

Sesión 26

Aspectos microbiológicos y clínicos de las infecciones por micobacterias (III)

382

ALTERNATIVAS A LA TUBERCULINA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS Y DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA EN NIÑOS

J. Domínguez¹, N. Altet², I. Latorre¹, M. de Souza-Galvao²,
C. Prat¹, S. Blanco¹, S. Molinos¹, C. Rodrigo⁴, J. Ruiz-Manzano³
y V. Ausina¹

¹Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona, ²Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona. CAP Drassanes, ³Servicio de Neumología, ⁴Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

Objetivos: Evaluar dos técnicas para el diagnóstico in vitro de la infección tuberculosa y de la tuberculosis activa mediante la determinación de interferón- gamma por las células T sensibilizadas (QuantiFERON-TB GOLD y T-SPOT-TB) en niños, comparando los resultados con la prueba de la tuberculina.

Material y métodos: Un total de 33 niños fueron estudiados en paralelo por QuantiFERON-TB GOLD y T-SPOT-TB. Alícuotas de sangre total y de células mononucleares aisladas de sangre periférica, respectivamente, fueron estimuladas con los antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 y CFP-10. Se determinó la producción de IFN-gamma en los sobrenadantes de sangre total mediante EIA por la técnica del QuantiFERON-TB GOLD y por las células mononucleares mediante ELISPOT por la técnica de T-SPOT-TB.

Resultados: Se clasificaron los niños en tres grupos. *Grupo 1:* 3 niños (media: 6,9 años) con tuberculosis pulmonar. *Grupo 2:* 20 niños (media: 8,6 años; DE: 3,88) inmigrantes y autóctonos en los que se realizó cribaje de infección tuberculosa, 16 de ellos con historia y cicatriz vacunal (BCG). *Grupo 3:* se evaluaron 10 niños (media: 10,5 años; DE: 4,15) en el transcurso de estudios de contactos con grados de exposición esporádico (2), inferior a 6 horas diarias (2) y superior a las 6 horas diarias (6), 5 de ellos con historia y cicatriz vacunal. De los tres niños con tuberculosis, ambas técnicas fueron positivas en dos casos. En los niños del grupo 2 vacunados, el T-SPOT-TB y el QuantiFERON-TB GOLD tuvieron una concordancia del 68,7% y del 64,3%, respectivamente con la tuberculina. En estudios de contactos la concordancia con la tuberculina también fue mayor en los niños no vacunados (100% y 80%, respectivamente) que en los vacunados (60% por ambas técnicas).

Conclusiones: 1. En la población vacunada se observa como ambas técnicas basadas en la detección de IFN-gamma in vitro presentan una menor interferencia con la vacuna BCG que la prueba de la tuberculina. 2. Las nuevas técnicas pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la infección tuberculosa, especialmente en la población inmigrante, al no estar los resultados influidos por la vacunación con BCG. 3. La utilización de estas técnicas puede ayudar a reducir el número de quimioprofilaxis innecesarias. 4. Estas técnicas también pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la tuberculosis activa en los niños.

383

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA EN ESTUDIOS DE CONTACTOS MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE LAS NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO IN VITRO

J. Domínguez¹, J. Ruiz-Manzano², M. de Souza-Galvao⁴, I. Latorre¹, C. Ramil¹, M.A. Cuesta¹, S. Blanco¹, C. Milà⁴, M.A. Jiménez⁴, J.M. Pina³, C. Prat¹ y V. Ausina¹

¹Servicio de Microbiología, ²Servicio de Neumología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. ³Programa de la Tuberculosis de la Regió Sanitaria Centro de Catalunya. ⁴Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona. CAP Drassanes.

Objetivos: Evaluar la utilidad de dos técnicas para el diagnóstico in vitro de la infección tuberculosa mediante la determinación de la síntesis de interferón-gamma por las células T sensibilizadas (QuantiFERON-TB GOLD y T-SPOT-TB) en estudios de contactos, comparando los resultados con la prueba de la tuberculina.

Material y métodos: Se estudiaron en paralelo por QuantiFERON-TB GOLD y T-SPOT-TB 152 personas procedentes de estudios de contactos. Alícuotas de sangre total y de células mononucleares aisladas de sangre periférica, respectivamente, fueron estimuladas con los antígenos específicos de *M. tuberculosis* ESAT-6 y CFP-10. Se determinó la producción de IFN-gamma en los sobrenadantes de sangre total mediante EIA por la técnica del QuantiFERON-TB GOLD y por las células mononucleares mediante ELISPOT por la técnica de T-SPOT-TB.

Resultados: Se clasificaron en tres grupos según exposición al caso índice. *Grupo 1:* 36 individuos con contacto esporádico, 27 con historia y cicatriz vacunal. *Grupo 2:* 48 individuos con exposición inferior a las 6 horas diarias, 33 con historia y cicatriz vacunal. *Grupo 3:* 68 individuos con exposición superior a las 6 horas diarias, 42 con historia y cicatriz vacunal. En vacunados T-SPOT-TB fue positivo en el 22,2% de casos del grupo 1, el 33,3% del grupo 2 y 47,4% del grupo 3; mientras que QuantiFERON-TB GOLD fue positivo en el 22,2% de casos del grupo 1, el 16,7% del grupo 2 y 44,4% del grupo 3. En cambio, la induración de la tuberculina fue superior a 5mm en el 55,5% del grupo 1, 86,6% del grupo 2 y 80,8% del grupo 3. En población no vacunada, T-SPOT-TB fue positivo en el 44%, 35,5% y 53,8%, QuantiFERON-TB GOLD en el 40%, 33,3% y 45%, respectivamente y la induración de la tuberculina fue superior a 5mm en el 55,5%, 54,5% y 54,8%, respectivamente. T-SPOT-TB fue negativo en el 31,6% de los individuos a los que se les pautó quimioprofilaxis y QuantiFERON-TB GOLD en el 44,4%.

Conclusiones: 1. En vacunados ambos tests in vitro presentan una menor interferencia en los resultados con la vacuna BCG que la prueba de la tuberculina. 2. La utilización de estas técnicas puede ayudar a reducir el número de quimioprofilaxis innecesarias. 3. El diagnóstico in vitro de la infección tuberculosa mediante estas dos nuevas técnicas permite obtener los resultados en 24h, preservándose la confidencialidad del resultado y evitando la visita de lectura del PPD.

384

UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN IN VITRO DE LA SÍNTESIS DE IFN-G POR CÉLULAS T SENSIBILIZADAS EN EL CRIBAJE DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA EN INMIGRANTES Y POBLACIÓN AUTÓCTONA

I. Latorre¹, J. Domínguez¹, M. de Souza-Galvao³, C. Milà³, C. Prat¹, M.A. Jiménez³, S. Blanco¹, N. Altet³, S. Roses¹, J. Ruiz-Manzano² y V. Ausina¹

¹Servicio de Microbiología, ²Servicio de Neumología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. ³Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona. CAP Drassanes.

Objetivos: Evaluar dos técnicas para el diagnóstico in vitro de la infección tuberculosa mediante la determinación de la

síntesis de interferón-gamma por las células T sensibilizadas (QuantiFERON-TB GOLD y T-SPOT-TB) en adultos inmigrantes y población autóctona, comparando los resultados con la prueba de la tuberculina.

Material y métodos: Un total de 69 individuos adultos fueron estudiados en paralelo por QuantiFERON-TB GOLD y T-SPOT-TB. Alícuotas de sangre total y de células mononucleares aisladas de sangre periférica, respectivamente, fueron estimuladas con los antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 y CFP-10. Se determinó la producción de IFN-gamma en los sobrenadantes de sangre total mediante EIA por la técnica del QuantiFERON-TB GOLD y por las células mononucleares mediante ELISPOT por la técnica de T-SPOT-TB.

Resultados: Se estudiaron dos grupos de pacientes. *Grupo 1:* se incluyeron 44 individuos inmigrantes, 31 de ellos con historia y cicatriz vacunal (BCG). *Grupo 2:* se evaluaron 25 individuos de población autóctona, cinco de ellos con historia vacunal con BCG y cicatriz vacunal. En ambos grupos se incluyeron tanto individuos sin tratamiento quimioprofiláctico (73,9%; 51/69) como individuos en tratamiento (26,1%; 18/69). La concordancia global de las técnicas evaluadas y la tuberculina para los individuos sin tratamiento fue para el T-SPOT-TB de 81,8% (18/22) en población no vacunada y de 75,8% (22/29) en población vacunada y del QuantiFERON-TB GOLD de 63,6% (14/22) en no vacunados y de 79,3% (23/29) en vacunados. En los individuos que ya habían iniciado tratamiento, la proporción de resultados negativos de las técnicas evaluadas fue mayor que en los que no estaban en tratamiento. T-SPOT-TB fue negativo en el 38,1% de los individuos a los que se les pautó quimioprofilaxis y QuantiFERON-TB GOLD en el 43,4% de ellos.

Conclusiones: 1. En vacunados se observa como el recuento de células T sensibilizadas presenta una menor interferencia en los resultados con la vacuna BCG que la prueba de la tuberculina. 2. Las nuevas técnicas pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la infección tuberculosa, especialmente en la población inmigrante, al no estar los resultados influidos por la vacunación con BCG. 3. El tratamiento quimioprofiláctico puede interferir en los resultados de ambas técnicas. 4. La utilización de estas técnicas puede ayudar a reducir el número de quimioprofilaxis innecesarias.

385

DETERMINACIÓN DE LA SÍNTESIS DE IFN-G POR CÉLULAS T SENSIBILIZADAS MEDIANTE TÉCNICAS DE EIA Y ELISPOT EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA

I. Latorre¹, J. Domínguez¹, J. Ruiz-Manzano², M. de Souza-Galvao³, C. Milà³, M.A. Jiménez³, S. Blanco¹, M. Pérez¹, C. Ramil¹, S. Molinos¹, F. Andreo², C. Prat¹ y V. Ausina¹

¹Servicio de Microbiología, ²Servicio de Neumología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. ³Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona. CAP Drassanes.

Objetivos: Determinar la síntesis de interferón-gamma por las células T sensibilizadas mediante QuantiFERON-TB GOLD y T-SPOT-TB en pacientes con tuberculosis.

Material y métodos: Un total de 94 pacientes con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* fueron estudiados en paralelo por QuantiFERON-TB GOLD y T-SPOT-TB. Alícuotas de sangre total y de células mononucleares aisladas de sangre periférica, respectivamente, fueron estimuladas con los antígenos específicos de *M. tuberculosis* ESAT-6 y CFP-10. Se determinó la producción de IFN-gamma en los sobrenadantes de sangre total mediante EIA por la técnica del QuantiFERON-TB GOLD y por las células mononucleares mediante ELISPOT por la técnica de T-SPOT-TB.

Resultados: Los pacientes se clasificaron en 3 grupos. *Grupo 1:* 60 pacientes con tuberculosis pulmonar. *Grupo 2:* 14 pacientes con tuberculosis extrapulmonar. *Grupo 3:* 20 pacientes ex-tuberculosos. En pacientes con tuberculosis pulmonar antes de iniciar tratamiento el T-SPOT-TB fue positivo en 28/30 (93,3%), mientras que por QuantiFERON-TB GOLD 23/31 (74,2%). En cambio, durante el tratamiento, el T-SPOT-TB fue solo positivo en 22/28 (78,6%) y el QuantiFERON-TB GOLD en 11/29 (37,9%). Entre los pacientes del grupo 1 se incluyeron 9 pacientes coinfectados con VIH, todos se estudiaron durante el tratamiento tuberculostático, siendo el T-SPOT-TB positivo en el 33,3% y el QuantiFERON-TB GOLD en el 11,1%. En los pacientes con tuberculosis extrapulmonar antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, el T-SPOT-TB fue positivo en 5/5 (100%) y en 8/9 (88,8%), y QuantiFERON-TB GOLD en 5/5 (100%) y en 7/9 (77,7%), respectivamente. En ex-tuberculosos se obtuvo un 90% (18/20) de positividad por T-SPOT-TB, y de un 75% (15/20) por QuantiFERON-TB GOLD.

Conclusiones: 1. Las técnicas de diagnóstico in vitro de la infección tuberculosa pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la tuberculosis activa pulmonar y extrapulmonar. 2. La respuesta de las células T sensibilizadas en los pacientes que se encuentran el transcurso del tratamiento tuberculostático disminuye respecto aquellos que todavía no lo han iniciado o que lo han finalizado. 3. En pacientes coinfectados por el VIH las técnicas parecen ser menos sensibles que en población no infectada. 4. T-SPOT-TB muestra una mayor sensibilidad que QuantiFERON-TB GOLD en la detección de IFN-gamma por las células T sensibilizadas en los pacientes tuberculosos.

386

EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO IN VITRO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA EN PERSONAL SANITARIO

J. Domínguez¹, I. Casas², I. Latorre¹, M. Esteve², T. Rodríguez², C. Prat¹, S. Blanco¹, C. Ramil¹, J. Ruiz-Manzano³ y V. Ausina¹

¹Servicio de Microbiología, ²Servei de Medicina Preventiva, ³Servei de Neumología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

Objetivos: Evaluar dos técnicas para el diagnóstico in vitro de la infección tuberculosa mediante la determinación de la síntesis de interferón-gamma por las células T sensibilizadas (QuantiFERON-TB GOLD y T-SPOT-TB) en personal sanitario.

Material y métodos: Un total de 132 profesionales sanitarios fueron estudiados en paralelo mediante QuantiFERON-TB GOLD y T-SPOT-TB. Alicuotas de sangre total y de células mononucleares aisladas de sangre periférica, respectivamente, fueron estimuladas con los antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 y CFP-10. Se determinó la producción de IFN-gamma en los sobrenadantes de sangre total mediante EIA por la técnica del QuantiFERON-TB GOLD y por las células mononucleares mediante ELISPOT por la técnica de T-SPOT-TB.

Resultados: Se clasificaron en 2 grupos. *Grupo 1:* 52 individuos a los que se les realizó el PPD por primera vez o bien historia de PPD negativo, 4 de ellos con historia y cicatriz vacunal (BCG). *Grupo 2:* 79 individuos con historia de PPD positivo previo, 4 de ellos con historia y cicatriz vacunal. La concordancia global de las técnicas evaluadas y la tuberculina en los individuos sin PPD positivo previo fue para el T-SPOT-TB de 90,4% (39/43) en no vacunados y de 75% (3/4) en vacunados y del QuantiFERON-TB GOLD de 97,6% (42/43) en no vacunados y de 75% (3/4) en vacunados. Sin embargo, el porcentaje de concordancia en el personal sanitario con PPD positivo previo fueron para el T-SPOT-TB del 44% en no vacunados y del 50% en vacunados y para el

QuantiFERON-TB GOLD del 38% y del 25%. En los individuos con PPD positivo previo la probabilidad de obtener un resultado negativo por las nuevas técnicas in vitro está relacionada con el tiempo de positividad del PPD, una menor duración y un menor grado de exposición a *M. tuberculosis*.

Conclusiones: 1. Las nuevas técnicas in vitro pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la infección tuberculosa en personal sanitario. 2. El personal sanitario con resultados de PPD positivo previo puede ser negativo en función del tiempo transcurrido desde el momento de infección y la exposición posterior. 3. Las determinación de la síntesis de IFN-gamma por las células T sensibilizadas podría ser de utilidad como marcador de infección reciente. 4. Con estas nuevas técnicas los resultados se obtienen en 24 horas, preservándose la confiabilidad del resultado y evitando la visita de lectura del PPD.

387

INFECCIÓN TUBERCULOSA EN ADICTOS A DROGAS. COMPARACIÓN DE DOS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO IN VITRO BASADAS EN LA SÍNTESIS DE INTERFERÓN-GAMMA POR CÉLULAS T SENSIBILIZADAS

J. Domínguez¹, R. Muga², I. Latorre¹, C. Prat¹, S. Blanco¹, L. Haba¹, C. Ramil¹, J. Santemas², J. Tor², J. Ruiz-Manzano³ y V. Ausina¹

¹Servicio de Microbiología, ²Servicio de Medicina Interna, ³Servicio de Neumología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

Objetivos: Evaluar el grado de concordancia de dos técnicas para el diagnóstico in vitro de la infección tuberculosa mediante la determinación de la síntesis de interferón-gamma por las células T sensibilizadas (QuantiFERON-TB GOLD y T-SPOT-TB) en pacientes adictos a drogas, comparando los resultados con la prueba de la tuberculina.

Material y métodos: Un total de 42 pacientes ingresados para desintoxicación de drogas en nuestro Centro fueron estudiados en paralelo por QuantiFERON-TB GOLD y T-SPOT-TB. Alicuotas de sangre total y de células mononucleares aisladas de sangre periférica, respectivamente, fueron estimuladas con los antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 y CFP-10. Se determinó la producción de IFN-gamma en los sobrenadantes de sangre total mediante EIA por la técnica del QuantiFERON-TB GOLD y por las células mononucleares mediante ELISPOT por la técnica de T-SPOT-TB.

Resultados: Se estudiaron 17 alcohólicos, 12 usuarios de drogas por vía parenteral (cocaína o heroína), 8 usuarios de drogas por vía nasal (cocaína), 4 alcohólicos y usuarios de drogas por vía nasal y un usuario de cannabis e hipnóticos. En 9 casos los pacientes estaban coinfectados con el VIH (CD4= 459,87 ± 203; rango: 185-792). Cinco pacientes tenían historia vacunal (BCG) y 4 habían tenido enfermedad tuberculosa. Se obtuvo resultado positivo por las técnicas en 12 casos y negativo en 23. La concordancia entre las dos técnicas evaluadas fue del 85% (35/41). La concordancia global de las técnicas evaluadas y la tuberculina en los individuos sin PPD positivo previo ni en extuberculosos fue para el T-SPOT-TB de 86,6% (26/30) y del QuantiFERON-TB GOLD de 93,5% (29/31). Aunque el tamaño de la muestra es limitado, no se han observado diferencias en los resultados en función del tipo de droga de abuso ni en la seropositividad frente a VIH.

Conclusiones: 1. Las dos técnicas basadas en la síntesis de IFN-gamma por las células T sensibilizadas presentan una concordancia elevada en sus resultados. 2. Las nuevas técnicas in vitro pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la infección tuberculosa en pacientes adictos a drogas, especialmente en aquellos que no retornan a la visita. 3. Ambas técnicas disponen de controles que permiten detectar falta de respuesta por anergia.

388

DISEÑO DE UN CONTROL INTERNO PARA LA DETECCIÓN DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* MEDIANTE PCR A TIEMPO REAL

E. Flores, J.C. Rodríguez, J.L. Soto, E. García-Pachón, M. Ruiz, L. Soler, J.M. Álvarez, P. López y G. Royo

S. Microbiología. Hospital General Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante).

Objetivo: Diseñar un control interno para mejorar la detección de DNA de *Mycobacterium tuberculosis* mediante la técnica de PCR a tiempo real, con objeto de diferenciar los resultados negativos de los falsos negativos por inhibición de las reacciones de amplificación.

Material y método: *Amplificación de la diana:* Se realiza con cebadores que amplifican un fragmento de IS6110, ya descritos en la bibliografía (primer directo 5'-GGCTGTGGG-TAGCAGACC corresponde a las bases 807 a 824 y el reverso 5'-CGGGTCCAGATGGCTTGC corresponde a las bases 952 a 969). Amplifican un fragmento de 163 nucleótidos (1). *Control interno:* Mediante Gen Bank, se buscó un fragmento del genoma de *Chlamydia trachomatis*, del mismo tamaño que el fragmento amplificado, no presente en los genomas de micobacterias descritos. El extremo 5' se sustituyó por la secuencia del primer cebador y el extremo 3' se sustituyó por la secuencia inversa y complementaria del segundo cebador. Este oligonucleotido fue sintetizado por Ecogen. Para conseguir que este oligonucleotido tenga doble cadena, se sometió a un proceso de amplificación mediante PCR convencional utilizando los cebadores. El producto amplificado se añadió a cada muestra a estudiar como control interno. *Diseño de las sondas:* La sonda que se une al fragmento de *M. tuberculosis*, ya ha sido descrita en la bibliografía 5'(FAM)-TGTC-GACCTGGGCAGGGTTCG-(TAMRA); la sonda que amplifica el control interno 5- (VIC)-AGGGATTCGAC-TATTCCCGTTGCCTCCTA-(TAMRA), se diseñó mediante el programa Primer Express (Applied Biosystems).

Resultados: Tras un proceso de validación, a cada muestra a procesar se añadió 1 ul de control interno, 12,5 pmol de cada cebador y 4 pmol de cada sonda por reacción. En el Light Cycler (Roche), aparecen señales diferentes para el control y la diana. Una muestra es negativa sólo si se detecta el control interno y no aparece señal de la sonda de *M. tuberculosis*.

Conclusión: El diseño de un control interno del mismo tamaño que el fragmento amplificado y sintetizable por las casas comerciales que proporcionan cebadores aporta la posibilidad de disponer de una herramienta útil en la mejora de esta metodología, aplicable en muestras con elevado riesgo de inhibición.

1. Desjardin et al. PCR for Quantification of IS6110 DNA in Sputum during Treatment of Tuberculosis. *J. Clin. Microbiol* 1998; 36: 1964-1968. Financiado en parte con una beca SEPAR, 2004

389

FACTORES DE RIESGO DE TUBERCULOSIS EXTRATORÁCICA EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR EL VIH

R.M. Goñi, S. Reus, Y. Calero, C. Escoín, M. García, T. Baeza, C. Martínez, A. Botella, B. Valero, E. Merino, V. Boix y J. Portilla
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

Objetivos: Determinar los factores de riesgo de tuberculosis extratorácica (TBCE), con especial énfasis, en el efecto de dos variables: procedencia de Centros Penitenciarios (CP) y utilización de TARGA.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes con infección VIH y TBC diagnosti-

cados entre enero de 1994 y diciembre de 2005 en el HGUA. La información fue obtenida mediante revisión de historias clínicas. Las características de los casos de TBCE (casos) se comparan con las de pacientes con TBC intratorácica (controles). Se considera diagnóstico de certeza de TBC el realizado por cultivo, PCR o histología con granulomas y necrosis caseosa. El análisis se ha repetido para los pacientes con diagnóstico de certeza. Para el análisis de variables cualitativas se utilizó el test Chi cuadrado o Fisher, y para las variables cuantitativas la U de Mann-Whitney. Los datos descriptivos se expresan como número y porcentajes, y medianas con percentiles 25-75. Las asociaciones se expresan como odds ratios.

Resultados: Se diagnosticaron 150 episodios de TBC en 145 pacientes. *Características:* varones 121 (81%), edad 33 años (30-38) y antecedentes de ADVP 113 (75%), 27 (18%) activos. Procedían de CP 27(18%, que sube al 33% si tenemos en cuenta sólo los casos desde el año 2000 en que se empezó a atender la población penitenciaria en nuestro centro). Estaban en estadio C 76(51%), los linfocitos CD4 eran de 150/mm³ (57- 283), y 35 (23%) tomaban HAART. Tenían hepatitis crónica C 88 (59%) y B 19 (13%). Presentaban antecedentes de TBC 36 (24%) e inmunodepresión no VIH 8 (5%). El tiempo de evolución fue de 15 días (7-30). El diagnóstico fue de certeza en 132 (88%). La TBC fue extratorácica en 75 (50%). Cuatro (2,7%) fallecieron, dos por la TBC. En los pacientes con TBCE fue más frecuente el sexo varón (88% vs. 73%, OR 2,6, p = 0,02), y la edad fue superior: 35 años (31-39) vs. 32 años (29-37), p = 0,02. La TBCE no se asoció a la procedencia de CP, estadio C, linfocitos CD4, toma de HAART, hepatitis crónica, ADVP activo ni inmunodepresión distinta del VIH. Los resultados del análisis de los casos de TBC con diagnóstico de certeza muestran asociación de TBCE con las mismas variables: sexo y edad.

Conclusiones: 1) Un tercio de los casos de nuestro entorno procede CP. 2) Los factores de riesgo de TBCE son el sexo y la edad, no teniendo relación con la procedencia de CP, la toma de HAART ni con otras variables clínicas o analíticas.

390

ANÁLISIS CLÍNICO DE 43 PACIENTES CON TUBERCULOSIS ABDOMINAL (TBA), HIV NO REACTIVOS

W. Vasen, R. Fiorentino, M. del Carretto, C. Brotto y A. Cabanne
Hospital de Gastroenterología C. Bonorino Udaondo. Grupo de trabajo en Infectología Caseros. Argentina.

Introducción: La TBA es una enfermedad infrecuente en nuestro medio y solo el 1 al 2,5% del total de casos de tuberculosis diagnosticados corresponden a TBA.

Objetivos: Analizar las características clínicas y la metodología diagnóstica empleada en pacientes con TBA.

Material y métodos: Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de pacientes con TBA, asistidos en el hospital entre Enero de 1988 y Enero de 2006. El diagnóstico de TBA fue basado en hallazgos típicos de tuberculosis en la anatomía patológica y/o cultivo positivo de *Mycobacterium tuberculosis*.

Resultados: El diagnóstico de TBA fue establecido en 43 pacientes de los cuales 25 eran mujeres (58,1%) y 8 varones (41,9%); la edad media fue de 40 años con un rango entre 14 a 68 años. Los motivos de consulta más frecuentes en el momento del diagnóstico de la TBA fueron: pérdida de peso 33 casos (76,7%), hipertermia 27 (62,7%), ascitis 19 casos (44,1%), diarrea crónica en 12 casos (27,9%) y masa abdominal palpable en 11 casos (25,5%). Los datos de laboratorio más significativo en el momento de su diagnóstico fueron: eritrosedimentación mayor a 20 mm /1^a hora en 31 casos (81,5%) con rangos entre 9-150 mm/1^a hora y una media de 65, anemia en el 81% de los casos con una media de HB de 10,9 mg/l%, leucocitos plasmáticos mayores a 10.000 mm³ en el 21,4% y la reacción de Mantoux fue realizada en sola-

mente 13 casos con solo 6 valores reactivos (46%). La radiografía de tórax presentó anomalías tanto activas como cicatrízales en el 51,1% de los pacientes. El órgano abdominal más frecuentemente afectado fue el colon en 21 (44%) de los casos, luego el peritoneo en 18 casos (42%) y otros órganos como intestino delgado, ganglios mesentéricos, hígado, entre otras localizaciones en los restantes casos. El diagnóstico se realizó por Laparotomía exploradora en 23 (53,5%) de los casos, por Videocolonoscopia en 9 (21%), Laparoscopia en 5 (11,7%) casos, punción y cultivo del LA y ADA en 2 (4,6%) casos y otra metodología fueron empleada en los restantes casos. Dos pacientes (4,6%) fallecieron antes de recibir tratamiento.

Conclusión: La TBa es una enfermedad grave con elevada mortalidad. Debe sospecharse en pacientes con dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso, eritrosedimentación elevada y anemia. La laparotomía y la Videocolonoscopia fueron los métodos más empleados para su diagnóstico.

391

EVALUACIÓN DEL TEST INNO-LIPA MYCOBACTERIA v2.0 EN SU APLICACIÓN SOBRE MUESTRA CLÍNICA DIRECTA

S. Molinos Abós, V. González Soler, M.A. Pallarés González, E. Padilla León y V. Ausina Ruiz

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Objetivo: El test INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2.0 ha sido evaluado con éxito en la identificación de especies micobacterianas aisladas en medios de cultivo líquido y sólido, por lo que sería de gran interés intentar su aplicación sobre muestra clínica directa.

Material y métodos: Un total de 46 muestras clínicas respiratorias correspondientes a 34 esputos, 8 broncoaspirados (BAS) y 4 lavados broncoalveolares (BAL) fueron incluidas en el estudio. Todas ellas Ziehl-Neelsen (ZN) positivas en diferentes grados. A su vez incluimos 23 muestras clínicas de origen respiratorio con tinción Z-N negativas y cultivo positivo. Las muestras (n = 69) fueron previamente descontaminadas con NALC-NaOH según la técnica de Kubica. Posteriormente, el sedimento obtenido tras el proceso de descontaminación (aproximadamente 500 microlitros) fue tratado con lauril sulfato sódico (SDS) al 10% para eliminar posibles inhibidores de la reacción de PCR. A continuación se realizó la extracción del DNA micobacteriano según un protocolo de lisis modificado. Los procesos de amplificación y detección del producto amplificado se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante (INNO-LiPA Mycobacteria Test v2.0, Innogenetics, Belgium).

Resultados: De las 46 muestras clínicas incluidas en el estudio (43 *M. tuberculosis*, 1 *M. scrofulaceum* y 2 *M. kansasii*), en 43 casos se obtuvieron resultados de identificación mediante el sistema LiPA Mycobacteria v2.0 concordantes con la identificación de las cepas de micobacterias aisladas previamente en medios de cultivo líquido y sólido. En las tres muestras restantes no se objetó la presencia de bandas de amplificación en la tira de nitrocelulosa por lo que fueron consideradas muestras con resultado de amplificación inhibido. Con respecto a las 23 muestras Z-N negativas (20 *M. tuberculosis*, 1 *M. avium*, 1 *M. chelonae* y 1 *M. kansasii*), en ningún caso obtuvimos bandas de amplificación. La sensibilidad y especificidad de la técnica en su aplicación sobre muestras clínicas Z-N positivas, fue del 93,5% y 100% respectivamente.

Conclusiones: Los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren que el test INNO-LiPA Mycobacteria v2.0 puede ser aplicado de forma eficiente para la identificación de micobacterias en muestras clínicas respiratorias Z-N positivas. En el caso de muestras Z-N negativas sería necesario optimizar el protocolo de extracción del DNA micobacteriano para aumentar así la sensibilidad del ensayo.

392

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS CASOS DE TUBERCULOSIS ÓSEA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE DURANTE 1996-2005

Y. Calero, S. Reus, C. Escóin, B. Valero, A. Botella, M. García, R. Martínez, C. López, T. Baeza y J. Portilla

Objetivo: Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ósea.

Método: Revisión retrospectiva de los pacientes diagnosticados de tuberculosis ósea entre enero de 1996 y junio de 2005 en el Hospital General Universitario de Alicante.

Resultados: Catorce pacientes todos ellos varones, con una edad mediana de 58 años (rango 28-79). Tres pacientes (21%) tenían infección por el VIH. Cuatro (28%) presentaban inmunodepresión no VIH. Dos (14%) eran inmigrantes. Solo uno de ellos presentaba tuberculosis pulmonar activa y 4 (28%) presentaban lesiones pulmonares residuales. Un 35% (5 pacientes) tenían antecedente de tuberculosis. El Mantoux fue positivo en el 85%. El tiempo medio de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 148 meses (rango 1 semana-52 años). El tiempo medio desde el ingreso hasta el inicio del tratamiento fue de 24 días. La localización más frecuente fue el fémur (42%), seguida de la vertebral (35%). El 58% de los pacientes no presentó manifestaciones sistémicas. El valor medio de VSG y PCR al diagnóstico fue de 61mm/h (rango 12-110mm/h) y 4 mg/dl (rango 0,1-6,5 mg/dl) respectivamente. En 9 pacientes (64%) el diagnóstico se realizó mediante el cultivo, en 3 pacientes por la presencia de granulomas con necrosis caseosa en la anatomía patológica, y en los dos restantes en base un cuadro clínico-radiológico altamente sugestivo y con respuesta al tratamiento. Todos los pacientes recibieron tratamiento médico y tres de ellos (21%) fueron sometidos a intervención quirúrgica. Nueve pacientes (64%) presentaron algún tipo de secuela. La presencia de abscesos fue del 42%.

Conclusiones: En la tuberculosis ósea existe un retraso diagnóstico en la mayoría de los pacientes. Dadas las escasas manifestaciones sistémicas acompañantes, el diagnóstico de requiere un alto grado de sospecha. No suele acompañarse de tuberculosis pulmonar. En estos pacientes es frecuente la presencia de algún tipo de inmunosupresión.

393

TUBERCULOSIS EN PACIENTES ANCIANOS. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

M. Salvadó Soro¹, C. García Vidal¹, P. Vázquez¹, J. Martínez Lacasa¹, N. Freixes², M. Riera², C. Nicolás², M. Rodríguez Carballeira¹ y J. Garau¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Epidemiología. Hospital Mútua de Terrassa.

Introducción: La tuberculosis (TB) en ancianos presenta características especiales: puede ser de difícil diagnóstico, con cuadros clínicos atípicos o sesgados por otras enfermedades concomitantes y de difícil tratamiento. Nuestro objetivo fue analizar las características clínicas, la toxicidad del tratamiento y la mortalidad de los ancianos con TB.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con TB controlados en nuestro centro entre enero de 1997 y diciembre de 2004. Se hizo un estudio descriptivo de las características de la TB en mayores de 65 años y se compararon con el resto de adultos de la cohorte. Se excluyeron los inmigrantes con sospecha de TB importada (con tiempo de llegada a España <5 años), así como los pacientes inmunodeprimidos. Se analizaron las siguientes características: edad, sexo, residencia, localización de la TB, presencia de cavitación en RX tórax, diagnóstico, toxicidad y mortalidad.

Resultados: Se estudiaron 228 pacientes con TB, 77 (33,8%) mayores de 65 años. De éstos, 45 (58,4%) fueron varones, 32

(41,6%) tenían TB pulmonar, de los cuales sólo 3 (4%) presentaron cavitación y 24 (35,8%) fueron bacilíferos; 32 (41,6%) presentaron TB extrapulmonar, siendo la localización más frecuente la linfática periférica (11; 14,3%), seguida de la pleural (9; 11,7%); 13 (16,9%) tuvieron TB diseminada; el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 79,6 días de media (DE 126); el 63% de pacientes a los que se realizó el PPD fueron +; 16 (28%) presentaron toxicidad, siendo la más frecuente la hepatitis por fármacos (8, 50%). El 28,6% (22) murieron. En 14 pacientes la muerte estaba directamente relacionada con la TB. La TB del anciano comparada con el resto de la cohorte menor de 65 años es con mayor frecuencia extrapulmonar (32/77 vs. 27/151; $p = 0,000$; OR 3,27), diseminada (13/77 vs. 11/151; $p = 0,00$; OR 2,59), presenta menos cavitación en la Rx de tórax (3/75 vs. 40/148; $p = 0,000$; OR 8,9), mayor toxicidad (16/57 vs. 14/138; $p = 0,004$; OR 3,46) y tiene una mortalidad más elevada (22/77 vs. 5/140; $p = 0,000$; OR 10,8). **Conclusiones:** La TB en ancianos presenta características especiales que dificultan su manejo. Hay mayor incidencia de TB diseminada, probablemente relacionada con su estatus inmunitario, y es de difícil tratamiento debido a la toxicidad. Un diagnóstico más precoz y un seguimiento más estricto puede disminuir una mortalidad todavía muy elevada.

394

PACIENTES INGRESADOS SIN AISLAMIENTO RESPIRATORIO CON DIAGNÓSTICO FINAL DE TUBERCULOSIS PULMONAR

A. Sanjurjo¹, J. Paz-Esquete², L. Anibarro^{1,3}, D. Sande⁴, A. Pena³, M.A. Pascual⁴ y R. Ojea^{1,3}

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Medicina Preventiva, ³Unidad de Tuberculosis y Enfermedades Infecciosas, ⁴Servicio Microbiología. Complejo Hospitalario de Pontevedra.

Objetivos: 1. Describir las características de los pacientes ingresados en planta de hospitalización sin medidas de aislamiento respiratorio que fueron posteriormente diagnosticados de tuberculosis pulmonar (TBP). 2. Evaluar la adecuación de la no indicación de aislamiento respiratorio mediante la aplicación de un modelo predictivo diagnóstico de TBP.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes ingresados en planta de hospitalización del Complejo Hospitalario de Pontevedra entre 2002 y 2005, sin medidas de aislamiento respiratorio y que fueron finalmente diagnosticados de TBP. Se analizaron variables clínicas, radiológicas, demográficas y sociales. Se cuantificó para cada paciente una puntuación según la escala de Wisnivesky. Esta escala valora en el momento del ingreso, parámetros clínicos, radiológicos y demográficos predictivos de diagnóstico final de TBP. Se clasificaron los pacientes en dos grupos según hubiera indicación o no aislamiento respiratorio en el momento del ingreso, comparándose las características de ambos grupos.

Resultados: Se detectaron 31 pacientes con TBP que habían ingresado en planta de hospitalización sin medidas de aislamiento respiratorio. 17 eran varones y 14 mujeres. La mediana de edad fue 68 años, (rango: 14-88). Estos enfermos suponen el 31,6% de los pacientes ingresados durante el tiempo de estudio con diagnóstico final de TBP y el 8,9% sobre todos los casos de TBP del área de referencia del hospital. 22 enfermos (71%) eran bacilíferos. 4 pacientes (13%) fueron diagnosticados después del alta hospitalaria, todos ellos no bacilíferos. La mediana de demora diagnóstica de TBP fue de 9 días (rango: 3-73 días) que ocasionaron un total de 352 días de ingreso sin aislamiento respiratorio. La demora diagnóstica en pacientes bacilíferos fue de $8,8 \pm 1,2$ días frente a $37,4 \pm 7,2$ días en no bacilíferos ($p < 0,001$). 22 pacientes (71%) cumplían criterios de ingreso que precisaban adoptar medidas preventivas de aislamiento respiratorio, según la escala de Wisnivesky. Los pacientes sin criterios de aislamiento respiratorio eran significativamente mayores ($p = 0,026$) y presentaban con menor frecuencia hiponatremia ($p = 0,029$).

Conclusiones: Existe un número elevado de pacientes que ingresan sin medidas de aislamiento respiratorio pese a cumplir criterios para adoptar esta precaución. Los niveles basales de Na y la edad pueden ser factores de confusión a la hora de indicar aislamiento respiratorio.

395

IMPACTO DE LA DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN LATENTE TUBERCULOSA EN RELACIÓN A LA EDAD DEL CASO ÍNDICE

P. Vázquez Bellés¹, C. García Vidal¹, M. Salvadó Soro¹, J. Martínez Lacasa¹, N. Freixes², M. Riera², A. Vivero¹, M. Rodríguez Carballeira¹ y J. Garau¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Epidemiología. Hospital Mútua de Terrassa, Barcelona.

Introducción: La tuberculosis en ancianos presentan características especiales como la menor tendencia a la cavitación o la dificultad diagnóstica. Estos factores pueden modificar la infectividad.

Objetivo: Analizar el comportamiento y características de los contactos de pacientes con diagnóstico de tuberculosis en relación a la edad de caso índice.

Método: Análisis descriptivo del estudio de infección latente tuberculosa (ILT) en los contactos de pacientes con tuberculosis bacilíferos o con cultivo de esputo positivo del 2000 al 2004. Se compararon aquellos contactos de pacientes mayores de 65 años con el resto de la cohorte. Se revisaron las características de la tuberculosis del caso índice (sexo, edad, domicilio, localización de la infección, método de diagnóstico, baciloscopia o cultivo positivo, cavitación, retraso diagnóstico, evolución) y de los contactos (sexo, edad, domicilio, mantoux, ILT, tratamiento).

Resultados: Se diagnosticaron 64 pacientes con TB que cumplían los criterios de inclusión. De ellos, 16 fueron mayores de 65 años, 3 de los cuales vivían en residencia. La media de días hasta el diagnóstico en los ancianos fue de 48,7 (DE 33,1) y ninguno presentó cavitación vs. 59,9 (SD 78,4; $p = 0,6$) y 19 ($p = 0,00$) en el resto. Se realizó un estudio de ILT en 474 contactos. No hubo diferencias entre el número de pacientes estudiados en los dos grupos (6,25 vs. 7,67). Los contactos diferían en la media de edad (43,9 vs. 31,2 años; $p < 0,01$) y las características de la convivencia siendo mayor los contactos que compartían domicilio en el grupo de ancianos (60% vs. 32%; $p < 0,01$). El porcentaje de Mantoux positivos fue similar (42,9% vs. 35,6%). El cumplimiento de la realización de Mantoux a los dos meses fue bajo (42,8%) y no se observaron diferencias entre los conversores (16,3% vs. 9,1%). Durante el estudio de ILT se diagnosticaron 5 tuberculosis, todos contactos de menores de 65 años. Sólo realizaron profilaxis 9 contactos de los pacientes ancianos por 78 del grupo control ($p < 0,001$) sin diferencias en la toxicidad.

Conclusiones: El estudio de ILT a partir de casos índice mayores de 65 años presenta algunas características especiales: contactos de mayor edad y con mayor proximidad, pero probablemente menos tributarios de tratamiento de la ILT.

396

PREVALENCIA DE INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL

M. García, E. de la Cruz, E. Merino, J. Torralba, A. Botella, V. Boix, B. Valero, S. Reus, Y. Calero, J. Portilla y C. de Santiago
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción: La Tuberculosis (TB) constituye un problema clínico y terapéutico en pacientes (pts) con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), tanto por la dificultad diagnóstica como por los problemas de dosificación y toxicidad de

los tuberculostáticos. Por tanto, el diagnóstico de la infección tuberculosa latente (ILT) en estos pacientes puede ser fundamental para disminuir la incidencia de TB.

Objetivo: Evaluar la prevalencia de ILT en pacientes con IRCT en dos colectivos: candidatos a trasplante renal y en hemodiálisis crónica sin opción a trasplante.

Método: Se establecen dos grupos: grupo 1 con revisión retrospectiva de la historia clínica de la consulta pre-trasplante en el período 2000-2004, y grupo 2 en el que se realiza un corte transversal en 2005 de todos los pts en hemodiálisis en nuestro centro. A todos los pts se realizó un Mantoux (con repetición en 2-3 semanas en caso de negatividad), Rx de tórax y Lowênstein en esputo y orina. Otras variables analizadas son: edad, sexo, causa de IRCT, tto inmunosupresor, tiempo en hemodiálisis, y antecedentes TBC.

Resultados: En el grupo 1 se evaluaron 318 pts, 73 presentaron Mantoux positivo (22,9%). La edad media fue de 48,73 años, con 69,6% varones y 7,8 meses media en diálisis. La principal etiología de IRCT fue poliquistosis (47,6%), HTA (13,5%), glomerulonefritis IgA (8,5%). El 6,9% presentaban lesiones residuales en Rx de tórax. Un pt presentó antecedentes de TBC clínica y 5 habían recibido quimioprolaxis previa. En el grupo 2 se analizaron 52 pt, 8 de los cuales presentaron Mantoux positivo (15,4%). La edad media fue de 75,6 años, con 7 varones, y media de 34,6 meses en hemodiálisis. Las etiologías de IRCT: Diabética 25%, HTA 25%, no filiada en 25%. El 25% presentaba secuelas de TBC. Un pt presentaba antecedentes de TBC Ningún pt recibía tto inmunosupresor.

Conclusiones: 1. Dada la elevada incidencia de infección tuberculosa latente en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal es nuestro medio, debería plantearse la quimioprolaxis tanto para pacientes que van a ser trasplantados, como en hemodiálisis crónica, dada el aumento de expectativa de vida. 2. La menor incidencia de ILT en pacientes en hemodiálisis crónica, no candidatos a trasplante, a pesar de la mayor edad media, puede estar en relación a anergia secundaria a mayor deterioro inmunológico, por lo que la ILT puede estar infradiagnosticada.

otros 20 artículos adicionales sobre TITL con diferentes pautas que no fueron incluidos en el análisis. Los pacientes que habían recibido 2RZ presentaban una mayor incidencia de efectos secundarios, RR = 12,24 (IC 95% 1,50 – 3,00) y de hepatotoxicidad RR = 4,50 (CI 95% 1,83 – 3,85). En ninguno de los estudios analizados se documentó hepatotoxicidad mayor de grado IV ni mortalidad. Los pacientes VIH negativos, con edad superior a 30 años fueron más susceptibles de sufrir toxicidad hepática por 2RZ.

Conclusiones: La hepatotoxicidad por RZ se asocia a edad superior a 30 años y ausencia de infección por el VIH. La prescripción de una pauta de TITL con 2RZ en pacientes VIH negativos debe contemplarse de forma individualizada, teniendo en cuenta tanto los factores de riesgo de desarrollar tuberculosis activa, como la posibilidad de presentar toxicidad hepática por el tratamiento.

397

METAANÁLISIS DE LA TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE CON LA ASOCIACIÓN DE RIFAMPICINA Y PIRAZINAMIDA DURANTE DOS MESES

F. Sánchez¹, J.L. López Colomé², M. Casals¹, P. García de Olalla¹ y J.A. Caylà¹

¹Agència de Salut Pública de Barcelona, ²H. del Mar. Barcelona

Objetivo: El tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) en las áreas con endemia controlada es un componente importante de los programas de control de la tuberculosis. La efectividad del TITL está estrechamente relacionada con el cumplimiento de las dosis prescritas. Por este motivo se han ensayado diferentes pautas de TITL más cortas que los 6 a 9 meses de isoniacida comúnmente recomendadas. La hepatotoxicidad asociada a la combinación de rifampicina más pirazinamida durante dos meses (2RZ) en personas VIH negativas ha hecho abandonar dicha pauta tras los prometedores resultados iniciales en personas VIH positivas. La preocupación y la incertidumbre generadas al obtenerse resultados contradictorios en dos poblaciones distintas (las personas VIH positivas y las VIH negativas), nos ha llevado a analizar los datos disponibles sobre la toxicidad de 2RZ mediante la realización de un metaanálisis.

Métodos: Búsqueda bibliográfica sistemática mediante Medline y Embase de todos los estudios publicados sobre TITL con 2RZ. Se incluyeron en el metaanálisis todos los estudios aleatorizados y prospectivos que compararon 2RZ con otras pautas de TITL y que recogieron variables relacionadas con la seguridad y la tolerabilidad.

Resultados: Se identificaron 5 estudios prospectivos que compararon 2RZ con otras pautas de TITL y se revisaron