varones. Fueron inmigrantes el 47,3% (9/19) y su distribución por años: 1998 0% (0/4), 1999 50% (2/4), 2000 0% (0/0), 2001 60% (3/5), 2002 50% (1/2) y 2003 100% (3/3). Solo hubo 10,5% (2/19) de indigentes y 21% (4/19) con infección VIH (último en 2001). Desde el punto de vista microbiológico, la baciloscopia fue positiva en 84,2% (16/19). Se identifico una cepa de *M. bovis* y otra de *M. scrofulaceum* siendo el resto *M. tuberculosis*. Tuvieron efectos adversos por la medicación el 42,1% (8/19). Los resultados globales de evolución fueron: curación 31,5 % (6), enviados a otro centro 21% (4), muerte 10,5 % (2), perdidos 10,5% (2), crónico 5,2% (1) y en tratamiento actual 21% (4).

Conclusiones: En este estudio, el nivel de resistencia parece aumentar levemente. La TBC MR es moderadamente baja y mantenida en los últimos años, aunque parece existir una tendencia a aumentar en los pacientes inmigrantes y disminuir en VIH.