

## **MICOBACTERIUM KANSASII**

### **INTRODUCCIÓN:**

Micobacterium Kansasii es un microorganismo descrito por primera ocasión por Buhler y Pollak en 1953. Era un microorganismo muy raro de encontrar hasta que inicio la epidemia de SIDA donde se empezó a apreciar con más frecuencia

Tiene una prevalencia de solo 0.33 por 100 mil habitantes en Estados Unidos de 1981 a 1983 y desde entonces ha ido en ascenso. Aunque todavía se le considera un patógeno no común entre los pacientes inmunocomprometidos va en segundo lugar después de Micobacterium Avium intracelular como causa de enfermedad Micobacteriana No Tuberculosa

Su prevalencia ha aumentado agudamente en los últimos años debido a la epidemia de SIDA. Sin embargo, ha empezado a disminuir con el advenimiento de un tratamiento más efectivo Antiretroviral para el manejo de los pacientes con SIDA desde mediados de 1990

La distribución de este microorganismo es mundial sin embargo, tiene predilección por ciertas zonas geográficas sobre todo en el centro y sur de Estados Unidos al igual que en Inglaterra Gales, Europa Continental y en las áreas que rodean a campos mineros

### **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

Micobacterium Kansasii es un agente causante de una enfermedad que se caracteriza por una Enfermedad Pulmonar Crónica que simula una Tuberculosis clásica, radiográficamente existe lesión cavitaria del lóbulo superior del pulmón

Menos comúnmente en el organismo causa enfermedad Extrapulmonar como Linfadenitis parecida a la Escrofula, lesiones cutáneas parecidas a esporotricosis, osteomielitis y tenosinovitis

Raramente causa enfermedades en pacientes no inmunocomprometidos y muy raramente causan enfermedad Diseminada en los pacientes que no están severamente inmunocomprometidos

### **DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO**

Colección de Especímenes: Cuando se sospecha que un paciente tiene una infección respiratoria causada por Micobacterias, el espécimen deberá ser colectado y manejado en una forma muy especial; Primeramente, es importante coleccionar tres muestras diarias consecutivas provenientes de secreciones de esputo, traqueales o bronquioalveolares

Harvell y colaboradores demostraron que se requieren este número de especímenes debido a que analizaron a 430 especímenes respiratorios provenientes de 143 pacientes en los cuales resultaron Cultivos positivos con Micobacterium Tuberculosis, y solamente 46 (32 %) de esos pacientes tuvieron Frotis Positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes (44 en el primer espécimen y 2 más en el segundo espécimen) los Cultivos fueron positivos en el primer espécimen para 117 (82 % de los 143 pacientes) el segundo espécimen para 14 pacientes (10 % cifra acumulativa 92 %) y el tercer espécimen para 12 pacientes (8 %; cifra acumulativa 100 %)

## **PREPARACIÓN DEL ESPÉCIMEN**

La Micobacteria crece lentamente y requiere una incubación lenta, así mismo otros organismos pueden crecer en forma exagerada en ese espécimen especialmente cuando provienen de un sitio no estéril tal como el esputo

Antes de cualquier coloración o cultivo se deberá de descontaminar el espécimen para evitar que sea destruido por gérmenes de la flora normal

Esta descontaminación se efectúa a través de una serie de pasos que utilizan una licuefacción y homogeneización de la muestra con algunas sustancias descontaminantes; el método más utilizado es la combinación de Hidróxido de Sodio y la N Acetil L Cisteína que actúa como un mucolítico y el Hidróxido de Sodio como un descontaminante de los gérmenes presentes

El segundo problema es que la Micobacteria puede estar presente en pequeñas cantidades de tal manera que el espécimen deberá ser concentrado. El espécimen descontaminado es centrifugado por 15 minutos a no más de 3000 revoluciones por minuto. El sobrenadante es descartado y el espécimen concentrado residual es utilizado para Cultivo y para preparar Frotis ácido-alcohol resistente

Los Cultivos habituales y la coloración de Gram no son adecuados debido a la arquitectura de esta bacteria. Un contenido muy rico de lípidos en la membrana celular resiste la coloración de cristal violeta y safranina de la coloración de Gram, de manera que cuando se encuentra presente en una preparación que es teñida con la coloración de Gram queda solamente la apariencia de bacilos que no se colorearon; por otra parte, la coloración de Ziehl Nilsen es muy utilizada al igual que las coloraciones basadas en métodos fluorescentes como Auramina-Rodamina para poder hacer visible a este microorganismo

## **CULTIVO DE ESPECIMENES**

Las Micobacterias cultivadas en dos medios separados. El primer medio es un sistema de Cultivo en caldo radiométrico. Las botellas son inoculadas con la muestra concentrada y un sistema de monitoreo detecta la presencia de un desarrollo en los medios de Cultivo

El segundo Cultivo es un medio sólido que permite ver la característica de la Colonia

En este segundo medio las colonias de *Micobacterium Kansasii* muestran una apariencia fotocromogénica o sea que se tiñen en presencia de la luz dando una coloración pigmentada amarillenta. Este hecho es importante debido a que *Micobacterium Tuberculosis* no produce este pigmento y puede ser diferenciado de *Micobacterium Kansasii*

Aunque *Micobacterium Kansasii* y *Tuberculosis* ambos tienen presentaciones clínicas similares las diferencias en las morfológicas pueden alertar al laboratorio y al clínico que se están enfrentando a una especie atípica que no es *Tuberculosis*

Esta diferencia puede no solo ayudar a guiar al tratamiento hasta un diagnóstico definitivo sino que puede ayudar a guiar los esfuerzos para un adecuado tratamiento ya que podría fallar si no se escoge el tratamiento adecuado

## **IDENTIFICACIÓN DE LAS ESPECIES**

Tradicionalmente las Micobacterias pueden ser estudiadas y su especie obtenida mediante el estudio bioquímico

Micobacterium Kansasii muestra hidrólisis del medio Tween, reducción de nitratos a nitritos, y una reacción de catalasa positiva

Estas pruebas pueden tomar semanas, sin embargo, algunos laboratorios están dependiendo en la actualidad de sondas de Ácidos Nucleicos para poder diferenciar las diferentes variedades de Micobacterias

Las sondas de DNA comerciales ahora disponibles existen para Micobacterium Tuberculosis, Micobacterium Avium Intracelulare, Micobacterium Gordoniae, y Micobacterium Kansasii

Estas sondas son específicas para estudiar la secuencia genética 16SrRNA. Y son reportadas que son altamente sensibles y específicas para el diagnóstico y reconocimiento de estos microorganismos

Richter y Colaboradores en un artículo reciente reportan que mediante sondas de DNA se logra una sensibilidad de 97.4 % y una especificidad 100 % para el diagnóstico y reconocimiento de Micobacterium Kansasii

Sin embargo, existen dos observaciones que hay que tomar en cuenta respecto a las sondas de DNA. Primero una prueba Negativa solo descarta la especie específica que esta siendo probada. Para descartar las otras especies otras sondas deberán ser utilizadas

Esto puede ser productivamente caro en algunos laboratorios ya que cada sonda deberá ser efectuada por separado lo cual incrementa mucho el gasto que el paciente tiene que efectuar para estudio de la bacteria que ha sido aislada en su espécimen, esta es la razón por la cual la morfología de la colonia en la cual se observa el pigmento amarillento sigue siendo de mucha utilidad para guiar la práctica de utilizar las sondas

En la práctica sin embargo, la mayoría de laboratorios que cuentan con estas herramientas a su disposición probablemente les gustara correrlas todas juntas para ahorrar tiempo

La segunda observación que hay que tomar en cuenta es que un resultado negativo significa que el DNA no fue encontrado, no necesariamente significa que no estaba presente. Las pruebas no son 100% sensibles y pueden perder el blanco buscado

## **SEGUIMIENTO**

Los pacientes a los que se les investiga un Micobacterium Kansasii deben tener un seguimiento mediante Cultivos para evaluar si el tratamiento ha sido efectivo para erradicar su enfermedad, se deberá efectuar una investigación de susceptibilidad de las drogas utilizadas y si se trata de pacientes con SIDA se deberá iniciar tratamiento Anti Retroviral aunque en algunas ocasiones es conveniente discontinuar en forma temporal la medicación anti retro viral debido a interacciones de las drogas que pueden volverse peligrosas

Los tratamientos anti retrovirales deberán restablecerse después de discontinuar el tratamiento de inducción de los medicamentos anti tuberculosos. La evaluación del SIDA mediante las pruebas de Carga Viral de HIV y de acuerdo a las copias obtenidas se juzgara la necesidad de establecer el tratamiento y la duración del mismo

## **REFERENCIAS**

1.- Buheler V. B. Pollak A. Infección Humana con Organismos Atípicos Ácido-Alcohol Resistentes: Reporte de dos casos con Hallazgos Patológicos. American Journal Clinical Patology 23:363 -74, 1953.

2.- Canueto/Quintero J., Caballero/Granado F. J. Y Colaboradores. Diferencias Pronósticas Clínicas y Epidemiológicas entre las Enfermedades causadas por Micobacterium Kansasii y Micobacterium Tuberculosis en pacientes infectados con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana; Clinical Infectious Disease 37(4): 584/90, 2003.

3.- Walls A., Pascuale W. Caso 432, Universidad de Pittsburgh Medical Center. [www.upmc.edu.cases.com](http://www.upmc.edu.cases.com).

## **PÉPTIDO CITRULINADO CÍCLICO (CCP)**

Un nuevo marcador para el diagnóstico de Artritis Reumatoide.

### **INTRODUCCIÓN:**

La Artritis Reumatoide (RA), es una Enfermedad Inflamatoria Crónica de las membranas sinoviales, es una de las Enfermedades Auto inmunes Sistémicas más comunes, aproximadamente 1 % de la población mundial esta afectada por esta enfermedad

El diagnóstico de la Artritis Reumatoide depende primariamente de las manifestaciones clínicas

Sin embargo, los resultados de laboratorio son útiles en el diagnóstico diferencial y en el manejo de la enfermedad, el diagnóstico temprano de la Artritis Reumatoide es importante para elegir el tratamiento y el manejo subsecuente de la enfermedad

Históricamente el Factor Reumatoide es el indicador serológico más utilizado para la Artritis Reumatoide, sin embargo, se sabe desde hace muchos años que los Anticuerpos Anti Queratina (ACA) también conocidos como Auto Anticuerpos Anti Perinucleares se encuentran presentes en 40 a 55 % de pacientes con Artritis Reumatoide y en 40 a 50 % en pacientes clínicamente diagnosticados con Artritis Reumatoide los cuales fueron Negativos para el Factor Reumatoide

Los Anticuerpos Anti Queratina se consideran significativamente más específicos que el Factor Reumatoide

Adicionalmente, los Anticuerpos anti Queratina pueden preceder a la aparición clínica de la Artritis Reumatoide por meses o años

Recientemente se determinó que los Anticuerpos anti Queratina reconocen un epítotope que contiene Citrulina que corresponde a la forma deiminada de la Arginina

Los anticuerpos de tipo IgG en contra del Péptido Sintético contienen Citrulina conocida como CCP (Péptido Citrulinado Cíclico) y ha probado ser superior a tanto los anticuerpos en contra de la Anti Queratina como al Factor Reumatoide en la diferenciación de la Artritis Reumatoide de otras Enfermedades auto Inmunes

La presencia del Anticuerpo de Péptido Cíclico Citrulinado ocurre independientemente de la presencia de niveles elevados de Factor Reumatoide en pacientes con Artritis Reumatoide

En la Tabla # 1 se indica la sensibilidad y especificidad de la prueba del Péptido Cíclico Citrulinado determinado mediante la prueba de ELISA IgG

### **INDICACIONES PARA LA PRUEBA**

Una indicación clínica de Artritis Reumatoide pero con resultados dudosos o negativos del Factor Reumatoide

Factor Reumatoide falso positivo presuntivamente o la investigación más profunda de una Artritis Reumatoide posible

Monitoreo de la actividad de la enfermedad y pronóstico

Un diagnóstico presuntivo de pacientes considerados de alto riesgo de la enfermedad

En un segundo artículo encontrado en la literatura se describe la prevalencia y significado clínico de la presencia de Anticuerpos contra el Péptido Cíclico Citrulinado en la artritis juvenil Idiopática

El artículo describe que los anticuerpos dirigidos en contra del Péptido Citrulinado Cíclico son considerados muy específicos para la presencia de Artritis Reumatoide para establecer el significado clínico del Anti CCP se efectuó un trabajo de investigación en pacientes con Artritis juvenil Idiopática

### **MÉTODOS**

Anticuerpos anti CCP fueron probados por un método de ELISA de muestras de suero en 109 pacientes con la Artritis Idiopática juvenil (30 niños y 79 niñas), con un promedio de edad de 8.7 años (rango 0.6 –20.3) y un promedio de enfermedad que tiene una duración de 3.6 años (rango 3 meses a 15.6 años)

Como grupo control el anticuerpo Anti CCP también se probó en el suero de 30 niños sanos, 25 con un Lupus Eritematoso Sistémico de inicio juvenil y 50 pacientes adultos (30 con Artritis Reumatoide, 20 con Lupus Eritematoso Sistémico)

## **RESULTADOS**

Los valores positivos Anti CCP fueron encontrados en el suero de dos pacientes con Artritis Idiopática juvenil (2%), uno con Poliartritis y uno con Oligoartritis, el análisis estadístico mostró que Anti CCP no se encontraba asociado con la presencia de Anticuerpos Anti Nucleares, aumento de la velocidad de Sedimentación Eritrocitaria o erosiones.

En los grupos control, ninguno de los pacientes con el inicio juvenil de Lupus Eritematoso Sistémico y solo 1 de 20 adultos con Lupus Eritematoso Sistemático fueron Positivos para la presencia de Anticuerpos Anti CCP, pero 19 de 30 pacientes (63 %) adultos con Artritis Reumatoide mostraron Positividad hacia el anticuerpo Anti CCP

## **CONCLUSIONES**

Anti CCP puede ser detectado en niños con Artritis Idiopática Juvenil pero es menos frecuente presente que en adultos con Artritis Reumatoide

## **REFERENCIAS:**

1.- Avein T. y Colaboradores del Departamento de Pediatría de la Universidad de Eslovenia. Annals of Rheumatic Diseases 2002; 61:608-611.

2.- Foundation For Blood Research: Peptido Citrulinado cíclico; [www.fbr.org/publication/html](http://www.fbr.org/publication/html).

## **LITIO**

La depresión maníaca o desorden Bipolar (BPD) es una Enfermedad crónica que amenaza la vida y afecta aproximadamente 1 % de la población adulta en los Estados Unidos

Las formas más severas de la enfermedad que corresponde a la BPD-1 afecta aproximadamente 0.8 % de la población adulta y pueden conducir a la destrucción de la forma de vida de un paciente, su matrimonio, sus relaciones sociales y su vida

Las formas más severas del BPD-II afectan al 0.5 % de adultos en el curso de su vida. La BPD-I afecta a los hombres y mujeres en cantidades proporcionales iguales; BPD-II se encuentra más frecuentemente en mujeres

No existen diferencias significativas en cuanto a grupos raciales en la prevalencia de este desorden

La edad promedio del inicio de esta enfermedad es 21 aunque ocasionalmente podría empezar después de los 12

Aunque las causas de BPD son desconocidas y no hay disfunciones orgánicas en el cerebro ligadas a esta enfermedad, existen muchos factores biológicos, psicológicos, interpersonales, sociales y culturales que juegan un papel importante

A través de evidencia epidemiológica tal como el estudio en gemelos, la BPD al parecer es una enfermedad hereditaria

## **TRATAMIENTO**

Por lo menos, 80 % de pacientes que tienen un episodio inicial de manía tendrán uno o más episodios subsecuentes y episodios recurrentes y tendrán un efecto de deterioro acumulativo en su función y respuesta al tratamiento, como regla general cualquier paciente que ha experimentado dos o más episodios de un desorden afectivo dentro de un período de 5 años especialmente si los episodios son severos es un candidato para iniciar un tratamiento profiláctico de larga duración con Litio

Cuando los pacientes no responden al tratamiento estándar con Litio otras drogas pueden ser agregadas o substitutas

La Carbamazepina o Ácido Valproico ya sea solo o en combinación con el Litio pueden probar ser efectivos

En estudios controlados han mostrado que el Ácido Valproico es superior a los placebos en el tratamiento de la manía aguda, estudios abiertos indican que pueden también ser efectivos en la depresión Bipolar y como tratamiento profiláctico como un estabilizador de la conducta

Pero no existen estudios controlados que se hayan realizado. Estudios controlados efectuados con la Carbamazepina y todos los tres aspectos de la BPD indican que es más efectivo para que los placebos

Cuando la Carbamazepina o Ácido Valproico son utilizados para estabilizar el comportamiento, los rangos terapéuticos establecidos para estas drogas como agentes anti epilépticos han sido apropiados en el tratamiento de las BPD

Otras drogas también han sido combinadas con el Litio para tratar varios aspectos de las BPD incluyendo los anti depresores cíclicos de primera y segunda generación al igual que los inhibidores de la monoaminoxidasa

## **EFFECTOS ADVERSOS**

75 % de pacientes que toman Litio experimentan efectos adversos; los efectos adversos más comunes observados al inicio del tratamiento incluyen: Nausea, poliuria, sed, temblor de manos, además algunos pacientes experimentan sedación o letargia, coordinación difícil, alteraciones gastro intestinales, ganancia de peso e Hipotiroidismo

Los efectos adversos han tenido un impacto importante en la aceptabilidad de estas drogas, particularmente para las mujeres debido a que les hace ganar peso

En una serie, 30 % de pacientes en tratamiento con litio se volvieron francamente obesos la cual es tres veces la frecuencia de obesidad de la población general, algunos efectos adversos desaparecen cuando el tratamiento se interrumpe pero en algunos pacientes continúan experimentando uno o más de los efectos antes mencionados

### **GUÍAS DE MONITOREO DEL MEDICAMENTO**

El seguimiento regular permite que el uso del Litio sea seguro y efectivo, las opiniones difieren cual es la concentración terapéutica para conseguir los mejores resultados y deberá estar entre la eficacia y los efectos adversos. Algunas sugerencias se describen a continuación

- De 0.5 meq/lto a 0.9 meq/lto. Los pacientes se mantienen dentro de este rango cifras de remisiones similares y mejores resultados que los pacientes que se mantienen arriba de 0.9 meq/lto

- 0.6 a 1.2 meq/lto son utilizados para control profilácticos en las manías.

- 1.0 a 1.5 meq/lto son utilizados para el tratamiento de la manía aguda.

### **CUANDO EFECTUAR LA DETERMINACIÓN DE LITIO**

Las muestras para el seguimiento de Litio deberán ser obtenidas 12 horas antes de la ingestión de la siguiente dosis y esto deberá ser verificado con el paciente cada ocasión que la sangre sea colectada. Después del inicio del tratamiento, las concentraciones deberán ser determinadas bajo las siguientes rutinas:

- Primeras dos semanas: cada 3 o 4 días.
- Dos semanas a seis semanas: semanalmente ajustando la dosis cuando sea necesario.
- Seis semanas a tres meses: mensualmente.
- Más de tres meses: cada tres a seis meses una vez que el paciente se encuentre estabilizado.

### **INDICACIONES ADICIONALES PARA LA DETERMINACION DEL LITIO**

Después de que el paciente inicia el tratamiento con diuréticos debido a los cambios potenciales en los fluidos corporales totales. Después de que cada dosis se aumente o previo a cualquier aumento adicional después que se ha alcanzado un estado de equilibrio

Cuando las concentraciones se acercan a los niveles altos del rango terapéutico (1.0 meq/lto) y deberán ser verificados a intervalos cortos después de cada aumento de la dosis para minimizar el riesgo de la toxicidad



Por último, deberá efectuarse la determinación cuando se sospeche toxicidad o que el paciente no cumple con las recomendaciones del medico para ingerir sus medicamentos

NOTA: Las concentraciones del Litio deberán ser vigiladas regularmente tanto como el paciente permanezca tomando la droga

Además, de la medición de las concentraciones de Litio otras mediciones de rutina deberán ser consideradas para pacientes en terapia con Litio incluyendo los siguientes:

Función renal cada dos o tres meses en los primeros seis meses de tratamiento, seguido de cada seis meses a un año en pacientes estables

Pruebas de Función Tiroidea una a dos veces durante los primeros seis meses y después cada seis meses hasta en un año en pacientes estables

## **REFERENCIAS**

- 1.- Guías Prácticas para el Tratamiento de Pacientes con desorden Bipolares; Asociación Psiquiátrica Americana, 1994; 151 (12 suplementos): 1-36
- 2.- Silverstong T. y Colaboradores tratamiento de largo plazo para desorden Bipolares. En Drugs 1996; 51 (3): 367-82.
- 3.- Friedberg R C y colaboradores. Sobredosis masivas con sustancias que liberan preparaciones de carbonato en Litio modelo farmacocinético basado en dos casos de estudios. Química Clínica 1991; 37: 1205-1209.