

REVISTA del TORAX

de la Provincia de Buenos Aires

ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD DE TISIOLOGIA Y NEUMONOLOGIA
DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Sumario

> EDITORIAL

Dr. Salvador A. Pace, Dra. Susana E. Nahabedian

Pág. 5

ARTÍCULO ORIGINAL

> TABAQUISMO Y COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

Dra. Débora Serebrisky, Dr. Fernando W. Müller

Pág. 7

CASO CLÍNICO

> TUBERCULOSIS: DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS

Dres. Carolina Rosasco, Gustavo Canteros, Ezequiel Muñio Aguilar,
Ana Boniotti, Emilio Arisqueta

Pág. 17

ARTÍCULO ORIGINAL

> DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE TUBERCULOSIS
EN EL NUEVO MILENIO:
EXPERIENCIA EN UN LABORATORIO DE REFERENCIA

Dra. Nora Morcillo

Pág. 21

ARTÍCULO ORIGINAL

> TERAPIA FOTODINÁMICA

Dra. Mirta Scarinci

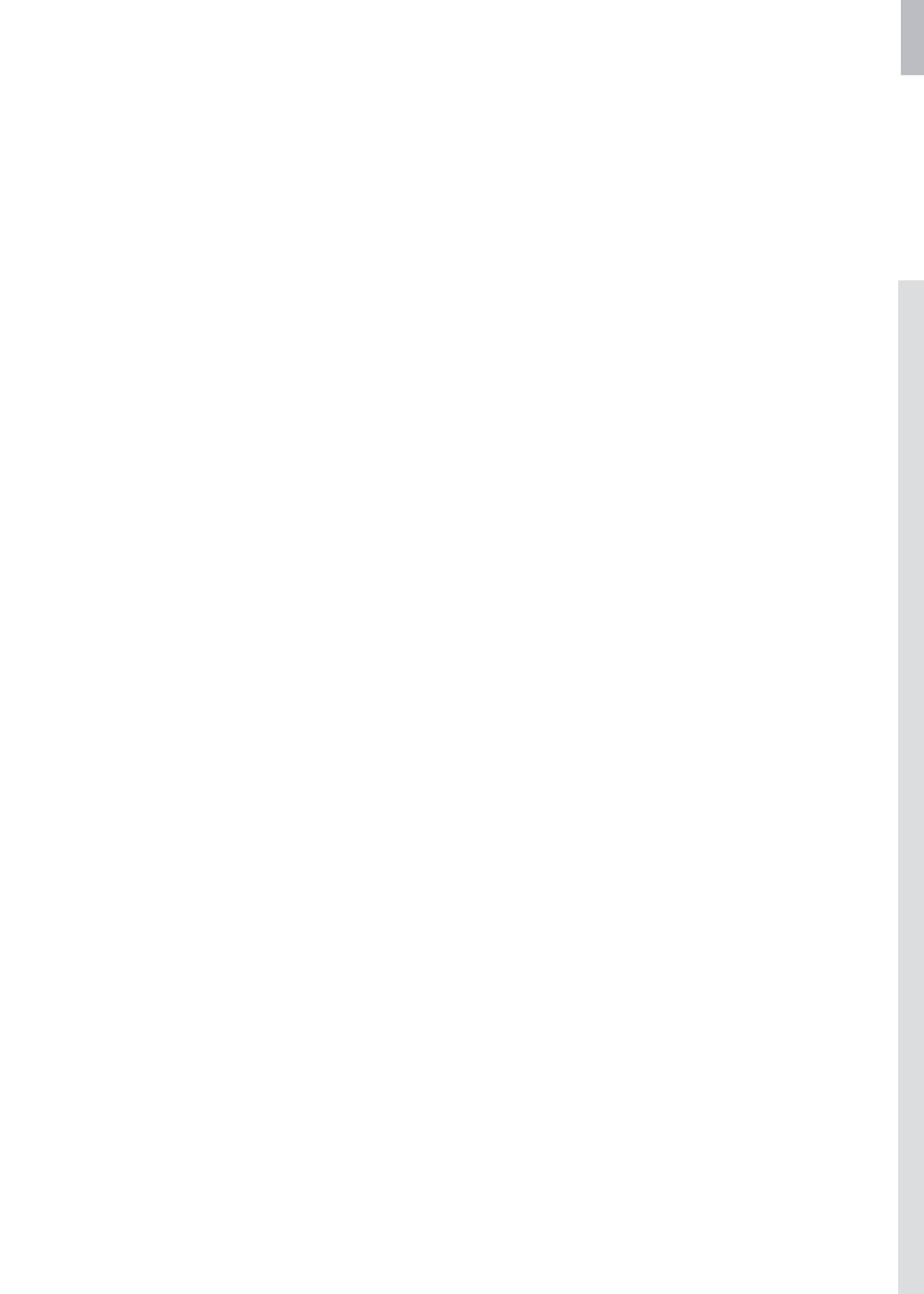
Pág. 31

REGLAMENTO

> REGLAMENTO EDITORIAL DE LA REVISTA TÓRAX DE LA STNBA

Pág. 37







REVISTA del TORAX

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

Comisión Directiva 2011 - 2013

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

Año 14 | Número 23

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

Dra. María Cristina Ortiz

EDITOR ASISTENTE

Dra. Mirta Scarinci

EDITORES

Dr. Alvaro Alonso

Dra. Carolina

Venialgo Acevedo

Dr. Alejandro Videla

Dra. María Alicia

Martínez Cortizas

Dra. Beatriz Martínez

Dr. Oscar Caberlotto

Dra. Cristina Gaitán

Dra. Susana E.

Nahabedian

Dra. Gabriela Tabaj

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

Presidente

Dr. Salvador Antonio Pace

Vicepresidente

Dra. Susana E. Nahabedian

Secretario

Dr. Gabriel Pardo

Tesorera

Dra. Patricia Malamud

1º Vocal Titular

Dra. Analía Allemandi

2º Vocal Titular

Dr. Oscar García

1º Vocal Suplente

Dr. Sergio Zarewsky

Comisión Revisora de Cuentas

Titulares

Dra. Beatriz Martínez

Dra. Stella Bravo

Suplente

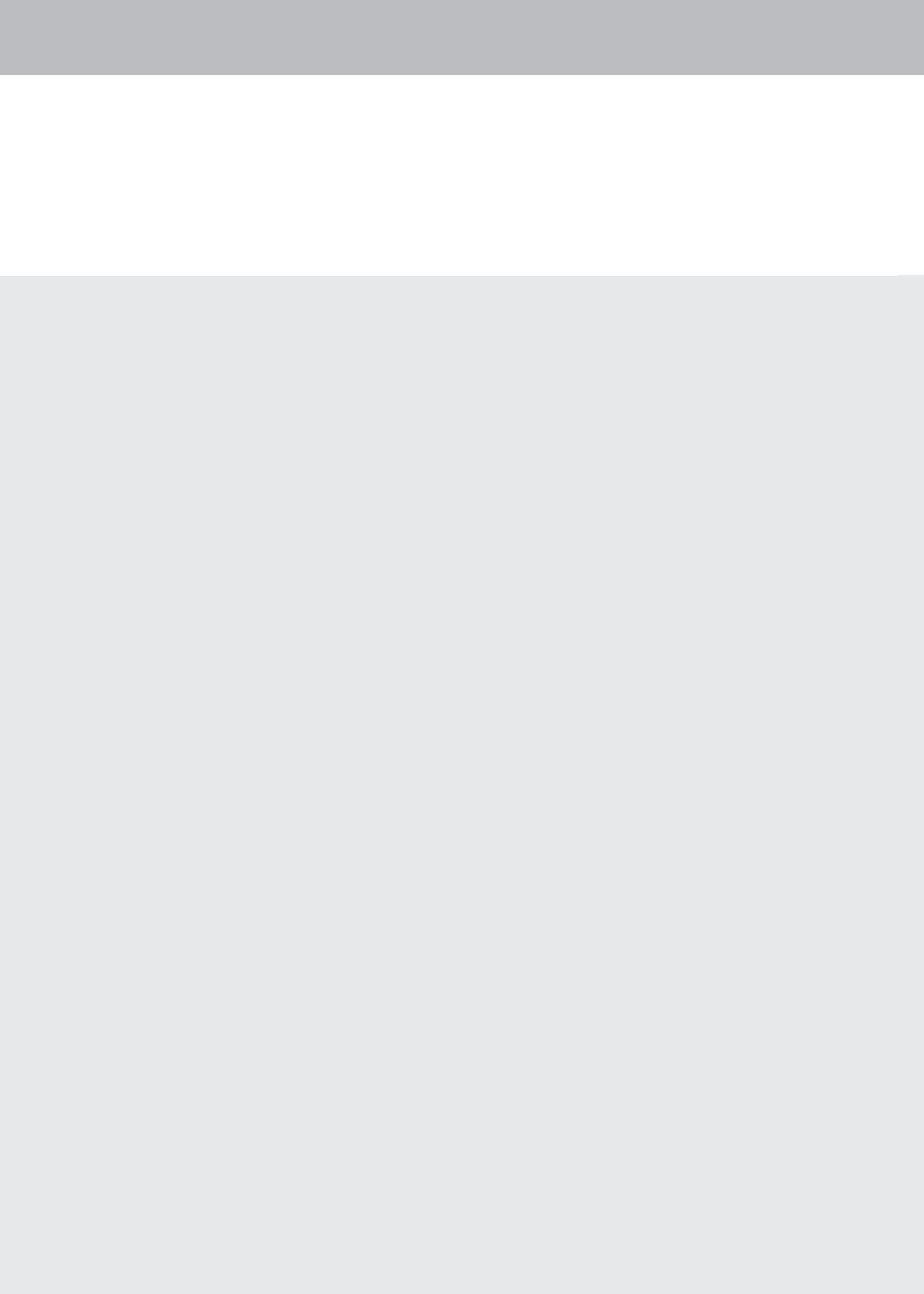
Dr. César Salomone

SEDE

Hospital del Tórax Dr. Antonio Cetrángolo | Italia 1750 | Florida | B1602DOH

Ciudad de Vicente López | Provincia de Buenos Aires

Tel. 011 47918651 | 011 47918684 | secretaria@stnba.org.ar | horario: 10 a 18 hs.



Sumario

EDITORIAL

Dr. Salvador A. Pace, Dra. Susana E. Nahabedian

Pág. 5 _____

ARTÍCULO ORIGINAL

TABAQUISMO Y COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

Dra. Débora Serebrisky, Dr. Fernando W. Müller

Pág. 7 _____

CASO CLÍNICO

TUBERCULOSIS: DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS

Dres. Carolina Rosasco, Gustavo Canteros, Ezequiel Muiño Aguilar,
Ana Boniotti, Emilio Arisqueta

Pág. 17 _____

ARTÍCULO ORIGINAL

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE TUBERCULOSIS EN EL NUEVO MILENIO: EXPERIENCIA EN UN LABORATORIO DE REFERENCIA

Dra. Nora Morcillo

Pág. 21 _____

ARTÍCULO ORIGINAL

TERAPIA FOTODINÁMICA

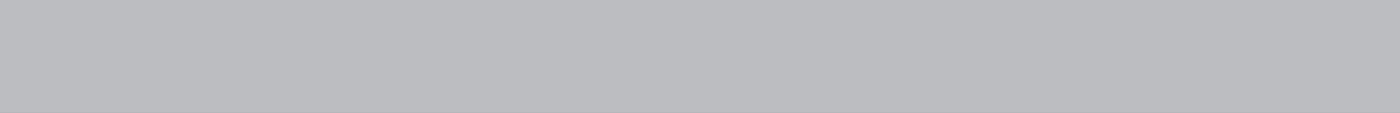
Dra. Mirta Scarinci

Pág. 31 _____

REGLAMENTO

REGLAMENTO EDITORIAL DE LA REVISTA TÓRAX DE LA STNBA

Pág. 37 _____





Queridos/as Colegas socios/as y por serlo:

En esta oportunidad, al mismo tiempo que recibimos este número de nuestra infaltable y continua revista científica en papel, estamos disfrutando el XXI Congreso de la STNBA.

Este Congreso de la Provincia de Buenos Aires que cada 2 años nos convoca, quiso innovar, eso sí con un gran esfuerzo de quienes me acompañaron en la organización, en algunos aspectos que tal vez lo hacen aun más atractivo. Además de los clásicos e importantísimos invitados nacionales, incluimos invitados extranjeros. Realizaremos además una jornada de residentes donde la Sociedad invita a más de 70 jóvenes que se forman en nuestra especialidad, de Buenos Aires, de CABA, otras provincias y de nuestro querido país hermano, Uruguay. De allí que la denominamos Jornada Rioplatense de Residentes. Y elegimos, con un cambio cualitativo una sede del Congreso como es el Hotel Costa Galana, en la maravillosa ciudad de Mar del Plata. Como siempre la camaradería y el encontrarnos nuevamente con un programa científico motivador serán el patrimonio sólido y consistente de esta Sociedad.

Quiero agradecer el enorme esfuerzo de Cristina Ortiz con su cuerpo editorial en hacer realidad un nuevo número de Tórax, y reconocer a quienes han colaborado con el desarrollo del Congreso desde los inicios hasta hoy, Gabriel Pardo y Patricia Malamud, secretario y tesorera respectivamente, a todo el Comité Científico presidido por Eduardo Giugno y finalmente a todos los actores que son muchos y hacen realidad lo que estamos vivenciando.

Finalmente deseo transcribir un párrafo muy importante de una carta de Cristina Ortiz a los socios, que no se envió por mailing, y que manifestaba de alguna manera aspectos de la misión y visión de nuestra revista.

*Pretendemos que la Revista contribuya a actualizar a los médicos de la Provincia, que sea práctica, de aprendizaje, que permita mostrar las muchas cosas se hacen bien, así como los recursos que eventualmente se pueden compartir y la riqueza de casos que nos consultan. **El núcleo de la revista son los trabajos que Uds. mandan. Pueden ser tanto casos clínicos como artículos originales.** El Comité Editorial considerará su aceptación y de ser necesarias correcciones de estilo se notificará a los autores para su conformidad final. Envíen sus trabajos a revistatorax@stnba.org.ar cc a ortizmcristina@gmail.com y a scarinci.mirta@gmail.com*

Dejo la posta, a mi querida amiga y colega la Dra Susana Nahabedian quien conducirá los destinos de la STNBA por los próximos 2 años, deseándole el mejor de los éxitos.

Agradezco todo el apoyo y esfuerzo de la Comisión Directiva que me acompañó en toda la gestión activamente.

Mis saludos afectuosos a todos los socios que me dieron su voto de confianza para conducir esta Sociedad Provincial de Medicina Respiratoria. Ha sido para mí un gran honor.

Salvador A. Pace
Presidente STNBA 2011-2013



Todo tiene un principio y un final, un final y un principio. Esta editorial compartida nos habla de ello, una gestión finaliza para darle inicio a otra, una secuencia de sucesos que se van hilvanando al compás de quienes ponemos nuestro cariño, esfuerzo y deseo para que la STNBA continúe creciendo, motivando a los jóvenes médicos que hacen la especialidad de Neumonología a que se incorporen a sus filas, compartan sus experiencias con los que ya estamos desde hace mucho tiempo, sociabilicen, aprendan, enriquezcan su quehacer diario y el nuestro.

Por eso los invito a acercarse, a ser socios, porque más que una sociedad médica es una familia, que nos permite compartir los ideales, las realidades, las dificultades y también los éxitos que nos toca vivir a diario en nuestro accionar médico en la provincia de Buenos Aires, tan parecidas unas de otras, y que de alguna manera esta pertenencia nos hace sentir más acompañados y nos brinda apoyo cuando lo necesitamos.

Espero que la gestión como nueva presidenta de la STNBA, cubra todas las expectativas, logrando el mejor nivel científico, manteniéndolos informados de nuestras actividades, e invitándolos a participar de todas ellas.

Dra. Susana E. Nahabedian

TABAQUISMO Y COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

Dres. Débora Serebrisky¹, Fernando W. Müller²

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es una enfermedad de características adictivas, discapacitante y mortal, que afecta la salud pública, la salud personal y la familiar, pero el concepto de tabaquismo excede el ámbito de la salud, constituyéndose como un grave problema social, cultural y económico.

La conducta de fumar se instaló en el mundo como una actitud natural logrando que, en determinados sectores de la población y en diferentes culturas, más del 80% de sus individuos haya probado alguna vez fumar. (1,2, 3, 4, 5, 6, 7)

Un fumador no es sólo alguien que fuma, es además un ser humano en su contexto (cul-

tural, social, político y de salud) y en ambos (fumador y contexto) están las causas y las consecuencias de su tabaquismo.

La experiencia asistencial nos confronta diariamente con las dificultades del proceso de dejar de fumar y con la frecuente asociación entre la dependencia a la nicotina y la comorbilidad psiquiátrica. Los pacientes fumadores que padecen un trastorno psiquiátrico de mayor o menor gravedad, muchas veces sub diagnosticados, representan un desafío para los profesionales que asistimos la cesación tabáquica. Estos pacientes tienen características especiales respecto de parámetros de consumo, prevalencia, dependencia y daño tabaco dependiente. Se trata, por lo tanto, de una población vulnerable y de alto riesgo.

1- Médica Especialista en Psiquiatría - UBA - Presidente saliente y actual secretaria científica del Capítulo de Drogadependencias, Alcoholismo y Tabaquismo de APSA - Miembro fundador de la Agrupación Eradicaciones Argentina - Miembro de la Asociación Argentina de Tabacología (ASAT) - Miembro de ATTUD - Docente Invitada de la Coalición Latinoamericana del Tabaquismo - Fundadora del grupo de cesación tabáquica Libertab - Docente de Adicciones y Tabaquismo en numerosos cursos de formación de profesionales, jornadas, congresos.

debserebrisky@yahoo.com

2- Médico Especialista en Medicina Interna - Proyecto MEDEF: Docencia - Asistencia e Investigación en Tabaquismo, Argentina & Chile, Director - Centro de Investigaciones Clínicas WM, Director - Miembro de ATTUD - Docente de Global Bridges para América Latina - Docente Invitado de Coalición Latinoamericana del Tabaquismo - Miembro de la Asociación de Psiquiatras Argentinos - Capítulo de Drogadependencias, Alcoholismo y Tabaquismo - Miembro de la Asociación Médica Argentina y Docente y Director del Curso de la EGAMA - Miembro de la Asociación Argentina de Salud Mental - Capítulo Adicciones - Miembro de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Sección Tabaquismo - Miembro Fundador de la Asociación Argentina de Tabacología - Asesor Científico de la Unión Antitabáquica Argentina

fwladimiro@speedy.com.ar

A pesar de estas características: vulnerabilidad, máximos niveles de consumo (fumadores pesados) y graves riesgos de enfermar y morir por patología tabaco dependiente, resulta sorprendente la irrelevancia con que se considera el tema "tabaquismo y enfermedad mental". Parece natural y poco importante que estos pacientes fumen, parece natural y poco importante que enfermen y mueran por eso.

Este artículo tiene por objetivo informar, educar, transmitir experiencia y motivar el imprescindible cambio de actitud con el que los profesionales de salud debemos abordar la problemática.

El tabaquismo es una enfermedad no una elección, siempre se puede intervenir: en fumadores con enfermedad mental también son efectivas las intervenciones mínimas; cambiemos el paradigma. Los fumadores con enfermedad mental deben dejar de fumar, quieren hacerlo, necesitan ayuda y pueden lograrlo. Pero además, dejar de fumar mejora la salud mental de estos pacientes.

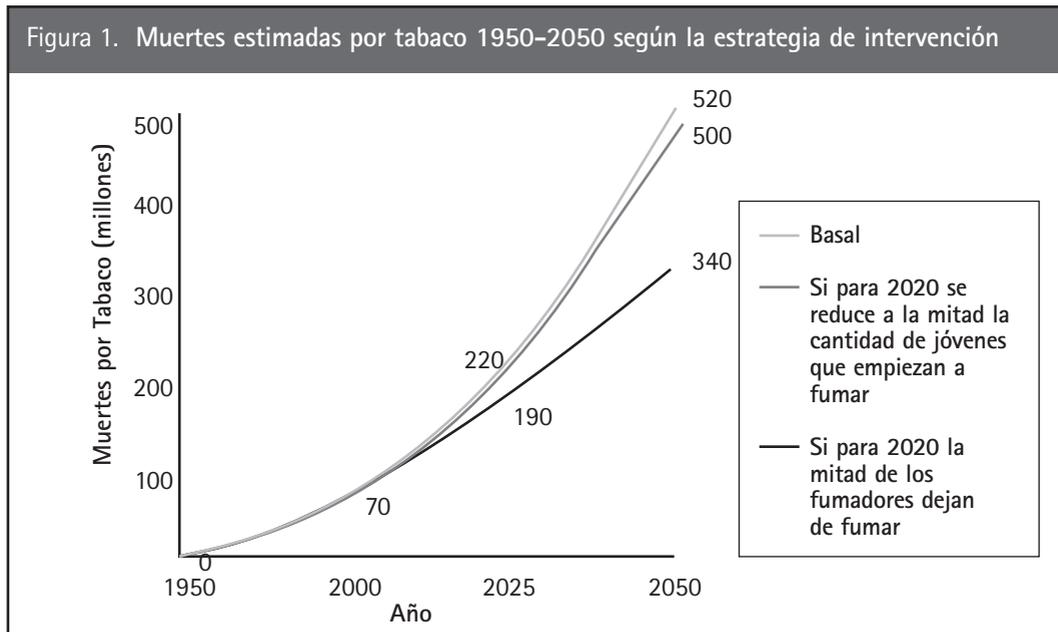
DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El tabaquismo es la principal causa prevenible de muerte en el mundo y ha llegado a constituir una pandemia, que representa un gravísimo problema sanitario global. Desde el reporte del Departamento de Salud de los Estados Unidos publicado en 1988 (8), sobre las consecuencias para la salud producidas por el consumo de tabaco y la adicción a la nicotina, se le ha empezado a prestar más atención a los aspectos adictivos del consumo de las variadas formas de tabaco. A pesar de ese importante descubrimiento, gran parte de la población general y de los profesionales de la salud, siguen considerando al tabaquismo como una elección y una conducta totalmente controlable.

El tabaco es el único producto que mata a la mitad de sus consumidores. Conseguir que un paciente deje de fumar incrementa la esperanza de vida tres veces más que el control de su hipertensión y casi diez veces más que la reducción de su colesterol. (9) Si los fumadores no dejan de fumar, las muertes relacionadas con tabaco aumentarán drásticamente en los próximos 50 años. En la siguiente figura podemos apreciar las muertes estimadas por el consumo de tabaco desde 1950 hasta 2050, según la estrategia de intervención. Si el porcentaje de adultos jóvenes que empieza a fumar se reduce a la mitad para el año 2020 las muertes estimadas disminuirían de 520 a 500 millones. Pero si 50 % de los fumadores adultos dejaran de fumar para el 2020 morirían 180.000.000 personas menos. (ver gráfico).

Como veremos en este artículo existe una alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica entre tabaquistas y alta prevalencia de tabaquismo entre pacientes psiquiátricos. Los fumadores con enfermedad psiquiátrica presentan importantes diferencias respecto de los fumadores que no la tienen en términos de prevalencia, intensidad de consumo, nivel de dependencia a nicotina, síndrome de abstinencia e impacto en cuanto a enfermedades tabaco dependientes (10, 11). En promedio, las personas con enfermedades psiquiátricas mueren 25 años antes que la población general, y muchos de los años perdidos, se deben a enfermedades tabaco-dependientes. (12)

A pesar de que todas estas conclusiones fueron publicadas y difundidas por los organismos responsables de la salud pública y otros, los psiquiatras, y hasta los especialistas en adicciones, le han asignado poca relevancia al problema del tabaquismo en estos pacientes.



World Bank. Curbing the epidemic: Governments and the economics of tobacco control. World Bank Publications, 1999. p80.

EL TABAQUISMO, UNA ADICCIÓN

La gente fuma tabaco por los mismos motivos que se consumen otras sustancias: sentirse bien - tener nuevos sentimientos, sensaciones, experiencias y compartirlas - o para sentirse mejor; en un intento de disminuir la ansiedad, las preocupaciones, los miedos, la soledad, la depresión o la desesperanza y como pasatiempo. El National Institute on Drug Abuse (NIDA) define la drogadicción como una enfermedad crónica del cerebro, a menudo con recaídas, caracterizada por la búsqueda y el consumo compulsivo de sustancias a pesar de las consecuencias nocivas para la persona adicta y para quienes lo rodean. Si bien es cierto que la decisión inicial de consumir sustancias es voluntaria en el caso de la mayoría de las personas, con el tiempo los cambios que ocurren en el cerebro pueden afectar el autocontrol y la habilidad del usuario para resistir los impulsos intensos de consumirlas. Intentemos analizar esta

definición en función del tabaquismo. Que el tabaquismo es crónico, no cabe dudas. La mayoría de los fumadores prueban el cigarrillo por primera vez en su adolescencia y continúan fumando por años, obviamente, a pesar de conocer por lo menos algunos de sus efectos dañinos para la salud. También hay sobradas evidencias de que, habiendo logrado dejar de fumar, son muy frecuentes las recaídas. Los estudios demuestran que sólo un bajo porcentaje (entre 2 y 8 %) de quienes intentan dejar de fumar sin ayuda, logran sostener la abstinencia al año (13). O sea, que el tabaquismo es una enfermedad crónica y recurrente. En cuanto a las consecuencias nocivas para la persona adicta y para quienes la rodean, nada tan nocivo como el humo ambiental del tabaco. Por último, faltaría referirnos a la pérdida del autocontrol ante el consumo de cigarrillos. Los estudios de Joseph Di Franza (14) de la Universidad de Massachusetts han demostrado disminución de la autonomía habiendo fumado muy pocos cigarrillos.

Utilizando una encuesta auto-administrada (Hooked on Nicotine Checklist), que fue completada por 367 fumadores adolescentes en Massachusetts, Di Franza corroboró los hallazgos acerca de la pérdida de la autonomía frente al cigarrillo en jóvenes norteamericanos. Sus datos confirman los resultados del estudio de Nueva Zelanda, mostrando autonomía disminuida entre los sujetos que habían fumado sólo uno o dos cigarrillos. Esto se debe en gran parte a la acción de la nicotina, que es la droga más rápida y adictiva que se conoce.

BASES GENÉTICAS DEL TABAQUISMO

Existen numerosos estudios que ponen en evidencia que el componente genético contribuye en gran medida al riesgo a desarrollar adicción a la nicotina. Los estudios realizados por medio de la estrategia de gen funcional proporcionan una idea acerca de los genes clásicos que participan en el proceso de adicción.

Los estudios de asociación de genoma completo GWAS (del inglés Genome-Wide Association Studies), han revolucionado la forma de estudiar patologías complejas en las que una gran cantidad de genes interactúan entre sí, directamente o a través de mediadores secundarios; sumándose al efecto de factores ambientales desencadenantes ofrecen una manera rápida y efectiva de evaluar miles de variantes del genoma humano.

En estudios que evalúan la base genética subyacente al tabaquismo se ha intentado dividir los genes según la función que puedan asumir en la conducta de consumo de tabaco, encontrando que: unos intervendrían en el proceso del inicio de la conducta (CYP2A6, DRD2, DRD4), otros lo harían en el mantenimiento del hábito (transportador de 5HT, transportador de la dopamina, DRD2, DRD4), y otros lo harían en el grado de consumo (tirosina hidroxilasa, transportador de

5-HT, dopaminabeta-hidroxilasa, MAO A, MAO B). Hasta ahora la asociación más fuerte es la encontrada con los receptores de dopamina (15).

Conocer los factores genéticos de riesgo, permitirá ofrecer en un futuro mediato medidas terapéuticas individualizadas basadas en la información genética.

TABAQUISMO Y TRASTORNOS MENTALES

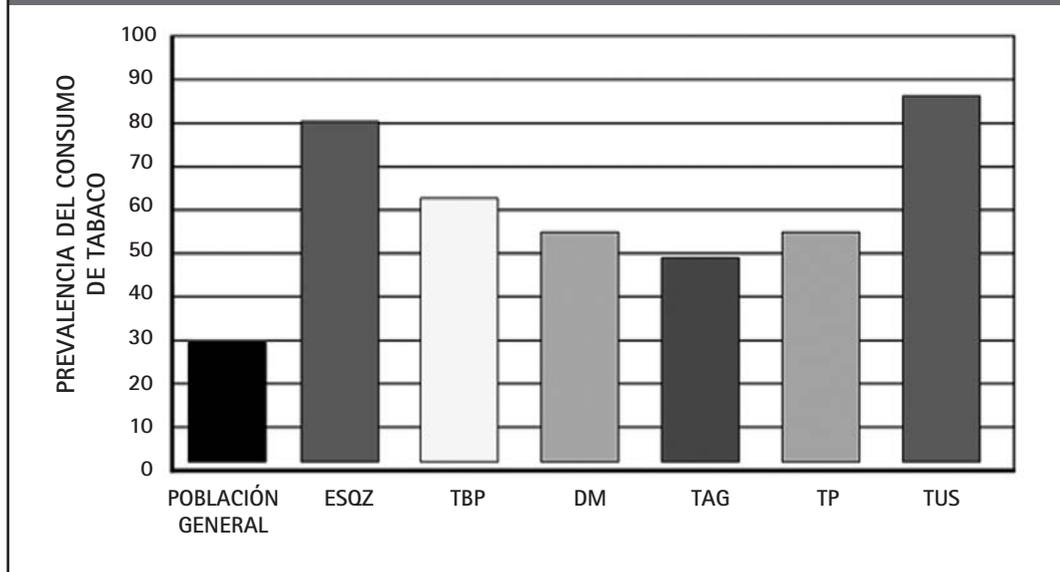
La primera pregunta que podríamos hacernos, considerando que la adicción a la nicotina guarda similitudes con otros cuadros por abuso de sustancias, sería ¿por qué coocurren los trastornos mentales y el abuso de sustancias?

1. **Automedicación:** el abuso de sustancias comienza para aliviar los síntomas de un trastorno mental preexistente.
2. **Efectos causales:** el abuso de sustancias podría aumentar la vulnerabilidad a padecer un trastorno mental, para el cual determinados sujetos tiene una predisposición genética.
3. **Causas comunes o correlacionadas:** los factores de riesgo de enfermedad mental y abuso de sustancias podrían estar relacionados o superpuestos.

De hecho, sea cual fuera la hipótesis, la prevalencia de tabaquismo en la población psiquiátrica es significativamente mayor que en la población general. La probabilidad que una persona que padece un trastorno mental consuma tabaco es aproximadamente el doble de la que presenta la población general (10, 11, 16, 17).

El consumo de tabaco es más prevalente en casi todo tipo de patología psiquiátrica (fig. 1).

Figura 2. Muertes estimadas por tabaco 1950-2050 según la estrategia de intervención



Sobradriel N. y García-Vincent V. Consumo de tabaco y patología psiquiátrica. *Trastornos adictivos*. 2007; 9(1):31-8

Esqz = Esquizofrenia
TBP = Trastorno Bipolar
DM = Depresión mayor

TAG = Trastorno por ansiedad generalizada
TP = Trastorno de personalidad
TUS = Trastornos por uso de sustancias

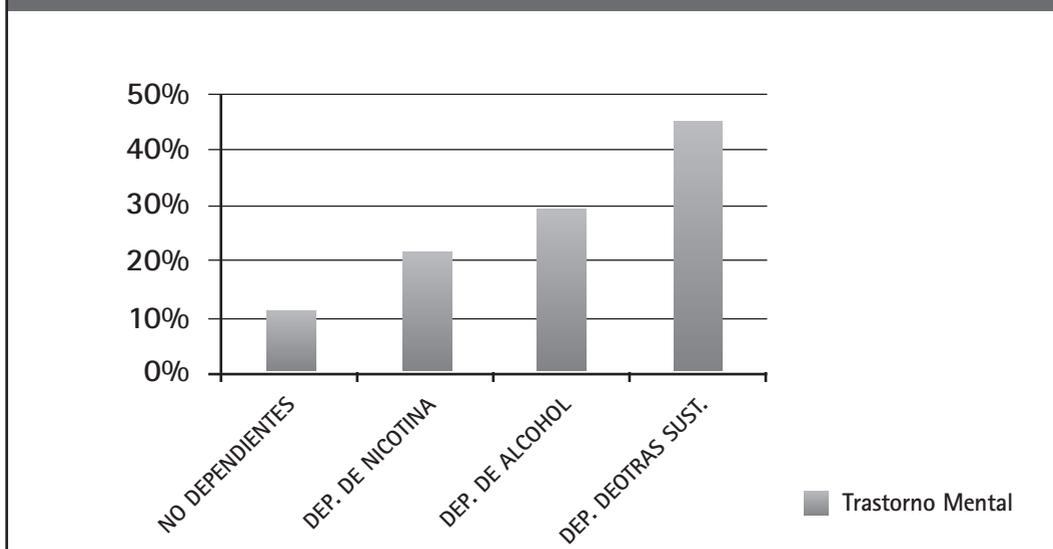
Estos pacientes reúnen más frecuentemente criterios de dependencia a nicotina y mayor intensidad en las escalas utilizadas (18, 19). En general, existe una relación directamente proporcional entre la intensidad de los síntomas psiquiátricos y la gravedad de la dependencia tabáquica (20).

Pero el camino inverso también es válido. Breslau y colaboradores (21) comprobaron que el tabaquismo sería un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos psiquiátricos. Estos autores utilizaron los datos provenientes del National Comorbidity Survey (NCS), una muestra representativa de la población norteamericana de 15 a 54 años. El efecto estimado de tabaquismo diario varía según el trastorno psiquiátrico considerado. Estos autores concluyeron que el tabaquismo actual diario preexistente era un predictor significativo de:

1. Depresión mayor
2. Distimia
3. Trastornos de pánico
4. Agorafobia
5. Abuso o dependencia de otras sustancias

En el caso de las alteraciones del ánimo, el tabaquismo diario resultó un elemento predictor independientemente de que el tabaquismo fuera actual o pasado. En el caso de los trastornos por pánico y agorafobia, el tabaquismo actual fue predictor del desarrollo de este cuadro, pero no el tabaquismo pasado. Más aún, el riesgo de padecer estos cuadros disminuyó en los ex fumadores conforme aumentaba el tiempo desde la cesación tabáquica. En el caso de los trastornos por uso de sustancias, el tabaquismo actual, pero no el pasado, predijo el desarrollo de

Figura 3. Trastorno Mental



Trastorno mental y dependencia (basado en Farrell y col.)

estos cuadros, sin variaciones en función del tiempo transcurrido desde la cesación.

Farrel et al (22) compararon la prevalencia de trastornos mentales en población dependiente de distintas sustancias (nicotina, alcohol y otras sustancias) y no dependiente, demostrando que el tabaquismo es más prevalente en población dependiente (Fig. 2), siendo la prevalencia de trastornos mentales en la población no dependiente (de ninguna sustancia) del 12 % mientras que en la población con dependencia a la nicotina la prevalencia era del 22 %.

En un estudio realizado por Grant Bridget y colaboradores (23), en los EEUU, en el que se evaluaron 43,093 adultos, entre 18 y 24 años, se demostró que los pacientes con trastornos mentales fuman proporcionalmente mayor cantidad de cigarrillos. Los fumadores con patología psiquiátrica representan el 30,3 % de todos los fumadores en los EE.UU. y sin embargo, este grupo consume el 46,3 % de todos los cigarrillos que se fuman en los EE.UU.

Los fumadores con historia de trastornos psiquiátricos tienen mayor probabilidad de

experimentar abstinencia grave. Madden y col. (24) estudiaron hermanas gemelas adultas, de 32 a 48 años de edad, de las cuales 246 eran fumadoras y 307 eran no fumadoras. Las participantes fueron evaluadas para determinar si había alguna relación entre la historia de los trastornos psiquiátricos y la gravedad de los síntomas de abstinencia de la nicotina (leve, moderado y grave). Se observó mayor probabilidad de experimentar abstinencia nicotínica severa al comparar mujeres con y sin trastornos psiquiátricos. Las odds ratio para cada uno de los diagnósticos evaluados fue: mujeres con depresión mayor 3.91 (2.02-7.56), con dependencia al alcohol 16.29 (7.88-33.71), con trastornos de la conducta 21.81 (7.74-61.41), con agorafobia 6.28 (2.47-15.96), y 6.42 (2.11-19.54) para fobia social.

TABAQUISMO, CONDUCTAS SUICIDAS Y SUICIDIO

Otro aspecto interesante asociado al tabaquismo es el aumento de los índices de

suicidio, de riesgo suicida y de conductas suicidas en fumadores. La evidencia sugiere que el suicidio está fuertemente relacionado con el tabaquismo actual, aunque no está claro si la relación se debe a que el tabaquismo es un marcador de otras causas de suicidio o si el tabaquismo o la nicotina tienen acción tóxica per se. (9, 21, 25)

TABAQUISMO Y DISMINUCIÓN EN LA EXPECTATIVA DE VIDA

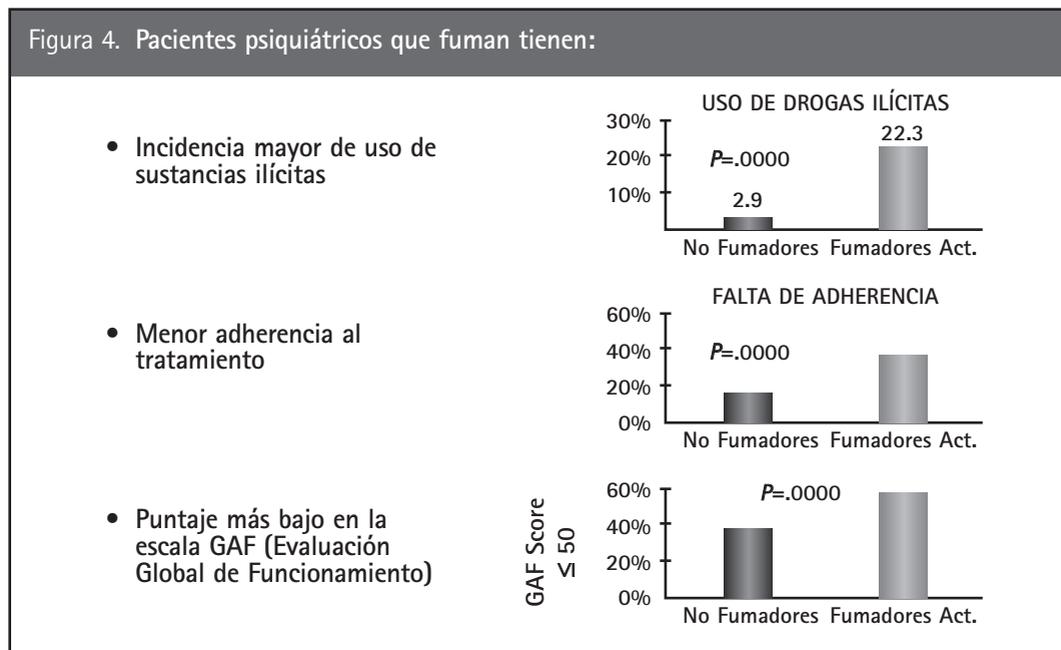
Mientras que el aumento del riesgo de muerte por suicidio resulta esperable para la población con patología psiquiátrica, un alto porcentaje de estos pacientes mueren prematuramente por otras causas asociadas al tabaquismo. En Inglaterra se realizó un estudio basado en los registros poblacionales de casos psiquiátricos, para evaluar causas de muerte asociadas a enfermedad psiquiátrica (26). Las muertes para los pacientes que usan los servicios psiquiátricos excedieron las muertes esperadas para la población general

de esa zona en un 80 %, siendo el riesgo relativo de muerte máximo durante el primer año luego de entrar al registro (aumento significativo para ambos sexos y para todos los grupos etarios). Al evaluar causas de muerte prematura se encontraron; aumento de muertes debido a accidentes (incluyendo los suicidios) y enfermedades respiratorias. Las muertes por enfermedad respiratoria estarían íntimamente relacionadas con las características particulares del tabaquismo en esta población.

Los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes en la población que murió prematuramente eran: depresión (en mujeres y varones), dependencia de alcohol y sustancias, y trastornos de la personalidad (en varones).

EL TABAQUISMO AFECTA EL PRONÓSTICO DE LA PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA

Al examinar la evolución del cuadro de base de estos pacientes, también nos encontramos con factores de peor pronóstico aso-



Montoya et al. Am J Addict. 2005;14(5):441-454

ciados al tabaquismo, como surge del estudio de Iván Montoya y colaboradores (27) en el cual se comparó pacientes psiquiátricos fumadores con no fumadores. Se le administró un cuestionario a 615 psiquiatras, todos miembros de la Asociación Americana de Psiquiatría, que dedicaban 15 horas semanales o más a la atención directa de pacientes. Los psiquiatras proporcionaron datos sobre 1.843 de sus pacientes. Se excluyeron los pacientes sobre los que no había información de su estado de fumador, por lo que quedaron 1.752 pacientes. De estos pacientes, el 16,6 % eran fumadores y el 83,4 % no. Los pacientes fumadores tenían mayor incidencia de uso de sustancias ilícitas, menor adherencia al tratamiento psiquiátrico y puntajes más bajos en la escala de Evaluación Global de Funcionamiento, todos factores de mal pronóstico en cuanto a la evolución de su cuadro psiquiátrico.

LAS FALSAS CREENCIAS OBSTACULIZAN EL TRATAMIENTO

Las falsas creencias y otros obstáculos, que son especialmente manifiestos en la población psiquiátrica que fuma y entre profesionales de salud que naturalmente los asisten, conducen a la falta de acción a pesar de las evidencias:

1. La naturalización del acto de fumar dentro de la cultura de las comunidades terapéuticas.
2. El tabaquismo de los profesionales (28, 29, 30, 31, 32) y el staff.
3. La pérdida de la relevancia del tabaquismo frente a la complejidad de los cuadros que nos toca asistir.
4. La costumbre de premiar la buena conducta con cigarrillos.
5. Los prejuicios de fracaso sistemático, los temores a los síntomas de la abstinencia, especialmente el miedo de incrementar el

peso corporal, así como a las dificultades en el manejo del estrés, tensiones y ansiedades acerca del aburrimiento, la ocupación del tiempo libre y la integración en las actividades sociales, son obstáculos para la cesación tabáquica en esta población.

6. La creencia de que estos pacientes no quieren y/o no pueden dejar de fumar.

Distintos estudios demuestran que cuanto menor es la percepción de riesgo asociada al consumo de una sustancia, mayores son los índices de consumo. Un estudio de Aryal y Lohani en 340 estudiantes universitarios concluye que los estudiantes fumadores eran menos conscientes de los riesgos del tabaquismo y sus consecuencias para la salud que los no fumadores, y enfatiza la necesidad de promover mensajes antitabáquicos eficaces que se centren en los efectos perjudiciales de fumar aún un solo cigarrillo. (33)

La percepción del riesgo no es enteramente racional. Las personas evalúan los riesgos utilizando una combinación de habilidades cognitivas (valoración de pruebas, razonamiento y lógica) y de evaluaciones emocionales (intuición o imaginación). En algunos trastornos psiquiátricos estas funciones suelen estar alteradas y la capacidad de percepción de riesgo está afectada, por lo que esta población, que resulta más vulnerable puede ser inducida fácilmente por información falsa y malintencionada.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO

Para que los pacientes psiquiátricos puedan vivir más, mejorar su salud y calidad de vida, pero además para lograr disminuir la pesada carga económica que su asistencia requiere, es importante tener en cuenta:

1. Los fumadores con enfermedades psiquiá-

- tricas, con o sin comorbilidad de trastornos por uso de sustancias, deben recibir tratamiento de cesación tabáquica.
2. Estos pacientes tienden a beneficiarse de tratamientos más intensivos, más prolongados, y con fecha de cesación flexible.
 3. Dada la alta prevalencia de tabaquismo entre los pacientes con patología psiquiátrica, es recomendable integrar al equipo de cesación tabáquica psiquiatras y psicólogos.
 4. Trabajar en el cambio de las creencias en torno al tabaquismo en esta población, tanto con los profesionales, miembros del staff, pacientes, allegados y familiares.
 5. Ofrecer tratamientos "a medida" según las necesidades específicas de los distintos diagnósticos psiquiátricos y las personalidades de base.
 6. Ofrecer tratamiento farmacológico para la cesación tabáquica adaptando las dosis a los niveles de dependencia y monitorear de cerca la medicación psiquiátrica.
 7. Aumentar el entrenamiento en cesación tabáquica y la supervisión de los profesionales que atienden a estos pacientes.
 8. Incrementar las medidas legales para restringir el consumo en lugares públicos y en instituciones de salud mental.

CONCLUSIONES

Existe una alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica entre tabaquistas y alta prevalencia de tabaquismo entre pacientes psiquiátricos. Los pacientes psiquiátricos fuman más cigarrillos (proporcionalmente) y presentan abstinencia más severa al intentar dejar de fumar. El tabaquismo se asocia a factores de mal pronóstico (mayor uso de sustancias ilícitas, menor adherencia al tratamiento y menor puntaje en GAF) de la patología psiquiátrica que suele motivar la consulta. Las muertes entre estos pacientes exceden las muertes esperadas para la población general en un 80 % a expensas de

accidentes (incluye suicidios) y enfermedades respiratorias, cardiovasculares y cáncer, asociadas al tabaquismo.

La cesación tabáquica mejora la evolución del cuadro psiquiátrico de base y disminuye la morbi-mortalidad asociada al tabaquismo, por lo que resulta de gran importancia que esta problemática sea abordada utilizando estrategias adaptadas a esta población.

Los fumadores con enfermedad mental deben dejar de fumar, quieren hacerlo, necesitan ayuda y pueden lograrlo.

Bibliografía

1. Zabert GE y otros. Estudio FuMHABA (Informe preliminar Marzo 2005) Sección Tabaco y Epidemiología AAMR - Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires.
2. Zabert G, Verra F, y col. Estudio FUMAr. (Fumar en universitarios de medicina de Argentina): Informe final. Congreso Asociación Argentina de Medicina Respiratoria IV Congreso Asociación Latino-Americana del Tórax, Buenos Aires, Octubre de 2004.
3. Zylbersztejn y col. Estudio epidemiológico del tabaquismo en médicos, (TAMARA) Área de Investigación, Sociedad Argentina de Cardiología 178 Revista Argentina de Cardiología Vol/71 N° 3 / Mayo-Junio 2003 Epidemiología y Prevención Cardiovascular.
4. Ferrero F, Castaños C, Durán P, Blenguini MT, Grupo de Estudio del Tabaquismo en la Residencia de Pediatría. Prevalencia del consumo de tabaco en médicos residentes de pediatría en Argentina. Rev Panam Salud Pública. 2004;15(6):395-99.
5. Minervini MC, Patiño CM, Zaber GE, Rondelli MP, Gómez M, Castaños C. Prevalence of tobacco use among physicians. Am J RespCrit Care Med. 1998;157 (3): A504.
6. Müller, F, Zabert,G. y col. "Prevalencia de Tabaquismo en profesionales de la salud mental" 33° Congreso Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Mendoza, Octubre del 2005.
7. Salmerón-Castro J, Arillo-Santillán E, Campuzano-Rincón JC, López-Antuñano FJ, Lazcano-Ponce EC. Tabaquismo y profesionales de la salud del Instituto

- Mexicano del Seguro Social, Morelos. *Salud Publica Mex* 2002;44 supl 1:S67-S75.
8. The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction: A Report of the Surgeon General, 1988. <http://profiles.nlm.nih.gov/NN/B/B/Z/D/>
 9. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, and Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309(6959):901-911.
 10. McNeill A. Smoking and mental health: a review of the literature. Londres: Action on Smoking and Health; 2001.
 11. Lasser K, Boyd W, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: a population based prevalence study. *JAMA*. 2000; 284:2606-10.
 12. National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD). (2006). Morbidity and mortality in people with serious mental illness.
 13. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000;55(12):987-999.
 14. Ursprung WW, DiFranza JR. The loss of autonomy over smoking in relation to lifetime cigarette consumption. *Addict Behav*. 2010 Jan;35(1):14-8.
 15. Arinami T, Ishiguro H, Onaivi E. Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. *Eur J Pharmacol*. 2000;410:215-26.
 16. Brown C. Tobacco and mental health: a review of the literature. Edimburgo: ASH Scotland; 2004.
 17. Pinet MC, Gurra A. Consumo de tabaco y patología psiquiátrica. En: Jiménez-Ruiz C, Fagerström KO, editores. *Tratado del Tabaquismo*. Madrid: Aula Médica; 2004. p. 165-81.
 18. West R. *Theory of addiction*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
 19. Ayesta FJ, Rodríguez M. Bases biológicas, conductuales y sociales de las dependencias: tabaco y nicotina. Santander: Manual Piufet 1;2007.
 20. Coney JL, Stevens TA, Conney NL. Comorbidity of nicotine dependence with psychiatric and substance-use disorders. En: Kranzler HR, Rousanville. BJ, editors. *Dual diagnosis and treatment*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 223-61.
 21. Breslau Naomi et al. Smoking and the Risk of Suicidal Behavior, A Prospective Study of a Community Sample. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:328-334.
 22. Farrell et al. Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. *British Journal of Psychiatry* (2001), 179, 432-437.
 23. Grant Bridget F. et al Nicotine Dependence and Psychiatric Disorders in the United States: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, Nov 2004; 61: 1107 - 1115.
 24. Madden. Nicotine withdrawal in women. *Addiction*. 1997;92(7): 889-902.
 25. Miller M, Hemenway D, Rimm E: Cigarettes and suicide: A prospective study of 50,000 men. *Am J Public Health*. 2000; 90:768-773, 2000
 26. P. Prior, C. Hassall, K. W. Cross, Causes of death associated with psychiatric illness. *J Public Health* (1996) 18 (4): 381-389.
 27. Montoya ID, Herbeck DM, Sviks DS, et al. Identification and treatment of patients with nicotine problems in routine clinical psychiatry practice. *Am J Addict*. 2005;14:441-454.
 28. Müller F y Equipo MEDEF. Tabaquismo en Profesionales de Salud Mental en Argentina. *Psiquiatría* (Pag. 4:15) Septiembre 2011.
 29. Sansores RH, Villalba-Caloca J, et al. "Prevalencia de tabaquismo en los trabajadores de los institutos nacionales de salud en México". *Salud Publica Mex* 1999;41:381-388.
 30. Sánchez Bello C. Cesación Tabáquica por y para Psiquiatras en América Latina. XXVI Congreso Argentino de Psiquiatría. APSA Mar del Plata, Argentina, 21 al 25 de Abril del 2010.
 31. Ratschen E., et al, a Clinical Sciences Building, University of Nottingham, City Hospital, NG5 1PB Nottingham, UK - Division of Psychiatry. Tobacco dependence, treatment and smoke-free policies: a survey of mental health professionals' knowledge and attitudes University of Nottingham, Duncan McMillan House, Nottingham, UK August 2009.
 32. Smith, D. R., Leggat, P. "An international review of tobacco smoking in the medical profession: 1974-2004" *BMC Public Health* 2007.
 33. Aryal UR, Lohani SP. Perceived risk of cigarette smoking among college students. *J Nepal Health Res Counc*. 2011 Oct;9(2):176-80.

TUBERCULOSIS: DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS

Dres. Carolina Rosasco¹, Gustavo Canteros¹, Ezequiel Muiño Aguilar², Ana Boniotti¹, Emilio Arisqueta¹

carolinarosasco@gmail.com

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años que es derivado a la consulta por no responder al tratamiento antibiótico instaurado con persistencia de radiografía patológica.

ANTECEDENTES PERSONALES

- Oriundo de Buenos Aires.
No refirió viajes en el último tiempo.
- Ex tabaquista de 30 paquetes-año.
- DBT sin control ni tratamiento.
- Trabaja hasta la actualidad en cámara frigorífica.

ENFERMEDAD ACTUAL

Hace 12 meses consultó a médico clínico por dorsalgia izquierda. Se le solicitó Rx Tx que evidenció opacidad heterogénea en campo medio izquierdo (fig. 1). Fue medicado con antibióticos y al no evidenciarse mejoría clínica ni radiológica, fue derivado a nuestro servicio.

EXAMEN FÍSICO

Paciente en buen estado general. Lúcido. Afebril, hemodinámicamente estable.

Aparato respiratorio: Buena mecánica ventilatoria. Vibraciones vocales conservadas. Percusión sonora. Murmullo vesicular conservado. Sin ruidos agregados. Sat. O₂ al 0.21 98%.

Al interrogatorio dirigido niega sintomatología clínica.

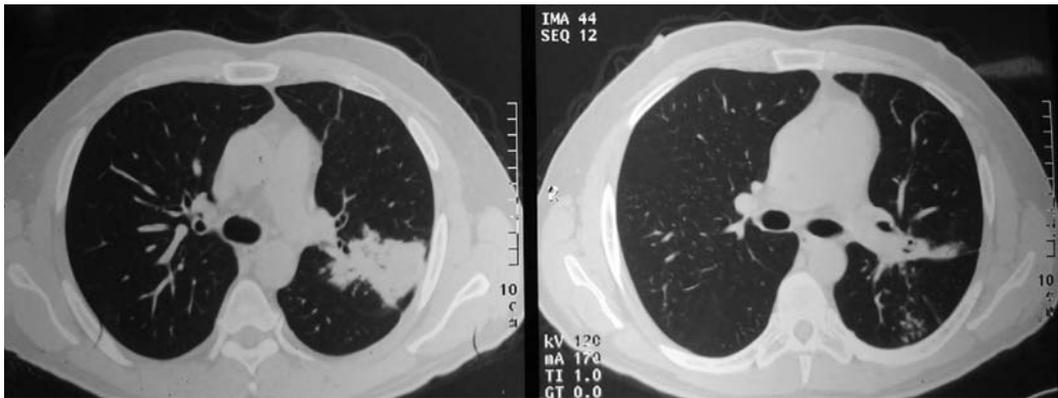
ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS AL INGRESO



Figura 1. Rx Tx (20/07/2011):
Opacidad heterogénea campo medio izquierdo.

1- Hospital Santamarina de Monte Grande

2- Hospital Fiorito de Avellaneda



Laboratorio 6/6/11: HTO 45% Hb 15.1g/dl GB 8600 VSG 30 mm TGO 15 TGP 14 FAL 176.
 Ionograma: 138/4.5/105
 Glucemia: 250mg%
 PPD 6/6/11: 15mm
 Espudo: BAAR negativo

Debido a la persistencia de la lesión radiográfica se solicita TAC de tórax.

Infiltrado parenquimatoso con tenue broncograma aéreo en LSI en situación parahiliar con contacto pleural. Infiltrado en lóbulo inferior izquierdo segmento superior.

FBC (5/9/11): Árbol bronquial izquierdo segmento apico-posterior congestivo, sin lesiones endoluminales. Se realiza lavado, cepillado y biopsia bronquial.

Biopsia bronquial: Mucosa bronquial asiento de un proceso inflamatorio crónico inespecífico de escasa magnitud. Negativo para atipia.

Lavado y cepillado: macrófagos y células epiteliales bronquiales. Negativo para células atípicas. Negativo para BAAR y hongos.

El paciente evoluciona asintomático. Se constata progresión lesional; se decide solicitar punción con aguja fina guiada por tomografía. (Fig. 2)

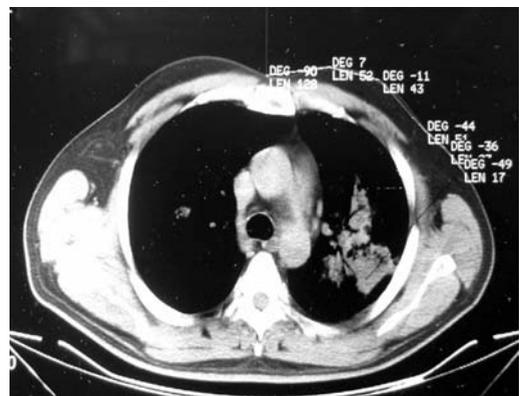


Figura 2.

Anatomía patológica de punción biopsia de pulmón (15/12/11): Negativo para células atípicas.

Bacteriología de punción biopsia de pulmón: Directo para BAAR negativo. Cultivo para BAAR negativo.

Paciente que continúa en seguimiento, se realiza nueva Rx Tx control que evidencia progresión lesional. Se solicita control tomográfico (Fig. 3) con evaluación posterior por Cirugía de Tórax (Hospital Fiorito) que indica videotoroscopia.

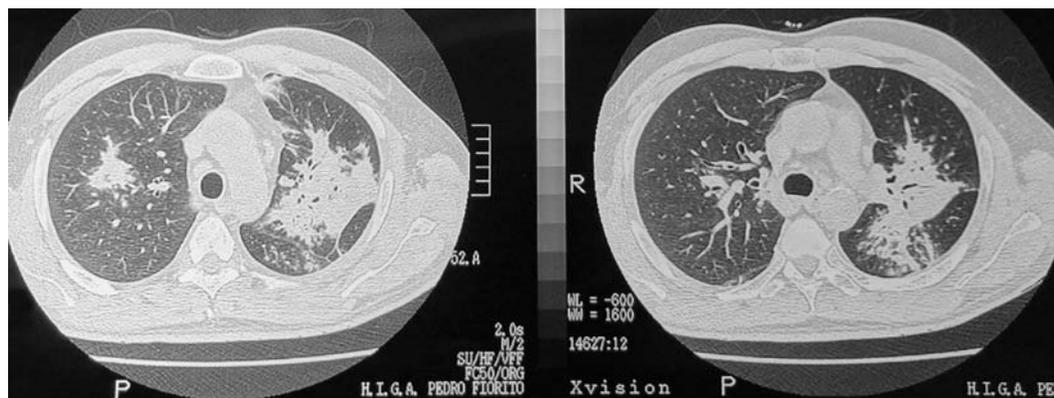


Figura 3.

Anatomía patológica 28/2/12: Material parénquima pulmonar 4x2x1cm. Granulomas epiteloideos algunos con necrosis central y empalizada de histiocitos. Técnica para BAAR negativa.

Se solicita revisión del taco 4/5/12: Aéreas con necrosis, eosinófilos y granulomas tuberculoideos. Técnica de PAS negativa. Técnica de Ziehl Nielsen negativa. No se observan indicios de micosis.

Laboratorio (17/5/12): GB 8600 HTO: 42.9 Hb: 13.6 PLQ: 178000 VSG 50 Urea: 43 Ionograma: 138/4.7/106 Colesterol: 240 TGO: 15 TGP: 7 FAL: 256 Proteínas totales: 6.7 Albúmina: 4.2 Quick: 90% KPTT: 36 Glucemia: 436

Se solicita evaluación por diabetología. Se indica internación pero el paciente decide continuar tratamiento ambulatorio.

Debido a la progresión lesional se decide en ateneo iniciar tratamiento para tuberculosis pulmonar. En la consulta, el paciente refiere presentar tos con escasa expectoración de horas de evolución. Se solicita esputo para BAAR que resulta positivo ++ (23/5/12).

DISCUSIÓN

Si bien las lesiones radiográficas que presentó el paciente a su ingreso no eran típicas de tuberculosis, esta siempre debería considerarse entre los diagnósticos diferenciales en pacientes diabéticos con lesiones radiográficas aun de presentación atípica.

Se decide presentar este caso clínico debido a la dificultad que generó llegar al diagnóstico siendo dos patologías de alta incidencia en nuestro medio.

Hay una creciente evidencia de que la diabetes es un importante factor de riesgo para sufrir TBC y podría afectar tanto la presentación como la respuesta al tratamiento (1).

Esta enfermedad metabólica constituye un factor que favorece la eclosión y agrava la evolución de la tuberculosis. Si bien en las últimas décadas la incidencia de TBC ha disminuido en los países de altos recursos sigue siendo elevada en países con alta tasa de infección por HIV, malnutrición, hacinamiento o infraestructura deficiente para el control de la TBC. La asociación con diabetes es particularmente notoria, con una incidencia 5 veces mayor que en la población general (2).

La hiperglucemia crónica conduciría a un estado de inmunodepresión que facilitaría la progresión a una enfermedad TBC (3) siendo más probable que se enfrenten a pobres resultados incluyendo fracasos y recaídas. Los diabéticos tienen una frecuencia mayor de lesiones basales pulmonares por existir un incremento de la tensión parcial de oxígeno en los lóbulos inferiores, lo que favorece la multiplicación del bacilo de Koch en ese nivel (4).

CONCLUSIÓN

La tuberculosis sigue siendo una enfermedad proteiforme, en ocasiones resistente al diagnóstico por métodos sencillos. Solo una alta sospecha, especialmente en grupos de riesgo, entre los que se incluyen los pacientes diabéticos, permitirá arribar al diagnóstico en estadios más precoces. La relación entre tuberculosis y diabetes puede ser más significativa en los próximos años, ya que la prevalencia de obesidad y otras enfermedades metabólicas, aumenta dramáticamente en las zonas de escasos recursos donde la TBC prospera (5).

Referencias

- 1) Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff T, Nelwan R, Parwati I, Van Der Meer J, Van Crevel R. The Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Presentation and Treatment Response of Pulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:428–35
- 2) Dambrosi, A; Tziavaras, ME; Mirabelli, L y col; Localización basal en la tuberculosis pulmonar. *Respiración*; 1986; 1:74-76
- 3) Restrepo B, Fisher-Hoch S, Pino PA, Salinas A, Rahbar M, Mora F, Cortes-Penfield N, McCormick J. Tuberculosis in Poorly Controlled Type 2 Diabetes: Altered Cytokine Expression in Peripheral White Blood Cells. *Clin Infect Dis.* 2008 September 1; 47(5): 634–641. doi:10.1086/590565
- 4) González Montaner, LJ; Fernández, JM; Slavutzky, I y col. Formas basales en tuberculosos pulmonares diabéticos: nuevas adquisiciones. *Rev AMA*; 1979, 92:375.
- 5) Jeon C, Murray M, Baker M. Managing Tuberculosis in Patients With Diabetes Mellitus. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10(8):836–868.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE TUBERCULOSIS EN EL NUEVO MILENIO: experiencia en un laboratorio de referencia

Dra. Nora Morcillo¹

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de un tercio de la población humana mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y que alrededor del 10% desarrollará tuberculosis (TB) convirtiéndose a su vez, en un propagador de la enfermedad (1). En nuestro país han sido notificados 9.993 casos nuevos de la enfermedad y un total de 10336 en el año 2012. La OMS estima que en total la Argentina debería tener alrededor de 16.000 casos con lo cual, un número importante permanece sin detectar y, seguramente, ingresa más tarde al sistema sanitario, produciendo nuevas infecciones durante el tiempo que permanece sin diagnóstico (2). Por otra parte, el número de casos en el mundo causados por bacilos resistentes simultáneamente a isoniacida y rifampicina (multidroga resistente, MDR) fue alrededor de 500.000 en el año 2011, de los cuales unos 30.000 (25.000 entre casos nuevos) serían casos de TB extensivamente resistente (XDR-TB) o sea TB causada por organismos MDR con resistencia simultánea a un agente inyectable (amikacina, kanamicina o capreo-

micina) y una fluoroquinolona (3, 4). Nuestro país ha reportado un total de 70 casos acumulados de XDR-TB hasta el año 2010 y una incidencia del 2,2% de MDR-TB en casos nuevos, según la última encuesta de resistencia realizada (5). Adicionalmente, estas formas de TB han causado brotes nosocomiales con alta mortalidad reportados en distintas regiones del mundo incluidas grandes ciudades de la República Argentina (6, 7, 8). Actualmente, la XDR-TB es una enfermedad prácticamente incurable ya que serían muy escasos los agentes terapéuticos aún activos que podrían utilizarse en estos pacientes por lo que la situación para ellos se transforma en similar a aquella de la era pre-antibiótica. Estas formas de TB representan un alto riesgo comunitario ya que los contactos de casos M/XDR ante una exposición prolongada podrían resultar infectados por estas micobacterias, desarrollar luego la enfermedad y transmitirla a su vez en la comunidad con lo cual la cadena de transmisión de estas formas peligrosas de TB quedaría completa.

El diagnóstico de TB sigue planteando un desafío con implicancias clínicas, científicas y tecnológicas, ya que desde hace más de un

1- Jefe Unidad de Microbiología, Hospital Dr. Antonio A. Cetrángolo, Italia 1750 (1602) Florida, Buenos Aires
Responsable de Laboratorio del Programa de Control de la Tuberculosis de la Provincia de Buenos Aires, Ministerio de Salud, Calle 51 y 18, La Plata (1700), Buenos Aires, Argentina

siglo la técnica microbiológica rápida, universalmente disponible en todos los laboratorios que diagnostican la enfermedad, es el examen directo microscópico o baciloscopía del material biológico. Debido a la necesidad de oxígeno de un microorganismo aeróbico como es *M. tuberculosis*, la localización de las lesiones en el ser humano en la mayoría de los casos es pulmonar, siendo entonces los especímenes clínicos más frecuentes para la búsqueda y detección de las micobacterias, las secreciones bronquiales obtenidas por expectoración (esputo) o bien por algún procedimiento poco invasivo como la aspiración traqueal, el lavado bronquial o el lavado broncoalveolar.

Sin embargo, ya entrada la segunda década del tercer milenio, aún sigue planteándose la necesidad de un diagnóstico rápido que cubra las deficiencias en sensibilidad del examen directo (entre el 60 y el 80% de los pacientes con síntomas respiratorios y análisis de esputo) y que, además, permita establecer con buenos márgenes de seguridad, si la bacteria detectada es un miembro del complejo *M. tuberculosis* o bien una micobacteria no tuberculosa (MNT) y si el organismo patógeno hallado es sensible o resistente a los agentes terapéuticos disponibles hoy en día para el tratamiento de la TB.

La TB es considerada una enfermedad inmunológica a la par que microbiológica, o sea que es de fundamental importancia conocer y evaluar los antecedentes del huésped a la hora de decidir las herramientas diagnósticas que el laboratorio debe tener para satisfacer la demanda de su población, la cual presentará un índice de infección y de enfermedad propio de su región o comunidad. Así será distinto el arsenal diagnóstico que deberá tener un laboratorio de un centro de atención primaria de la salud (CAPS), un hospital general, de uno especializado en enfermedades respiratorias y/o infecciones, de centros donde se atienden casos co-infectados con el VIH, etc. (Ver Figura 1).

El objetivo de este trabajo es plantear la

implementación de un algoritmo para diagnóstico microbiológico de TB en un hospital de referencia y mostrar los resultados obtenidos a lo largo de los años con la paulatina incorporación de técnicas fenotípicas y genotípicas para diagnóstico de TB y M/XDR TB.

MÉTODOS. ALGORITMO PROPUESTO

El algoritmo diagnóstico se muestra en la Figura 2 y comprende tres pasos principales:

- a) Examen microscópico directo (ED) y cultivo
- b) Identificación del germen y determinación de la sensibilidad bacteriana a los fármacos activos contra *M. tuberculosis* (anti-TB)
- c) Estudios de epidemiología molecular (reservado para ciertos casos; resultados no mostrados)

Procesamiento de los materiales clínicos

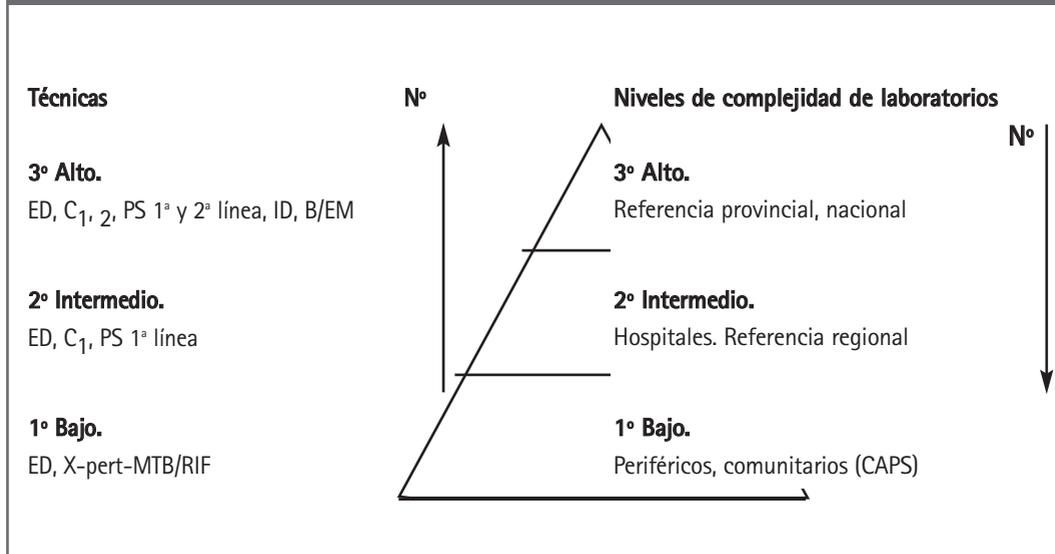
Los especímenes clínicos son procesados y estudiados con las distintas técnicas de acuerdo al paciente de quien ellos provienen. Así los pacientes se separan en dos grupos iniciales:

- a) Personas co-infectadas con el VIH; niños; diabéticos; con enfermedades inmunosupresoras en general; institucionalizados en sitios cerrados (cárceles, asilos, geriátricos, etc.); con antecedentes de tratamiento previo para TB; personas con alto riesgo de desarrollar M/XDR TB. En general definiremos a estos pacientes como "personas con riesgo".
- b) Casos nuevos de TB que cursan su primer episodio. Definiremos a estos pacientes como "grupo sin riesgo".

Carga bacilar de los materiales clínicos

Los materiales clínicos respiratorios se separarán de acuerdo con el resultado del ED: positivo o negativo los cuales serán positivos al cultivo. Las características culturales y/o las prue-

Figura 1. Niveles de complejidad de los laboratorios de la Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis y técnicas a realizar según el nivel de complejidad



Referencias

ED: examen directo; C1, 2: cultivos en medios sólidos, C2: medios líquidos; PS 1ª y 2ª: pruebas de sensibilidad a drogas de primera línea y segunda línea; ID: identificación por técnicas bioquímicas o moleculares; B/EM: pruebas de biología molecular para diagnóstico, determinación de resistencia bacteriana; EM: epidemiología molecular

bas de identificación, permitirán diferenciar aislamientos del Complejo *M. tuberculosis* de las MNT.

Así quedarán conformados grupos considerando características de los pacientes y carga bacilar de las muestras:

- **Grupo A:** especímenes clínicos con ED+, personas con riesgo
- **Grupo B:** ED+ casos nuevos, personas sin riesgo
- **Grupo C:** aislamientos de casos ED negativo, personas con riesgo
- **Grupo D:** aislamientos de casos ED negativos, personas sin riesgo
- **Grupo E:** aislamientos con identificación o características culturales compatibles con MNT

TÉCNICAS EMPLEADAS

1. **Decontaminación y licuefacción.** Estos procesos se realizan sobre los materiales respiratorios y extrapulmonares provenientes de localizaciones normalmente contaminadas. Los reactivos son los siguientes:

Técnicas tradicionales

- **Técnica de Petroff.** Decontaminante microbicida: HONa al 4%; solución neutralizante: SO₄H₂ 10% (9)

Técnicas novedosas

- **Técnica con NALC.** Decontaminante microbicida: HONa al 4%; fluidificante: solución de N-acetil-L-cisteína; neutralizante: buffer fosfatos a pH neutro (9)

- **Técnica con NALC.** Decontaminante microbicida: HONa al 4%; fluidificante: solución hipertónica de CINa al 7% en agua, neutralizante: buffer fosfatos a pH neutro (9)
2. **Examen directo.** Se realiza a partir de la muestra clínica decontaminada y concentrada por centrifugación.

Técnica tradicional

 - Coloración de Ziehl-Neelsen, observación microscópica aumento de 1000X (10, 11)

Técnicas novedosas de microscopía

 - Auramina y rodamina "O", observación microscópica por fluorescencia (400X) (10, 11)
 - Microscopios con lámparas LED (light emitting diodes) (10, 11)
 3. **Cultivo.** Para la realización de cultivos se procede a sembrar el material previamente decontaminado y concentrado, o sólo concentrado por centrifugación si proviene de sitios estériles del organismo. Los sistemas de cultivo pueden estar basados en distintos medios de cultivo y pueden separarse en manuales y automatizados.
 - **Sistema manual:** a) medios de cultivo sólidos en base a huevo de Löwenstein-Jensen (LJ) y Stonebrink; b) medios sólidos sintéticos: Middlebrook 7H10/11 enriquecido con OADC (M7H10/11), sólo se siembran los repiques de los hemocultivos automatizados con señal positiva; c) medios líquidos no automatizados: M7H9 enriquecido con OADC para re-aislamientos. (11)
 - **Sistemas automatizados.** a) medio líquidos: sistema BACTEC MGIT 960 para recuperación de micobacterias a partir de materiales clínicos a excepción de orinas y sangre (12); b) sistema BACTEC 9050 para cultivo de sangre y médula ósea. (13)
 4. **Identificación de género y especie.** Para la identificación se debe partir de cultivos puros, pudiendo emplearse técnicas caseras y comerciales: a) pruebas bioquímicas (10, 11); b) sistema casero molecular basado en PCR y el posterior análisis del polimorfismo de los fragmentos de restricción (PRA) (14); c) sistema molecular comercial GenoType® Mycobacterium CM/ASTM (GenoTypeCM) también basado en PCR previa (15); d) inmunocromatografía comercial para diferenciación entre M. tuberculosis y MNT exclusivamente, d1: sistema CapiliaTM (16), d2: ID Becton DickinsonTM (16)
 5. **Pruebas de sensibilidad a antibióticos y antimicrobianos.** Para estas pruebas pueden emplearse técnicas caseras y comerciales, fenotípicas empleando medios sólidos o líquidos de cultivo con sistemas manuales y automatizados, y técnicas genotípicas, manuales y automatizadas, caseras y comerciales. Las técnicas genotípicas se basan generalmente en la amplificación por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de fragmentos conocidos del genoma de M. tuberculosis, permitiendo la detección de mutaciones puntuales que confieren resistencia a cada una de las drogas individualmente.
 - **Sistemas manuales, caseros y fenotípicos:** a) medios de cultivo sólidos en base a huevo de LJ; medios sólidos sintéticos 7H10/11; a1) método de las proporciones en tubos o placas de cultivo, lectura visual; a2) ensayo de nitrataza (NRA); b) medio líquido M7H9, b1) micrométodo colorimétrico (MCC) (colorantes vitales: resazuri-

na, MTT), lectura visual (17, 18, 19, 20). La sensibilidad a drogas de MNT fue evaluada exclusivamente por medio del MMC (20).

- **Sistema automatizado comercial y fenotípico.** a) con medio líquido: sistema BACTEC MGIT 960 SIRE kit (21).
- **Sistemas genotípicos:** a) multiplex allele specific-PCR (MAS-PCR), detección de mutaciones en los genes *inhA* y *katG* para la detección de resistencia a INH, detección de mutaciones en el gen *rpoB* para detección de resistencia a RIF (22); b) sistema comercial GenoType MTBDRplus™, detección de mutaciones en los genes *inhA* y *katG* y en el gen *rpoB* para detección de resistencia a INH y RIF (23).

6. **Estudios de epidemiología molecular.** Las técnicas empleadas más difundidas son generalmente caseras y se utilizan para estimar las relaciones filogenéticas entre aislamientos de *M. tuberculosis* aportando elementos de prueba importantes para estudiar la transmisión de esta bacteria en la comunidad. Se pueden establecer dos técnicas básicas con diferencias fundamentales: a) basadas en PCR; a1: prueba casera spoligotyping, hibridación en línea reversa de los productos de PCR en membrana de nylon conteniendo oligonucleótidos correspondientes a las cepas de referencia (24), a2: sistema comercial denominado MIRU-VNTRplus™ (25); b) análisis de los productos de restricción conteniendo la secuencia de inserción 6110 obtenidos enzimáticamente (restriction fragment length polymorphism, IS6110RFLP) (26).

MATERIALES

A lo largo del período 2004–2011 fueron analizados 28.124 especímenes clínicos de SR; se realizó un total de 2.867 pruebas de

sensibilidad (PS) a drogas de primera línea (INH, RIF, estreptomina (SM) y etambutol (EMB) por el método de las proporciones en LJ (MPLJ), el micrométodo colorimétrico (MMC) o el ensayo de nitrato reductasa NRA, y/o el sistema MGIT 960 SIRE kit; y 138 a drogas de segunda línea empleando el MMC o el MGIT 960 junto al Microsoft TB-Exist. Las drogas evaluadas fueron las siguientes: rifabutina (RBT), RIF; levofloxacina (LX), linezolid (LZ), moxifloxacina (MOX); amikacina (AMK), capreomicina (CPM), ethionamida (ETH), kanamicina (KM), ácido p-aminosalicílico (PAS), ciclo-serina (CS) (20).

La detección molecular de resistencia fue realizada por el sistema de la MAS-PCR sobre 162 aislamientos, y también sobre 277 materiales clínicos ED+ empleando el ensayo GenoType® MTBDRplus. En todas las técnicas fenotípicas y genotípicas utilizadas, la cepa de *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 29274 sensible a todas las drogas ensayadas, fue usada como cepa control.

Fueron realizadas pruebas bioquímicas de identificación a 167 aislamientos de MNT a los que también se le realizó la técnica de PRA. La técnica comercial GenoTypeMC fue realizada sobre 30 aislamientos.

RESULTADOS DE LA EXPERIENCIA EN EL LABORATORIO DEL HOSPITAL CETRÁNGOLO

Un total de 2.888 casos de enfermedad micobacteriana (2.888/28.124, 10.3%) fue diagnosticado en el período 2004–2011 por ED y cultivos; 2.734 (94.7%) fueron casos de TB y 154 (5.3%) causados por MNT. Los aislamientos de los casos de TB fueron 236 (8.6%) resistentes: 128 (54.2%) MDR-TB y 10 (4.2%) XDR-TB.

La detección molecular de resistencia en comparación con los métodos fenotípicos considerados "gold standard" arrojó los siguientes resultados:

MAS-PCR: Un 86.0% de aislamientos resistentes a INH (R-INH) y 83.3% resistentes a RIF (R-RIF) fueron detectados correctamente por el sistema a partir de aislamientos (cultivos puros) (22).

Sistema GenoType®MTBDRplus: una detección global sobre materiales clínicos ED+ del 85.5% y 97.7% fueron respectivamente detectados como R-INH y R-RIF (22). Los resultados de sensibilidad a INH y RIF estuvieron disponibles en una jornada laboral por ambos métodos moleculares (22, 23).

Los resultados de las PS por métodos fenotípicos estuvieron disponibles con las técnicas indirectas de PS en 8 días con el sistema MGIT960 y en 9 días para el MMC; y 14 días para la prueba directa de NRA (a partir del material ED+) (20).

Las pruebas bioquímicas en combinación con el PRA lograron identificar 16 especies de las cuales *M. avium*, seguido de *M. intracellulare*, *M. kansasii* y *M. goodii* fueron las mayoritariamente encontradas como causantes de enfermedad en los casos estudiados. Especies recientemente descritas como *M. kumamotoense*, *M. sherrissi* y *M. nonchromogenicum* I fueron también encontradas. *M. kumamotoense* no ha sido reportado como agente etiológico previamente en Argentina (27).

La prueba GenoTypeCM aportó la identificación de otras especies como *M. fortuitum*, *M. lentiflavum*, *M. parascrofulaceum*, *M. chimaera*, *M. kubicae*, *M. avium* II (Imperiale B, comunicación personal).

Las PS de MNT fueron realizadas en medio líquido M7H9 siguiendo las pautas brindadas por Heifets L. (28) pero empleando el MMC exclusivamente para la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Independientemente de la

especie de la que se tratara, las CIMs mostraron altos niveles de resistencia especialmente a INH y RIF. Todos los aislamientos fueron resistentes a PAS y casi todos a CS y ETH. La susceptibilidad a LX y MOX, AMK, KM y RBT fue más del 50% y entre 40 y 49% a EMB y LZ (27).

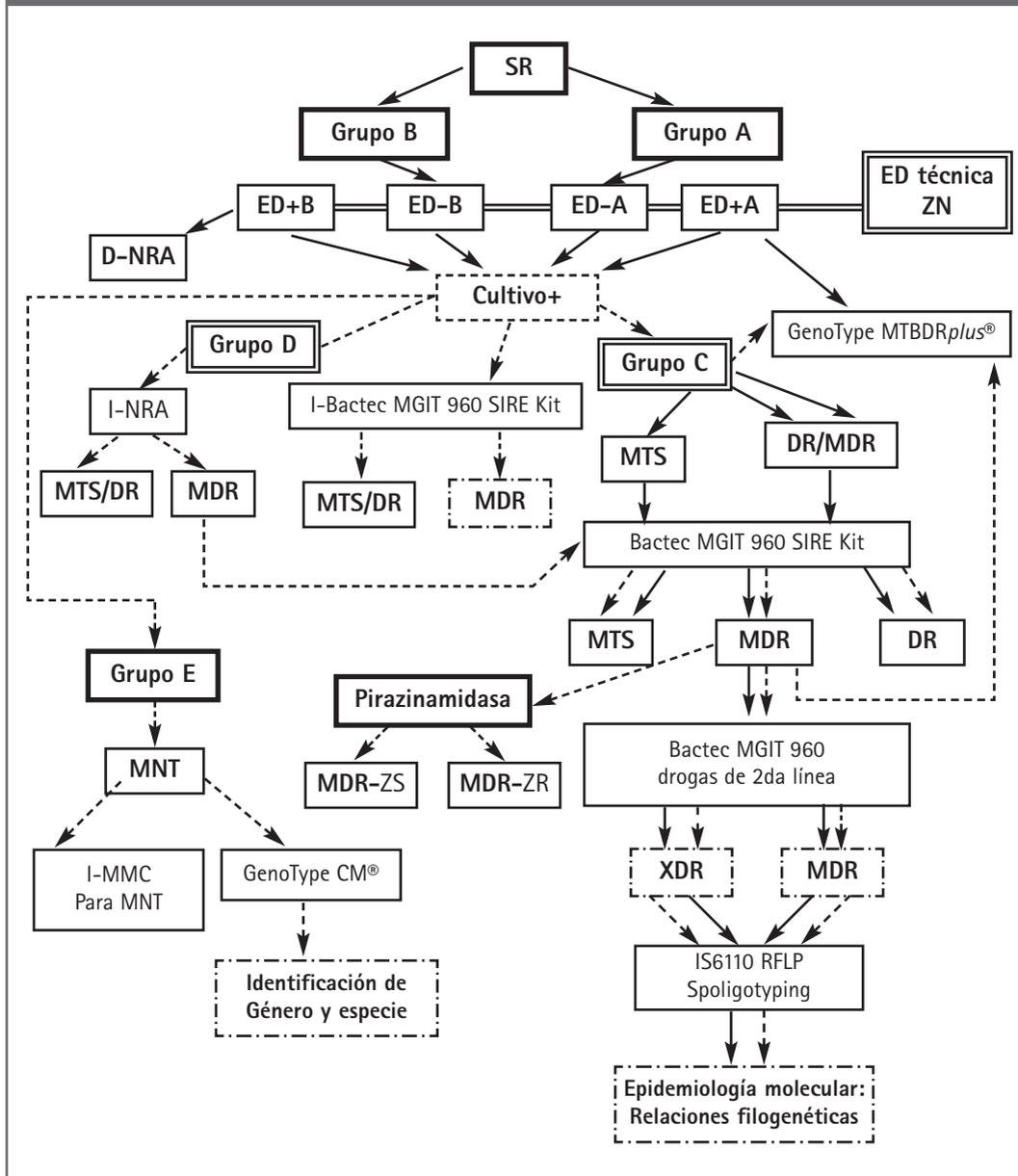
DISCUSIÓN

Las pruebas de laboratorio que proporcionan diagnósticos precisos, tienen el potencial de afectar las decisiones de atención de salud en un grado muy fuera de proporción con su costo. Se ha estimado que las pruebas diagnósticas sólo representan el 2% del costo de la atención de la salud, afectando entre 60 y 70% de las decisiones terapéuticas (29).

En entornos con recursos limitados, el impacto de las pruebas de diagnóstico que pueden proporcionar un diagnóstico inmediato en el punto de cuidado del paciente es potencialmente incluso mayor, porque la alternativa podría no ser accesible en corto tiempo ni con bajos costos.

El algoritmo diagnóstico aquí presentado cumple con la finalidad de racionalizar los recursos humanos así como los económicos aplicando el sentido de equidad: "dar a cada uno lo que necesita". La aplicación indiscriminada de todas las técnicas incrementaría en forma innecesaria el gasto del laboratorio y dilapidaría los esfuerzos del personal sin una necesidad diagnóstica concreta. Racionalizar el recurso permite tener disponibilidad del mismo para aquellas personas en las cuales es imprescindible llegar al diagnóstico o bien descartarlo dado el caso de la TB, una enfermedad que acarrea un riesgo comunitario importante por ser infecciosa y transmisible.

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico microbiológico de tuberculosis



Referencias de la Figura 2

SR: sintomático respiratorio: paciente con tos y catarro por más de 15 días

ED+: examen directo positivo

ED-: examen directo negativo

ZN: Ziehl-Neelsen

———— : técnicas efectuadas sobre los materiales clínicos en forma directa

----- : técnicas efectuadas a partir del aislamiento obtenido por cultivo

I-NRA: ensayo indirecto de nitrato reductasa (*nitrate reductase assay*)

D-NRA: ensayo directo de nitrato reductasa

GenoType MTBDR_{plus}®: prueba molecular comercial para detección simultánea de *M. tuberculosis* y resistencia a isoniácida y/o rifampicina

MTS: *M. tuberculosis* sensible a los tuberculostáticos de primera línea

DR: *M. tuberculosis* resistente a una o más drogas de primera línea excepto la combinación isoniácida-rifampicina

MDR: *M. tuberculosis* resistente simultáneamente a la combinación isoniácida-rifampicina

ZR y ZS: resistente y sensible a pirazinamida

XDR: *M. tuberculosis* MDR con resistencia agregada a un agente inyectable de segunda línea y una fluoroquinolona

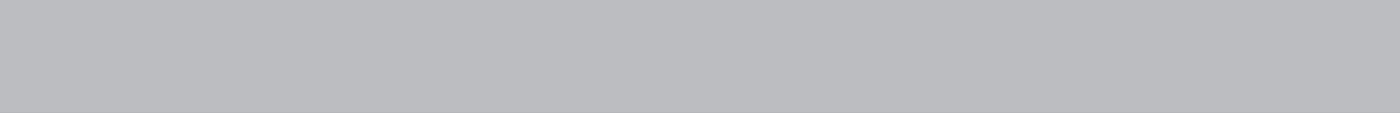
MNT: micobacterias no tuberculosas

I-MMC: micrométodo colorimétrico indirecto para ensayar la susceptibilidad *in vitro* de las MNT

Bibliografía

- 1) World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2012. Geneva, Switzerland.
- 2) World Health Organization, Stop TB Partnership 2011, The Global Plan to Stop TB.
- 3) WHO/IUATLD. Tuberculosis MDR-TB XDR-TB 2011 Progress Report, Geneva, WHO, 2011.
- 4) Matteelli A, Migliori GB, Cirillo D et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis epidemiology and control. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007; 5: 857-71.
- 5) Servicio Micobacterias. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS C. Malbrán Argentina. XL Reunión Nacional Anual del Consejo Confederal de Tuberculosis. CABA 24 y 25 de noviembre de 2010.
- 6) Ritacco V, Di Lonardo M, Reniero A, et al. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *J Infect Dis.* 1997; 176:637-42.
- 7) Morcillo N, Alito A, Romano MI, et al. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak in Buenos Aires. DNA fingerprinting analysis of isolates. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 45-7.
- 8) Alito A, Morcillo N, Scipioni S, et al. The IS6110 restriction fragment length polymorphism in particular multidrug-resistant *M. tuberculosis* strains may evolve too fast for reliable use in outbreak investigation. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 788-91.
- 9) Morcillo NS, Imperiale BR, Palomino JC. New simple decontamination method improves microscopic detection and culture of mycobacteria in clinical practice. *Infect Drug Resist.* 2008; 1: 21-6.
- 10) Ministerio de Salud y Acción Social. ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Normas Técnicas 2009. Santa Fe 2009.
- 11) Aidar O, Ambroggi M, Arévalo Jave y col. Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. 2010. Hospital Muñiz/Instituto Vaccarezza. CABA, Argentina.
- 12) Rishi S, Sinha P, Malhotra B et al. A comparative study for the detection of mycobacteria by BACTEC MGIT 960, Lowenstein Jensen media and direct AFB smear examination. *Indian J Microbiol.* 2007; 25: 383-386.
- 13) Becton Dickinson Co. BACTEC 9050 System User's Manual. Document Number MA-0103. BD Biosciences. 2008.
- 14) Cardoso Leao S, Martin A, Mejía GI et al. In: Vanden Broelle, editors. Practical handbook for the phenotypic and genotypic identification of Mycobacteria. 1st Edn. Bruges, Belgium, 2004, pp. 22.
- 15) Gitti Z, Neonakis I, Fanti Get al. Use of the GenoType Mycobacterium CM and AS Assays To Analyze 76 Nontuberculous Mycobacterial Isolates from Greece. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 2244-46.
- 16) López B. Respuestas rápidas del laboratorio de microbiología. Técnicas de identificación de micobacterias diferentes de *Mycobacterium tuberculosis*. ANLIS Carlos G. Malbrán, 2011. www.chlaep.org.uy/descargas/curso_tb_mico_bacterias/ consultado 29 de enero de 2013.
- 17) NCCLS. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic Actinomycetes; Approved standard. Document M24-A (ISBN 1-56238-500-3). 2003; 31 pp. 19-45.
- 18) Heifets LB. In: Heifets LB Ed, Drug susceptibility test in the management of chemotherapy of tuberculosis. Boca Raton, CRC Press. 1991; pp: 89-121.
- 19) WHO/TDR. Non-commercial culture methods and mycobacteriophage-based assays for rapid screening of patients at risk of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland. 2009; pp: 18-20.

- 20) Morcillo N, Imperiale B, Di Giulio B. Evaluation of MGIT 960[®] and the colorimetric-based method for tuberculosis drug-susceptibility testing". *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14: 1169-1175.
- 21) Becton Dickinson and Company. BD BACTEC MGIT 960 SIRE kits for the antimycobacterial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. Sparks, Maryland, USA; 2005.
- 22) Imperiale B, Cataldi A, Morcillo N. Rapid detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by multiplex allele-specific PCR. 2011. *Int J Tuberc Lung Dis*; 15: 496-501.
- 23) Imperiale B, Zumárraga MJ, Weltman G, et al. First evaluation in Argentina of the GenoType[®] MTBDRplus[®] assay for multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* multidrug-resistant detection from clinical isolates and specimens. *Rev Arg Microbiol*. 2012; 44: 283-89.
- 24) Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol*. 1997; 35: 907-914.
- 25) Homolka S, Post E, Oberhauser B, et al. High genetic diversity among *Mycobacterium tuberculosis* complex strains from Sierra Leone. *BMC Microbiol*. 2008; 8:103.
- 26) Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R et al. Comparison of Methods Based on Different Molecular Epidemiological Markers for Typing of *M. tuberculosis* Complex Strains: Interlaboratory Study of Discriminatory Power and Reproducibility. *J Clin Microbiol*. 1999; 37: 2607-18.
- 27) Imperiale B, Zumárraga M, Gioffre A et al. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria: diagnostic procedures and treatment evaluation in the North of Buenos Aires Province. *Rev Argent Microbiol*. 2012; 44: 3-9.
- 28) Heifets L B. In: Heifets L B editors. Drug susceptibility testing in the chemotherapy of mycobacterial infections. Chapter 4: Dilemmas and realities in drug susceptibility testing of *M. avium*-*M. intracellulare* and other slowly growing nontuberculous mycobacteria. Boca Raton, Florida, USA. CRC Press, Inc. 1991; pp. 123-46.
- 29) Reid A. Bringing the lab to the patients: developing point-of-care diagnostics for resource-limited settings. American Academy of Microbiology. Washington DC, USA. 2012; pp 2.



TERAPIA FOTODINÁMICA

Dra. Mirta Scarinci¹

TERAPIA FOTODINÁMICA

El poder cicatrizante de la luz solar y los efectos terapéuticos de los componentes químicos activados por la luz han sido reconocidos a través de la historia.

En 1890 Niels Finsen, médico danés, observó que las lesiones tuberculosas ocurrían más frecuentemente durante el invierno, inicia entonces sus estudios sobre el efecto de la luz en distintas situaciones clínicas sobre todo en viruela y en lupus vulgar, descomponiendo la luz para producir rayos actínicos con propiedades bactericidas (para ello ideó una lámpara eléctrica de arco voltaico conocida como luz de Finsen), sentando así las bases científicas de la fototerapia. En 1903 Finsen recibe el premio Nobel.¹

Sobre esta base se desarrolla la fotomioterapia, tratamiento basado en el uso de una luz específica más un componente químico más oxígeno.

Durante las décadas de 1960 y 1970, evoluciona la Terapia Fotodinámica (PDT en su sigla en inglés).

El PDT Broncoscópico se inicia en 1982 en la Universidad de Tokio, donde Hayata trata a un paciente con cáncer de pulmón en esta-

dio temprano quien rechaza la cirugía resecativa, logra erradicar la neoplasia sin recidiva posterior. El paciente muere cuatro años después por causas no relacionadas a enfermedad neoplásica.

MECANISMO DE ACCIÓN

La clave de la reacción fotodinámica es el juego interactivo entre una luz de longitud de onda específica, la banda de absorción del fotosensibilizador químico y el O₂.

Si bien el mecanismo preciso del PDT aun no es comprendido completamente, la muerte celular estaría mediada por:^{2,3}

- Generación de anión superóxido y otras especies tóxicas de O₂ reactivo
- Daño directo de estructuras subcelulares
- Efecto isquémico indirecto e injuria tisular
- Efectos indirectos del químico activado por la luz e inducción de respuesta inflamatoria caracterizada por infiltrado leucocitario, sobre todo neutrofílico, activando la inmunidad antitumoral
- Apoptosis

1- Servicio de Endoscopia Respiratoria Hospital Dr Antonio Cetrángolo, Vicente López, Provincia de Buenos Aires.

MÉTODO:

El procedimiento consta básicamente de dos estadios:

- a) Fotosensibilización
- b) Iluminación

a) Fotosensibilización:

Se logra mediante la administración endovenosa de un fotosensibilizador.

El derivado de la hematoporfirina utilizado actualmente es el Porfímero sódico Photofrin®, la dosis recomendada es de 2mg/kg peso.

A estas dosis la droga demostró ser segura, eficaz y no tóxica, si bien no discrimina entre tejido normal y neoplásico y la iluminación (y por lo tanto activación) posterior puede resultar en un daño colateral a las áreas adyacentes normales con desarrollo de edema e inflamación de las paredes bronquiales.

Tabla. Otras drogas utilizadas en PDT

Drogas aprobadas para terapia fotodinámica con indicaciones oncológicas

Nombre químico	Nombre genérico	Fecha y país de aprobación	Indicaciones
Derivado de la hematoporfirina polihematoporfirina	Porfímero sódico	1ª aprobación 1995; ahora aprobada en más de 40 países.	Cáncer de pulmón avanzado e inicial, cáncer gástrico superficial, adenocarcinoma esofágico, cáncer cervical, cáncer de vejiga.
Metiltetrahidroxifenilclorin	Temporfin	Aprobada en 2001 en la Unión Europea, Noruega e Islandia.	Tratamiento paliativo del cáncer de cabeza y cuello.
Ácido 5 aminolevulínico	Ácido aminolevulínico	Aprobado en USA en 1999	Queratosis actínica.
5 metil aminolevulinato	Metil aminolevulinato	Aprobado en Europa en 2001	Queratosis actínica, carcinoma superficial de células basales y carcinoma de células basales.

Adaptada de Brown S et al. Lancet Oncol 2004. 5: 497-508

b) Iluminación:

Consiste en la exposición broncoscópica del tumor presensibilizado a una luz de longitud de onda apropiada.

Luego de la administración EV, las células requieren de un tiempo para la absorción y retención de la droga fotosensibilizante. Las células neoplásicas presentan una eliminación más lenta del fármaco que las células normales, probablemente por una fisiología anormal dependiente del escaso drenaje linfático, vasos sanguíneos anómalos, incremento del número de receptores para lipoproteínas de baja densidad y composición anormal del estroma.

En términos generales para el Photofrin, dicho tiempo oscila entre 40 y 50 horas por lo que pasado este tiempo de la administración EV del fármaco, se procede a la etapa de iluminación.⁴

La luz que activa al fotosensibilizador derivado de la hematoporfirina, se encuentra en la región del espectro rojo, 630 nm.

Han sido utilizadas varias fuentes lumínicas, actualmente se utiliza el láser diodo. La luz generada y emitida por el láser llega al tumor endobronquial por medio de fibras ópticas que ingresan a través del canal del fibrobroncoscopio.

Posteriormente a la iluminación se procede a la limpieza de la vía aérea y la remoción de detritus celulares / mucosos.

INDICACIONES Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Existe acuerdo general en que la resección quirúrgica es el tratamiento de elección para el cáncer de pulmón cuando el tumor es oncológica y técnicamente resecable.

Aproximadamente el 20% de la población con cáncer de pulmón reúne estas condicio-

nes, de manera que cerca del 80% de los pacientes con cáncer de pulmón en el momento del diagnóstico son inoperables, ya sea por presentar enfermedad avanzada, pobre status performance o comorbilidades.

Todos los tipos histológicos responden al PDT, incluyendo carcinoma a pequeñas células siempre que la lesión sea broncoscópica-mente accesible para la iluminación.⁵

La selección de pacientes para PDT comprende a aquellos que son inapropiados para resección quirúrgica (sean inoperables o irresecables) e incluye a su vez tres grupos:

- a) estadio de enfermedad avanzada III - IV (oncológicamente irresecable)
- b) enfermedad neoplásica en estadio temprano (oncológicamente resecable pero por alguna razón no apropiados para la resección quirúrgica)
- c) cáncer de pulmón temprano múltiple

a) Enfermedad avanzada III - IV.

Comprende aquellos pacientes con lesión endoluminal obstructiva, generalmente sintomáticos, que presentan disnea, tos, hemoptisis, infección post-obstructiva.

En estos pacientes PDT solo o en conjunto con otros tratamientos, cumple un rol paliativo con mejoría sintomática y beneficio en la sobrevida.

Los criterios de selección en este grupo incluyen:

- Pacientes inoperables o irresecables con dichos síntomas actuales o de desarrollo inminente
- Falta de respuesta o recurrencia de la lesión endoluminal luego de Quimioterapia y/o Radioterapia
- Pacientes con buen Performance Status (PS WHO \leq 3)

b) Enfermedad neoplásica en estadio temprano. TIS – T1a NO M0

En el contexto de PDT, el término cáncer temprano es utilizado para describir tumor limitado en su extensión al árbol bronquial y confinado en profundidad a la pared bronquial interna (son invisibles a los estudios radiológicos y a la Broncoscopia con luz blanca), deben ser accesibles al broncoscopio por lo que no deben estar más allá del bronquio segmentario, deben tener menos de 1cm de diámetro y sin evidencia de compromiso ganglionar.^{6,9,11}

c) Cáncer de pulmón temprano múltiple

Las lesiones endobronquiales superficiales sincrónicas (multifocales), son consideradas en el contexto de PDT, cáncer temprano, aún cuando en la clasificación TNM no pueden ser considerados estadio I.

Estas lesiones tempranas se diagnostican con Broncoscopia de Fluorescencia utilizando luz azul (LIFE–Lung Imaging Fluorescence Endoscopy) y por Ultrasonografía Broncoscópica (EBUS) que estima la profundidad del compromiso de la pared bronquial. Estos métodos permiten tanto la valoración previa para PDT como la evaluación de la respuesta al tratamiento.¹²

Los criterios de selección en estos dos grupos (b y c) incluyen:

- Pacientes que por su condición clínica general son de alto riesgo y no es factible la cirugía resectiva.
- Pacientes que quedan excluidos de la cirugía por la evaluación prequirúrgica por inadecuada función pulmonar postoperatoria ("funcionalmente inoperable")
- Pacientes con lesiones endobronquiales multifocales sincrónicas.
- Pacientes con cáncer estadio temprano metacrónico siguiendo a una resección quirúrgica extensa
- Pacientes que rechazan la Cirugía pero aceptan PDT.

COMPLICACIONES^{2,6}

Es un procedimiento seguro.

No existen muertes asociadas al procedimiento en sí mismo.

Como PDT utiliza un láser no térmico, no hay riesgo de fuego endobronquial ni de exposición eléctrica.¹⁰

La morbilidad está relacionada sobre todo con la fotosensibilidad, con lesiones dérmicas por exposición a la luz solar entre el 5 y el 20% y en general de grado leve. Este efecto adverso puede ser evitado con adecuada información al paciente y a sus familiares; en términos generales debe evitarse la exposición directa al sol por 4 a 6 semanas.

Puede ocurrir hemorragia no fatal en un 7.8%; desarrollo de fístulas (bronquiales, vasculares, esofágicas).

Las complicaciones respiratorias ocurren en un 18%: edema bronquial local, obstrucción de la vía aérea por necrosis tumoral.

CONTRAINDICACIONES⁸

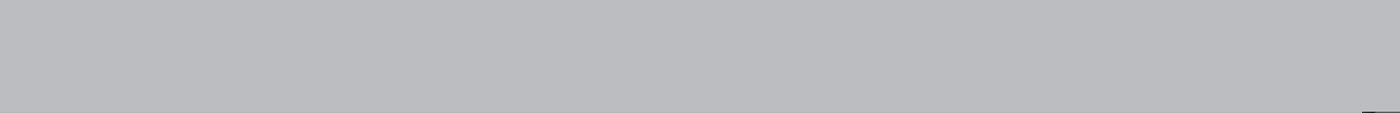
- Enfermedad traqueal con obstrucción crítica de la vía aérea central (requiere previamente *stent* o *debulking*).
- Porfiria.
- Psoriasis.
- Alergia a derivados hematoporfirínicos.
- Tumores que invaden grandes vasos o esófago (riesgo de desarrollo de fístulas).

CONCLUSIONES

- La terapia fotodinámica es un método seguro y efectivo en el cáncer de pulmón central (con acceso broncoscópico).
- Básicamente indicado en dos situaciones clínicas:
 - a) Tratamiento paliativo en estadios avanzados con obstrucción de vía aérea central.
 - b) Intento curativo en estadios tempranos.

Bibliografía

- 1- Fresquet Febrer, JL. Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación Universidad de Valencia. Descargado de <http://www.historiadelamedicina.org>
- 2 - Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J* 2006; 28: 200-218.
- 3- Brown S, Brown E, Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol* 2004. 5: 497-508
- 4- Juarranz A, Jaen P, Sanz Rodríguez F, Cuevas J, Gonzalez S. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. *Clin Transl Oncol*. 2008. 10: 148-154.
- 5- Lee J E, Park H S, Jung S S, Kim S Y, Kim J O. A case of small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy followed by photodynamic therapy. *Thorax* 2009; 64:637-639.
- 6-McWilliams A, Lam B, Sutedja T Early proximal lung cancer diagnosis and treatment. *Eur Resp J* 2009; 33:656-665.
- 7- Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S, Colt H, Díaz-Jiménez JP, Dumon JF, Edell E, Kovitz KL, Macha HN, Mehta AC, Marel M, Noppen M, Strausz J, Sutedja TG. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Resp J* 2002; 19: 356-373.
- 8- Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* 2006; 27: 1258-1271
- 9- Furukawa K, Kato H, Konaka C, Okunaka T, Usuda J, and Ebihara Y. Locally Recurrent Central-Type Early Stage Lung Cancer < 1.0 cm in Diameter After Complete Remission by Photodynamic Therapy. *Chest* 2005; 128; 3269-3275
- 10- Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central Airway Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169; 1278-1297,
- 11- Du Rand IA; Barber PV; Goldring J; Lewis RA; Mandal S; Munavvar M; Rintoul RC; Shah PL; et al. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011; 66:1-21. 2011
- 12- Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Hayashi H, Ohtani K, Maehara S, Ono S, Kajiwara N, Uchida O, Tsutsui H, Ohira T, Kato H, Ikeda N. Management of Multiple Primary Lung Cancer in Patients with Centrally Located Early Cancer Lesions. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 62-68





Reglamento Editorial de la revista Tórax de la STNBA

MISIÓN

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

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

TIPO DE ARTÍCULOS

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

Artículos científicos

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

Artículos de revisión

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

Comunicaciones

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

Reporte de casos o Casuística

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

Reuniones Anatomoclínicas

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

Imágenes en Neumonología

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

Artículos de Opinión

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

Cartas al Comité de Redacción

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

PRESENTACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

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

