

# Transmisión materno-fetal del bacilo de Koch en una paciente inmunocompetente admitida en una unidad de terapia intensiva con diagnóstico de shock séptico.

## Primer caso demostrado en Uruguay

Pablo Cardinal-Fernández \*, Antonio Galiana †, Paula Lassere ‡, Eduardo Larrañaga §, Gustavo Porteiro ¶, Omar Montes De Oca ††



### Resumen

La tuberculosis es una patología cuya incidencia mundial se ha incrementado sensiblemente en los últimos años.

El cuadro clínico de sepsis severa y shock séptico puede ser desencadenado por cualquier microorganismo. Sin embargo, algunos de ellos, como el complejo *Micobacterium tuberculosisum*, solo excepcionalmente lo provocan, por lo cual su diagnóstico constituye un verdadero desafío para el equipo sanitario.

Se presenta un caso clínico de una mujer de 23 años de edad, inmunocompetente, que cursando una gestación de 28 semanas ingresó a la unidad de terapia intensiva por un cuadro

de insuficiencia respiratoria. Se realizó diagnóstico de shock séptico respiratorio bacteriémico debido a complejo *Micobacterium tuberculosisum* y se confirmó la transmisión materno-fetal del microorganismo. La enferma falleció a las 48 horas de la admisión con hipoxemia extrema y shock refractario.

**Palabras clave:** TUBERCULOSIS-transmisión  
TRANSMISIÓN VERTICAL DE ENFERMEDAD  
INFECIOSA.

**Keywords:** TUBERCULOSIS – transmission  
INFECTIOUS DISEASE TRANSMISSION, VERTICAL

\* Médico intensivista de Casa de Galicia. Uruguay.

† Médico bacteriólogo de Casa de Galicia. Uruguay.

‡ Médica neumóloga. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Uruguay.

§ Médico intensivista e infectólogo de Casa de Galicia. Uruguay.

¶ Médico intensivista. Coordinador UTI de Casa de Galicia. Uruguay.

†† Médico intensivista y cardiólogo. Jefe UTI de Casa de Galicia. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Pablo Cardinal. Dirección: 18 de Julio 1866 apto 901, CP 11200 Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: pablocardinal@hotmail.com

Recibido: 30/5/11

Aceptado: 7/11/11

## Introducción

La tuberculosis continúa siendo una de las enfermedades infecciosas con mayor morbilidad y mortalidad en el mundo. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) comunicó que en el año 2010 existieron 8,8 millones de casos de los cuales aproximadamente 1,1 millones de pacientes VIH (virus inmunodeficiencia humana) negativos y 35 de VIH positivos murieron<sup>(1)</sup>.

En Uruguay esta patología también es un serio problema sanitario. Las últimas cifras publicadas corresponden al año 2009 cuando se registraron 712 casos de tuberculosis (21 casos por 100.000 habitantes) discriminados en 667 nuevos y 45 tratados previamente<sup>(2,3)</sup>.

Las personas infectadas por complejo *Micobacterium tuberculosis* con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad pueden ser agrupadas en: a) individuos recientemente infectados (contactos íntimos de pacientes tuberculosos contagiosos, conversores de la prueba tuberculina en los dos años previos, niños de hasta 5 años de edad y residentes o empleados de lugares que congregan a pacientes de alto riesgo como cárceles o asentamientos) y b) pacientes con condiciones clínicas que aumentan el riesgo de progresión (infectados por VIH, medicados con corticoides o inmunosupresores, pacientes con tuberculosis previa o lesiones fibróticas no tratados, desnutridos, adictos a drogas intravenosas, tratamiento con anti TNF e insuficiencia o trasplante renal)<sup>(4,5)</sup>.

Los factores de riesgo para muerte en la tuberculosis son: localización (meníngea, miliar y pericárdica), estado bacteriológico (pulmonar con baciloscopia positiva), demora diagnóstica, edades extremas de la vida y enfermedades asociadas.

En el presente artículo se analiza el caso de una mujer joven, inmunocompetente, que cursando una gestación de 28 semanas ingresa en una unidad de terapia intensiva (UTI) con shock séptico respiratorio en el cual, por primera vez en Uruguay, se confirmó al complejo *Micobacterium tuberculosis* como agente responsable y se demostró transmisión materno-fetal.

## Historia clínica

Día 0: mujer de 23 años que cursando 28 semanas de gestación es hospitalizada por un cuadro clínico de 30 días de evolución con repercusión general, que agrega fiebre, tos no productiva y disnea. Examen físico: paciente adelgazada con facies tóxicas, penuria circulatoria periférica, presión arterial 60/40 mmHg. Pleuropulmonar: polipnea de 40 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno ventilando al aire de 70%, estertores crepitantes en ambos pulmones.

Tacto vaginal: genitorragia; cuello uterino permeable (2 centímetros aproximadamente).

Paraclínica: leucocitosis 18.500 mil/mm<sup>3</sup>; hemoglobina de 11,3 g/dl; plaquetas de 186.000 mil/mm<sup>3</sup>; azoemia de 0,24 g/l y creatinemia de 0,73 g/l. VRDL, serología para VIH y para el virus de hepatitis: no reactivos.

Radiografía de tórax: patrón de consolidación parenquimatosa bilateral (figura 1).

Ecografía ginecológica: feto único, vivo, tamaño adecuado para la edad gestacional.

El tratamiento fue acorde a las recomendaciones de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis de 2008<sup>(6)</sup> y a las Guías para el Manejo de la Neumonía Aguda Comunitaria en el Adulto de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y de la Sociedad Americana del Tórax de 2007<sup>(7)</sup>. Se realizó una ronda bacteriológica (hemocultivo, aspirado traqueal y urocultivo) y se solicitó antígeno neumocócico, todo lo cual fue negativo. En la primera hora del ingreso se administró la primera dosis de ampicilina/sulbactam y claritromicina endovenosa.

Día 1: franca peoría de la situación clínica, febril, mantenida con temperatura rectal de 38,5 °C-39,5 °C, agrava el shock requiriendo incremento en las dosis de noradrenalina y se asocia adrenalina; presión arterial sistólica promedio de 85 mmHg.

Insuficiencia respiratoria severa con relación presión parcial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) menor de 100. Se realiza diagnóstico clínico de síndrome de distrés respiratorio agudo; las maniobras de reclutamiento alveolar y el decúbito prono no lograron mejorar el intercambio gaseoso.

Ecografía ginecológica: feto vivo.

Se realiza una segunda ronda bacteriológica (hemocultivo, lavado bronquiolo alveolar y urocultivo) y se sustituyen antibióticos por meropenem, vancomicina y fluconazol.

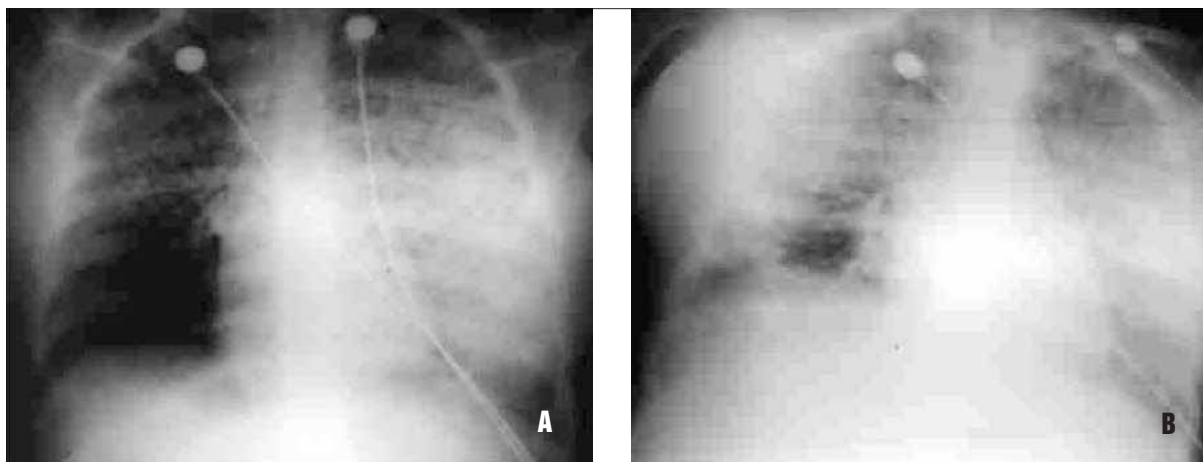
Día 2: mantiene gran inestabilidad hemodinámica, presión arterial media (PAM) 55-60 mmHg a pesar del incremento en las dosis de los vasopresores y del aporte de volumen. Relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 70. Anuria desde la madrugada a pesar del incremento en dosis de diuréticos.

Procalcitonina sérica: 1,8 ng/ml.

Radiografía de tórax: progresión radiológica (figura 1B).

Ecografía ginecológica: óbito fetal.

En virtud de los hallazgos gineco-obstétricos y dada la situación crítica, se reinterroga a la familia y surge la sospecha de maniobras abortivas por lo cual se decide realizar cesárea de emergencia. Durante el acto quirúrgico se confirma óbito fetal y útero sin evidencias de infección; presenta paro cardiorrespiratorio (PCR) que se reanima retomando hemodinamia a los 15 minutos.



**Figura 1.** Radiología de tórax. A: día 1; B: día 2

Se traslada a la UTI y a los 45 minutos nuevo episodio de PCR refractario a las medidas de reanimación. Se constata fallecimiento. No se realizó autopsia.

Luego del fallecimiento se recibe el informe del examen directo con técnica de Ziel-Nissen del lavado bronquiolo-alveolar realizado el día 1, que muestra abundantes bacilos ácido alcohol resistentes.

El cultivo de secreciones bronquiales obtenido el día del fallecimiento y el de la sangre de cordón umbilical extraída durante la cesárea desarrolló *Micobacterium tuberculosis*; lamentablemente no se realizó estudio de susceptibilidad antibiótica.

### Comentario

El principal aporte del presente artículo es comunicar el primer caso confirmado en Uruguay de una paciente que ingresó a la UTI por un shock séptico respiratorio y en el cual se demostró la transmisión materno-fetal del complejo *Micobacterium tuberculosis*.

La sepsis severa y el shock séptico son devastadores síndromes capaces de alterar todos los órganos y sistemas fisiológicos del individuo que los padece. En el 2009, el registro internacional de pacientes con sepsis severa, que incluyó a más de 11.000 individuos procedentes de 37 países, demostró que 57% son por gérmenes Gram negativos, 11% por Gram positivos y 11% por hongos (algunas son mixtas)<sup>(8)</sup>. El complejo *Micobacterium tuberculosis* como agente etiológico del mencionado síndrome es excepcional y a pesar de haber sido descrito por primera vez en 1954 por Bunin<sup>(9)</sup>, continúa siendo un verdadero desafío para el médico clínico.

Epidemiológicamente la enfermedad tuberculosa que requiere internación en una UTI fue estudiada por Erbes y colaboradores<sup>(10)</sup> en 58 pacientes admitidos a la UTI del Chest Hospital de Berlín, Alemania. Encontraron que el síntoma más común al momento del ingreso

fue la fiebre, la sudoración nocturna y el adelgazamiento con un promedio de cuatro semanas de evolución entre el inicio de los síntomas y la admisión hospitalaria. La causa más común de ingreso a la UTI fue falla respiratoria aguda (81,1%) y ninguno presentó shock séptico. La mortalidad intra UTI fue de 22,4% y las variables asociadas independientemente al desenlace fatal fueron la presencia de falla renal, necesidad de ventilación mecánica, pancreatitis crónica, sepsis, síndrome de distress respiratorio agudo y neumonía nosocomial.

En el caso analizado el diagnóstico etiológico fue realizado mediante la identificación de bacilos ácido alcohol resistentes en muestras obtenidas del lavado bronquiolo alveolar (LBA) de forma retrospectiva y con la paciente ya fallecida. Al momento actual el LBA está ampliamente disponible en prácticamente todas las UTI; es un procedimiento considerado muy seguro con una mortalidad inferior a 0,05%<sup>(12,13)</sup>, de bajo costo y relativamente alto rendimiento. La hipoxemia es un efecto secundario demostrado en varias series<sup>(14,15)</sup>, capaz de magnificarse al incrementar el volumen de líquido utilizado o en individuos cuya situación basal es crítica como en el caso analizado (altos niveles de presión positiva al final de la espiración y altos requerimientos de la fracción inspirada de oxígeno)<sup>(16)</sup>.

Las recomendaciones de la ATS-2007<sup>(7)</sup> sugieren la búsqueda del patógeno responsable en los casos que: a) el resultado pudiera cambiar la terapéutica antibiótica, b) se sospechen organismos específicos en base a la situación clínica o epidemiológica y c) cuando el rendimiento del estudio propuesto sea aceptable. Particularmente en el paciente intubado las opciones propuestas por las guías son realizar un aspirado traqueal o un LBA (con o sin broncoscopia). En la paciente que analizamos se realizó al momento del ingreso un aspirado traqueal que no identificó patógenos, posteriormente y tras reali-

zarse un pormenorizado balance entre riesgo y beneficio dada la gravedad *in extremis*, la mala evolución y la disponibilidad de técnicos de amplia experiencia, se decidió realizar LBA, el cual permitió realizar el diagnóstico. Desde un punto de vista pragmático, consideramos que dada la evolución hiperaguda que presentó, haber dispuesto de la información microbiológica antes hubiese permitido adecuar la antibioterapia, pero es muy poco probable que cambiara el genio evolutivo de la enfermedad o el desenlace final reafirmando el concepto que la sepsis severa y el shock séptico son complejas etiologías originadas de una desfavorable interacción entre germen, tratamiento y huésped<sup>(17)</sup>.

La tuberculosis, por definición, es una infección crónica producida principalmente por el complejo *Mycobacterium tuberculosisum*. La tuberculosis pulmonar de tipo adulto (como este caso) es la forma de mayor prevalencia, la más contagiosa y la principal causa de transmisión y muerte por esta enfermedad. El caso clínico analizado es además excepcional pues desarrolló un síndrome de distrés respiratorio agudo, entidad distinta de la habitual tuberculosis pulmonar o miliar y centrada en la tríada de hipoxemia severa, ausencia de falla cardíaca y edema pulmonar radiológico en los cuatro cuadrantes<sup>(18)</sup>.

La transmisión maternofetal (tuberculosis congénita) es una condición extremadamente infrecuente no documentada hasta el momento en nuestro medio y que ocurre cuando el microorganismo afecta la placenta y/o el tracto genital materno. Se proponen tres mecanismos: vía hematogena (vena umbilical) como en este caso, aspiración o ingestión de líquido amniótico infectado<sup>(19)</sup>.

Desde el punto de vista epidemiológico el Ministerio de Salud Pública, en diciembre del 2010, emitió un comunicado exhortando a la comunidad médica a considerar la posibilidad del diagnóstico de tuberculosis frente a toda persona con tos y expectoración por más de dos semanas, realizando la notificación correspondiente de caso sospechoso y coordinando el estudio de los mismos a fin de descartar o confirmar el diagnóstico<sup>(20)</sup>.

Respecto a la sensibilidad antibiótica en el año 2009, la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLAEP) analizó 286 cepas de las cuales 271 (95%) fueron totalmente sensibles y 15 (5%) fueron resistentes (isoniazida 6, rifampicina 2 y estreptomycinina 7). Ninguna cepa fue resistente a más de un fármaco<sup>(21)</sup>.

La interacción entre tuberculosis y el VIH es ampliamente reconocida, constituyendo un factor de riesgo para la presentación atípica o hipergrave<sup>(22)</sup>, sin embargo la paciente analizada fue reiteradamente negativa y no presentó ningún otro factor debilitante.

Actualmente está demostrado que algunos indivi-

duos son más susceptibles o resistentes a determinadas patologías producto de la presencia en su genoma de variantes normales pero infrecuentes denominadas polimorfismos genéticos<sup>(23)</sup>. Específicamente en la tuberculosis, Fernando y colaboradores<sup>(24)</sup> encontraron que la sustitución de adenina por citosina en la posición 1513 del gen del receptor macrofágico humano P2X, responsable de la inducción de la muerte intracelular de la micobacteria, está asociado al desarrollo de enfermedad extrapulmonar (OR 3,8; IC95% 1,6 - 9,0). Sharma y colaboradores<sup>(25)</sup> encontraron resultados similares en individuos procedentes del norte de la India. En contraposición, Khorn y colaboradores<sup>(26)</sup> encontraron que el genotipo heterocigoto para el SNP rs 8177374 en el gen TIRAP disminuye el riesgo de tuberculosis (OR 0,23; IC95% 0,07- 0,72) en poblaciones africanas. En el caso analizado, la paciente carecía de factores de riesgo clínicamente demostrados, por lo cual es posible que presentase algún tipo de predisposición genética que no se logró buscar dado que el diagnóstico se realizó retrospectivamente.

En la práctica clínica múltiples biomarcadores han demostrado su utilidad<sup>(27)</sup>; la procalcitonina específicamente es de gran utilidad en los casos de sospecha de infecciones bacterianas. Esta prohormona, precursora de la calcitonina, en condiciones fisiológicas es secretada por las células C de la glándula tiroides y sus niveles séricos son inferiores a 0,05 ng/ml. Se considera que valores superiores a 2 ng/ml están asociados a la sepsis severa/shock séptico aunque los puntos de corte aún no están aceptados unánimemente. En la tuberculosis pulmonar se eleva moderadamente<sup>(28-30)</sup> constituyendo un potencialmente rápido método para distinguir la neumonía aguda comunitaria (NAC) inespecífica de la específica. Young Ae Kang y colaboradores<sup>(29)</sup> encontraron niveles significativamente mayores en la NAC que en la tuberculosis (14,58 mg/dL versus 5,27 mg/dL, p <0,001 respectivamente). En la paciente analizada los niveles fueron relativamente bajos coincidiendo con el diagnóstico etiológico realizado posteriormente.

Se presentó el primer caso en nuestro medio de una paciente joven, inmunocompetente, embarazada, que ingresó a una UTI por un shock séptico respiratorio a complejo *Mycobacterium tuberculosisum* en el cual se confirmó la transmisión materno-fetal. Se debe tener un alto índice de sospecha de infección tuberculosa en infecciones pulmonares, incluso en casos de sepsis a punto de partida respiratorio por la actual situación del Uruguay.

### Agradecimiento

A la licenciada en enfermería Silvia Fernández por su permanente apoyo desde el Comité de Infecciones; a

Susana Rondán por colaborar continuamente con nuestro diario trabajo y a todos los enfermeros, técnicos, licenciados y funcionarios de la CHLAEP por su permanente colaboración.

### Summary

Tuberculosis is a pathology that has evidenced a significant global increase in the last years.

Severe sepsis and septic shock may be caused by any micro-organism. However, some of them, such as the *Micobacterium tuberculosis* complex, only result in these clinical symptoms exceptionally, and thus diagnosis constitutes a challenge for the health team.

The study presents the case of a 23 year old immunocompetent female patient who was admitted into the Intensive Care Unit at 28 week of gestation due to a respiratory failure. The patient was diagnosed with bacteremia and septic shock caused by *Micobacterium tuberculosis* and mother-to-child transmission was confirmed. The patient died 48 hours after admission with hypoxemia and refractory shock.

### Resumo

A tuberculose é uma patologia cuja incidência mundial vem aumentando nos últimos anos.

El cuadro clínico de sepsis severa e choque séptico pode ser desencadeado por qualquer microorganismo. No entanto alguns deles, como o Complexo *Micobacterium tuberculosis*, excepcionalmente o provocam e por isso fazer seu diagnóstico é um verdadeiro desafio para a equipe de saúde.

Apresenta-se o caso clínico de uma mujer de 23 anos de idade, imunocompetente na 28ª semana de gravidez ingressou à Unidade de Terapia Intensiva por um quadro de insuficiência respiratória. Realizou-se diagnóstico de choque séptico respiratório bacteriêmico devido ao Complexo *Micobacterium tuberculosis* e a transmissão materno-fetal do microorganismo foi confirmada. A paciente faleceu 48 horas depois do ingresso com hipoxemia extrema e choque refratário.

### Bibliografía

1. **World Health Organization.** WHO report 2011: global tuberculosis control. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2011/gtbr11\\_full.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf) [Consulta: 30 de octubre de 2011].
2. **Coitinho C, San Martín R, Mier C, Rodríguez R, Zunino Torres S, Rivas C.** Utilidad de la dosificación de adenosin deaminasa en el diagnóstico de la tuberculosis pleural. Primera experiencia nacional. *Rev Méd Urug* 2007; 23(1): 19-24.
3. **Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes.** Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/index.php> [Consulta: 31 de enero de 2011].
4. **Purtscher H, Mansilla M, Dutra A, Braselli A.** Tuberculosis e infección VIH en Uruguay. *Rev Méd Urug* 1995; 2(1): 37-45.
5. **American Thoracic Society.** Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2): S221-47.
6. **Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al.** Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 296-327.
7. **Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al.** Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2): S27-72.
8. **Martin G, Brunkhorst F, Janes J, Reinhart K, Sundin D, Garnett K, et al.** The international PROGRESS registry of patients with severe sepsis: drotrecogin alfa (activated) use and patient outcomes. *Critical Care* 2009; 13(3): R103.
9. **Bunin KV.** First description of acute tuberculous sepsis; historical survey. *Probl Tuberk* 1954; 3: 73-4.
10. **Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, Mauch H, Schmidt-Ioanas M, Lode H.** Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur Respir J* 2006; 27(6): 1223-8.
11. **Raof S, Mehrishi S, Prakash UB.** Role of bronchoscopy in modern medical intensive care unit. *Clin Chest Med* 2001; 22(2): 241-61.
12. **Pereira W Jr, Kovnat DM, Snider GL.** A prospective cooperative study of complications following flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1978; 73(6): 813-6.
13. **Prakash UB, Offord KP, Stubbs SE.** Bronchoscopy in North America: The ACCP survey. *Chest* 1991; 100(6): 1668-75.
14. **Albertini R, Harrel JH, Moser KM.** Hypoxemia during fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1974; 65(1): 117-22.
15. **Matsushima Y, Jones RL, King EG, Moysa G, Alton JD.** Alterations in pulmonary mechanics and gas exchange during routine fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1984; 86(2): 184-8.
16. **Pirozynski M, Sliwinski P, Radwan L, Zielinski J.** Bronchoalveolar lavage: comparison of three commonly used procedures. *Respiration* 1991; 58(2): 72-6.
17. **Cardinal-Fernández P, Rieppi G, Bengochea M.** Medicina genómica aplicada a la neumonía aguda comunitaria. *Rev Méd Urug* 2011; 27(1): 42-9.
18. **Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al.** The American/European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 49(3 Pt 1): 818-24.
19. **Hassan G, Qureshi W, Kadri SM.** Congenital Tuberculosis. *JK Science* 2006; 8(4): 193-4.

20. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública.** Diagnóstico precoz y oportuno de Tuberculosis. Disponible en: [http://www.msp.gub.uy/ucepidemiologia\\_4802\\_1.html](http://www.msp.gub.uy/ucepidemiologia_4802_1.html). [Consulta: 5 de abril de 2011].
21. **Rivas C.** - Comunicación personal - Jefe del Laboratorio de Bacteriología – CHLA – 1/4/2011
22. **Cabrera S, Medina JC, Salaberryborda AM, Librán MJ, González HM, Savio E.** Dificultad en el diagnóstico de tuberculosis en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Méd Urug* 2007; 23(3): 164-72.
23. **Cardinal-Fernández P, Nin N, Lorente JA.** Genómica de la lesión pulmonar aguda y el síndrome de distres. *Med Intensiva* 2011; 35(6): 361-72.
24. **Fernando SL, Saunders BM, Sluyter R, Skarratt KK, Goldberg H, Marks GB, et al.** A polymorphism in the P2X7 gene increases susceptibility to extrapulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(4): 360-6.
25. **Sharma S, Kumar V, Khosla R, Kajal N, Sarin B, Sehajpal P.** Association of P2X7 receptor +1513 (A→C) polymorphism with tuberculosis in a Punjabi population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(9): 1159-63.
26. **Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, Dunne A, Murphy C, Ling EY, et al.** Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis. *Nat Genet* 2007; 39(4): 523-8.
27. **Cardinal-Fernández PA, Olano E, Acosta C, Bertullo H, Albornoz H, Bagnulo H.** Prognostic value of lactate clearance in the first 6 hours of intensive medicine course. *Med Intensiva* 2009; 33(4): 166-70.
28. **Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, et al.** Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003; 21(6): 939-43.
29. **Lawn SD, Obeng J, Acheampong JW, Griffin GE.** Serum procalcitonin concentrations in patients with pulmonary tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92(5): 540-1.
30. **Schleicher GK, Herbert V, Brink A, Martin S, Maraj R, Galpin JS, et al.** Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. *Eur Respir J* 2005; 25(4): 688-92.
31. **Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Lee JH, Lee CT.** Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean J Intern Med* 2009; 24(4): 337-42.