

En conclusión, la agranulocitosis inducida por tiamazol es poco frecuente, pero tiene una alta morbilidad, el diagnóstico temprano muchas veces es difícil por la aparición brusca de la neutropenia que muchas veces antecede al cuadro clínico, y la presencia de fiebre y odinofagia hace sospechar esta complicación, por lo que los pacientes deben ser instruidos para suspender el fármaco y contactar de inmediato con el médico si desarrollan fiebre o dolor de garganta.

D. García, N. Peón, F. Torres, M.I. Hip-Avagnina,  
A. Martínez y M.E. di Croce

Servicio de Farmacia Hospital Carlos G. Durand.  
Ciudad de Buenos Aires. Argentina.

## Bibliografía

1. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid* 2004;14:459-62.
2. Tsuboi K, Ueshiba H, Shimojo M, Ishikawa M, Watanabe N, Nagasawa K, et al. The relation of initial methimazole dose to the incidence of methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease. *Endocr J*. 2007 ;54(1):39-43.
3. Sheng W, Hung C, Chen Y, Fang T, Hsieh S, Chang C, et al. Antithyroid drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *QJM* 1999;92:455-61.
4. García A, Pérez MC, Botana M, Arias J, De Matías J, De Andrés A. Agranulocitosis por antitiroideos: a propósito de cuatro casos. *Farm Hosp*. 1998;22:213-215
5. Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, Dofour P, Schlienger JL, Maloisel F. Haematopoietic growth factor in antithyroid drug-induced agranulocytosis. *QJM* 2001;94:423-8.
6. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: A prospective study. *Thyroid* 1999;9:29-31.
7. Julia A, Olona M, Bueno J, Revilla E, Roselló J, Petit J, et al. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes. *Br J Haematol* 1991;79:366-371.
8. Tajiri J, Noguchi S, Okamura S, Morita M, Tamaru M, Murakami N, et al. Granulocyte colony-stimulating factor treatment of antithyroid drug-induced granulocytopenia. *Arch Intern Med* 1993; 153: 509-514.

## Tratamiento de la tuberculosis multirresistente basado en la clínica

Sr. Director:

La tuberculosis es la causa más frecuente de muerte en el mundo debida a la infección producida por un solo patógeno, y ha sido declarada desde 1993 por la Organización Mundial de la Salud como emergencia de salud pública global. Cada año se registran aproximadamente 8 millones de casos nuevos de esta enfermedad, con una mortalidad relacionada de 3 millones de personas<sup>1</sup>. En España se estima que la prevalencia de esta infección es de 3,2 casos/10.000 habitantes. La pandemia de la infección por el VIH y los flujos migratorios desde países con una elevada preva-

lencia de esta infección son los factores que parecen repercutir en mayor medida en la incidencia de los países desarrollados<sup>2</sup>. Sin embargo, el control actual sobre la infección por VIH ha otorgado una mayor relevancia a la población inmigrante como principal factor de riesgo<sup>3</sup>, en la que la tasa de resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* ha alcanzado el 404%. En el caso de los estudios de sensibilidad para *M. tuberculosis* no se utiliza el concepto de concentración mínima inhibitoria (CMI), que se emplea para otras bacterias para determinar la sensibilidad o la resistencia a un fármaco, sino el de concentración crítica (CC). Este término se define como la concentración que inhibe el crecimiento del 99% de las células micobacterianas sin afectar el crecimiento del 1% resistente. De esta forma, si la proporción de bacilos tuberculosos que es resistente a la CC de un determinado tuberculostático es superior al 1%, es poco probable que el tratamiento con ese antibiótico conduzca a un éxito terapéutico.

Las resistencias de *M. tuberculosis* detectadas a uno o más fármacos antituberculosos están determinadas por diferentes mutaciones relacionadas con distintos CC. El conocimiento de los mecanismos moleculares que determinan el tipo de resistencia a los diferentes fármacos por parte de cepas de *M. tuberculosis* es esencial para la elección del tratamiento más adecuado.

El presente caso describe a una paciente inmigrante tratada de una infección por *M. tuberculosis complex* que presentó buena evolución con fármacos de primera línea a pesar de observarse un patrón de multirresistencia en el antibiograma.

## Descripción del caso

Mujer de 30 años, sin antecedentes patológicos de interés ni alergias conocidas. Enfermera de profesión, se dedicaba al cuidado de personas ancianas.

Como dato orientativo, manifestó que cuidaba a una anciana que, últimamente, presentaba tos y fiebre con mal estado general, sin que recurriera a atención médica en ningún momento.

Ingresó en el hospital al presentar tos con expectoración purulenta y fiebre de 39 °C de 10 días de evolución que no había cedido con amoxicilina-ácido clavulánico. La paciente informó que, ocasionalmente, la expectoración se acompañaba de hemoptisis franca. Presentaba sudaciones nocturnas, astenia y pérdida de peso, con anorexia asociada. La radiografía de tórax practicada en el momento del ingreso puso de manifiesto un aumento de la densidad en el pulmón izquierdo con infiltrados algodonosos junto con una lesión apical indicativa de caverna tuberculosa (fig. 1A). Ante la sospecha de tuberculosis activa, se cursaron muestras de esputo para tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo de Lowestein-Jensen, cuyos resultados confirmaron el diagnóstico de presunción. La sensibilidad a los fármacos de primera línea fue realizada en medio líquido por el sistema MIGIT 960 (Becton Dickinson Microbiology Systems, Estados Unidos) y la cepa fue resistente a las concentraciones de: isoniacida 0,1 µl/ml, rifampicina 1 µl/ml, etambutol 5 µg/ml y estreptomina 2 µl/ml. Las pruebas de VIH y hepatitis resultaron negativas. Se



**Fig. 1. A.** Radiografía de tórax en el momento del ingreso, en la que se observa un aumento de densidad en pulmón izquierdo con infiltrados algodonosos, junto con una lesión apical indicativa de caverna tuberculosa. En la zona diafragmática se observan retracciones pleurales en tienda de campaña. **B.** Radiografía de tórax tras 2 semanas de ingreso.

inició tratamiento tuberculostático con fármacos de primera línea (combinación de dosis fijas: rifampicina 600 mg + isoniacida 300 mg + piracinamida 1.600 mg + etambutol 1.100 mg) y medidas de aislamiento aéreo. La paciente toleró correctamente la medicación, mostrándose afebril tras 15 días de tratamiento y evolucionando de forma adecuada en las semanas siguientes. En la radiografía de tórax realizada transcurrido un mes del inicio del tratamiento se observó una clara mejoría (fig. 1B).

Cuatro semanas después del ingreso se recibió el resultado del estudio microbiológico, en el que se informó del aislamiento de *M. tuberculosis complex* resistente a los fármacos de primera línea, excepto a piracinamida.

Así, a pesar de la buena evolución clínica con el tratamiento de primera línea, se decidió su suspensión y el inicio de tratamiento alternativo empírico con fármacos de segunda línea: protionamida (250 mg/8 h oral), cicloserina (500 mg/12 h oral), levofloxacino (500 mg/24 h oral) y capreomicina (1 g/24 h). La sensibilidad a fármacos de segunda línea y la CC a la isoniacida se realizó por el sistema Bactec Radiométrico Bactec 460 (Becton Dickinson Microbiology Systems, Estados Unidos).

Tres semanas después de conocer el resultado del primer estudio microbiológico se recibió el del segundo, en el que se informó que la cepa aislada mostraba sensibilidad frente a los fármacos de segunda línea. Tras dos meses y medio de ingreso, la tinción de Ziehl-Neelsen puso de manifiesto la ausencia de bacilos en el esputo, por lo que se decidió el alta hospitalaria y se emplazó a la paciente a visitas periódicas en un centro de control externo de tuberculosis para la continuación del tratamiento directamente observado. La paciente mostró curación tras completar los 18 meses de tratamiento.

## Discusión

El presente caso describe el impacto clínico derivado de la elección de un tratamiento antituberculoso, tanto desde la perspectiva de la evolución clínica de una enferma infectada por una cepa de *M. tuberculosis* multirresistente como desde la interpretación clínica del antibiograma.

De entre los fármacos de primera línea en la terapia de la tuberculosis, isoniacida y rifampicina son los más importantes por su capacidad para eliminar la mayoría de poblaciones de bacilos en la fase inicial de tratamiento. Su asociación con otros fármacos, principalmente etambutol y piracinamida, es crucial para el éxito terapéutico a lo largo de la terapia para evitar la selección de cepas resistentes durante el tratamiento<sup>1</sup>. A pesar de que la cepa de *M. tuberculosis* aislada presentó resistencia frente a la mayoría de estos fármacos, la evolución clínica de la infección fue satisfactoria en el control realizado tras un mes de iniciado el tratamiento. De hecho, el concepto de fallo terapéutico en el tratamiento de la tuberculosis incluye la persistencia de cultivos positivos a los 4 meses de iniciar el tratamiento<sup>5</sup>. Según la OMS, el fallo terapéutico se establece si el paciente presenta muestras con tinción positiva a los 5 meses o más de iniciar el tratamiento<sup>6</sup>. Sin embargo, se decidió no esperar a realizar los controles mencionados anteriormente y proceder a la sustitución del tratamiento inicial al efectuar una interpretación clínica del antibiograma.

En el caso de la tuberculosis y, al igual que en otro tipo de infecciones, las pruebas de sensibilidad tradicionales se utilizan para valorar la actividad de los fármacos antituberculosos y, sobre la base de sus resultados, adoptar una actitud terapéutica de-

terminada. Es recomendable que estas técnicas sean calibradas previamente frente a cepas representativas de *M. tuberculosis*<sup>7</sup>.

Sin embargo, se considera como método ideal la aplicación de técnicas moleculares de detección de resistencias, ya que poseen elevados valores de especificidad y sensibilidad, del orden del 100% en el caso de rifampicina<sup>8</sup>.

La razón por la que la paciente tuvo una buena evolución a pesar de la multiresistencia la podríamos encontrar al relacionar la CC obtenida con la mutación expresada. El fenotipo de multiresistencia se debe a la adquisición secuencial de mutaciones en diferentes loci de genes independientes. En esta paciente, la resistencia a isoniacida pudo estar determinada por la presencia de diversos genes en la cepa aislada, pudiéndose interpretar por la presencia de una gran correlación entre el tipo de mutación desarrollada y el valor de la CC. El valor de la CC para isoniacida (3,2 µg/ml en nuestro caso) podría indicar la presencia de una mutación del gen *KatG*, que codifica una proteína fundamental para que se produzca la activación de este fármaco<sup>9</sup>.

La resistencia a rifampicina estaría relacionada inicialmente con el valor de la CC. A pesar de que esta resistencia se determinara mediante el punto de corte, la presencia de sensibilidad a rifabutin en la cepa aislada podría relacionarse con CC bajas a rifampicina, cercanas al punto de corte que discrimina entre cepas sensibles y resistentes<sup>10</sup>. Este hecho justificaría que la rifampicina mantuviera su actividad, a pesar del resultado aportado por el antibiograma. La mutación asociada con esta resistencia se localiza en el gen *rpoB*, que codifica la subunidad beta de la ARN-polimerasa, locus de acción de rifampicina<sup>8</sup>. Por otra parte, la resistencia a etambutol se ha asociado con mutaciones en el operón *emb*, produciendo sobreexpresión de las proteínas *emb*, relacionadas también con CC bajas, cercanas al punto de corte<sup>11</sup>. Todo ello explicaría que la paciente presentara una buena evolución clínica con el tratamiento inicial pero que, sobre la base del riesgo de aparición de alguno de los tipos de mutación explicados anteriormente, pudiera presentar un fracaso terapéutico en los meses sucesivos.

Las técnicas moleculares podrían orientar sobre la posibilidad del mantenimiento de un tratamiento determinado, a pesar de los resultados observados en el antibiograma. Sin embargo, son difíciles de aplicar en la práctica clínica sistemática debido a la complejidad del procedimiento y a su elevado coste<sup>8</sup>.

En resumen, la mejoría clínica observada en la fase inicial del tratamiento podría explicarse por la actividad de rifampicina y etambutol al presentar la cepa de *M. tuberculosis* unas mutaciones que confieren CC bajas, cercanas al punto de corte, junto con la sensibilidad inicial a piracinamida.

La elección del tratamiento tuberculostático precisa de un amplio conocimiento de los mecanismos de resistencia de *M. tuberculosis*. A pesar de que este microorganismo puede presentar mecanismos de resistencia que no anulan inicialmente la actividad de algunos de los tuberculostáticos de primera línea, hay un riesgo elevado de un desarrollo posterior de multiresistencia. La futura extensión de la utilización de técnicas moleculares será de

gran ayuda para la elección del tratamiento tuberculostático más adecuado.

**D. Conde-Estévez<sup>a</sup>, S. Grau<sup>a</sup>, J. Mateu-de Antonio<sup>a</sup>,  
M. Salvadó<sup>b</sup> y J.L. Gimeno Bayon Cobos<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia. Hospital del Mar (IMAS). Barcelona. España. <sup>b</sup>Servicio de Microbiología. Laboratori de Referència de Catalunya. Barcelona. España. <sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar (IMAS). Barcelona. España.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Tuberculosis fact sheet [accedido 01/may/07]. Disponible en: <http://www.who.int/gtb/publications/factsheet/index.htm>
2. Aziz MA, Wright A, Laszlo A, De Muyenck A, Portaels F, Van Deun A, et al. WHO/International Union Against Tuberculosis And Lung Disease Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet*. 2006;368:2142-54.
3. Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis en inmigrantes: Diferencias clinicoepidemiológicas con la población autóctona (1999-2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:315-8.
4. Pablos-Méndez A, Raviglioni MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med*. 1998;338:1641-9.
5. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;67:603-62.
6. World Health Organization. Interim recommendations for the surveillance of drug resistance in tuberculosis. Ginebra, Suiza Mayo 2007 (documento: WHO/TB/2007.385) [accedido Feb/08]. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/2007/who\\_hm\\_tb\\_2007\\_385.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2007/who_hm_tb_2007_385.pdf)
7. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J*. 2005;25:564-9.
8. Sekiguchi J, Miyoshi-Akiyama T, Augustynowicz-Kopec E, Zwolska Z, Kirikae F, Toyota E, et al. Detection of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*. 2007;45:179-929.
9. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tuber Lung Dis*. 1998;79:3-29.
10. Uzun M, Erturan Z, An\_ O. Investigation of cross-resistance between rifampin and rifabutin in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:164-5.
11. Alcaide F, Pfyffer GE, Telenti A. Role of *embB* in natural and acquired resistance to ethambutol in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2270-3.

## Nuestra experiencia con el programa Isofar<sup>®</sup>

*Sr. Director:*

El programa Isofar<sup>®</sup> (Isofar<sup>®</sup> versión 1.1, desarrollado por Nicasse software<sup>®</sup>, Societat Catalana de Farmacia Clínica y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y promovido por Pfizer<sup>®</sup>) es una aplicación, destinada a registrar y evaluar económicamente las intervenciones que realizan los farmacéuticos de