

Tuberculosis

Tuberculosis

Carlos Jaramillo Tobón¹

¹ Universidad El Bosque. Facultad de Medicina. Instituto de Virología y Enfermedades Infecciosas. Bogotá, Colombia. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

La infección humana por micobacterias empezó en el paleolítico, después que el hombre domesticó animales, que se habían infectado de aguas y la tierra con especies de vida libre que aún existen. Esto se ha sabido por estudios en antiguas momias de varios sitios, en las cuales se ha encontrado evidencia de tuberculosis ósea por radiología y biología molecular. Luego, de la mano de guerras y pobreza se extendió por todo el planeta y empezó a ser conocida con diferentes nombres en la literatura de civilizaciones antiguas como la china, india, egipcia y varias europeas. Ya en el siglo XVIII se consideraba de artistas, reyes y otros dilettantes, lo cual contribuyó a su diseminación hasta el siglo XIX. Los tratamientos hasta la primera mitad del siglo XX, eran más bien ayurvédicos y no controlaban todas las formas de tuberculosis ni su infectividad. Pero en plena segunda guerra mundial, se descubrió la estreptomycina, el primer medicamento efectivo para tuberculosis, producido por el hongo *Streptomyces*. En 1952 se puso en uso clínico a la isoniácida (hidracina del ácido isonicotínico) y con estos medicamentos los pacientes empezaron a curarse. Luego hubo gran desarrollo de antituberculosos y vinieron el ácido para-acetil salicílico, la tiacetazona, el etambutol, la pirazinamida, pero los tratamientos eran largos y requerían cirugías. En 1960 se aisló la rifampicina de otro hongo, el *Amycolatopsis rifamycinica* (previamente conocido como *Amycolatopsis mediterranei* y *Streptomyces mediterranei*). Con este medicamento asociado a los ya existentes, se logró acortar el tratamiento en forma importante, a 6 meses. Actualmente existen varios medicamentos antituberculosos que se agrupan en "líneas" de acuerdo a su potencia antimicrobiana y toxicidad. Paralelamente después de los trabajos de Koch, Pasteur y sus alumnos se avanzó hasta el detalle en el conocimiento de la estructura, biología e historia natural de las micobacterias. Este conocimiento se ha aplicado al desarrollo de varios métodos de diagnóstico y vacunas, con las cuales en la segunda mitad del siglo XX se creía que la enfermedad estaba bajo control. La llegada del SIDA demostró que no era así y una nueva epidemia paralela, la de coinfección VIH + SIDA azota actualmente a todo el mundo rico y pobre. También aparecieron infecciones nuevas por tratamientos cosméticos inadecuados. Esto ha hecho que se definan nuevas estrategias de control, tratamiento y diagnóstico, que se revisan en este artículo.

Palabras clave: Tuberculosis. Diagnóstico. Epidemiología. Tratamiento de la tuberculosis.

ABSTRACT

Human infection by Mycobacteria began in the Paleolithic period, after mankind domesticated animals that had been infected by water and dirt with species that still exist. This has been known through the study of ancient mummies from several sites where the evidence of bone tuberculosis has been found through radiology and molecular biology. Then helped by war and poverty, it spread across the globe and started to be known under different names in the literature of ancient civilizations such as China, India, Egypt and several European countries. In the eighteenth century it was considered as of artists, kings and other dilettantes, which contributed to its spread until the nineteenth century. Treatments until the first half of the twentieth century were rather ayurvedic and did not control every form of Tuberculosis and their infectivity. However, during World War II, streptomycin, the first effective drug for Tuberculosis produced by the fungus *Streptomyces*, was discovered. In 1952, it was clinically used for isoniazid (isonicotinic acid hydrazine) and patients subjected to these drugs began to heal. After that, there was great development of anti-tuberculosis drugs and Acetylsalicylic Acid (AAS), thiacetazone, ethambutol and pyrazinamide came up, but treatments were long and required surgery. In 1960, Rifampicin was isolated from another fungus, the *Amycolatopsis rifamycinica* (previous known as *Amycolatopsis mediterranei*, and *Streptomyces mediterranei*). With this drug associated with others that already existed, the treatment was importantly shortened to 6 months. Currently, there exists a variety of anti-tuberculosis drugs that are grouped into "lines" according to their antimicrobial potency and toxicity. At the same time, after the work of Koch, Pasteur and their students, progress improved to obtaining detailed knowledge of structure, biology and natural history of mycobacteria. This knowledge has been applied to the development of several diagnostic and vaccine methods, with which, in the second half of the twentieth century, it was thought that the disease was under control. The advent of AIDS showed the opposite and a new parallel epidemic co-infection HIV + AIDS is currently plaguing everyone, rich and poor. In addition, new infections due to inadequate cosmetic treatments appeared. This has prompted the definition of new control treatment and diagnosis strategies, which are reviewed in this article.

keywords: Tuberculosis. Diagnosis. Epidemiology. Clinic. Tuberculosis treatment.

Correspondencia a:

Dr. Carlos Jaramillo Tobón

Correo electrónico: carajato@yahoo.com

Recibido: 29 de junio de 2012

Aceptado: 20 de septiembre de 2012

Introducción

Es una enfermedad infecciosa, a veces fatal, que puede volverse crónica y tener diferentes manifestaciones clínicas. Es causada por infección con micobacterias, puede ser silenciosa (tuberculosis oculta o latente) y afectar a otros órganos además de los pulmones. Se caracteriza por la formación de granulomas en los tejidos (figura 1).

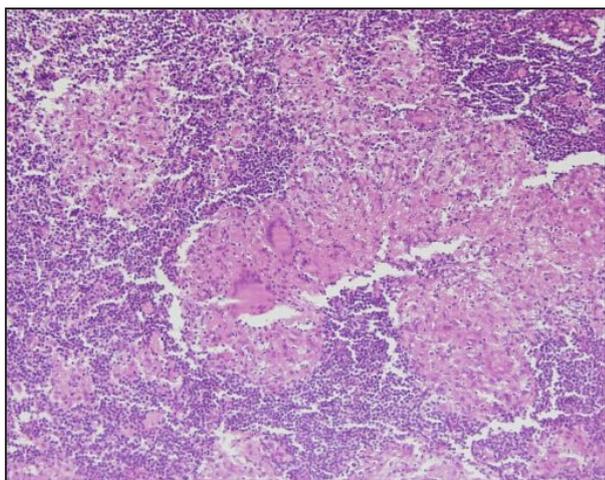


Figura 1. Histopatología de granuloma tuberculosa.
Fuente: patoral.umayor.cl

El agente causal mas importante es un bacilo ácido alcohol resistente, el mycobacterium tuberculosis (bacilo de Koch) aerobio, no esporulado (figura 2).

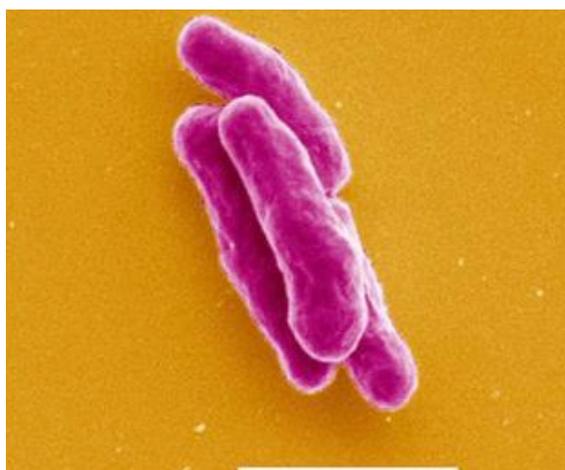


Figura 2. Mycobacterium. tuberculosis, vista al microscopio electrónico.
Fuente: codecps.blogspot.com

Su tiempo de generación es de 15 a 20 horas, por lo cual el cultivo tarda por medios convencionales 3 a 6 semanas y con los nuevos sistemas automatizados de 1 a 2 semanas (figura 3). Es muy resistente a los medios físicos y químicos.

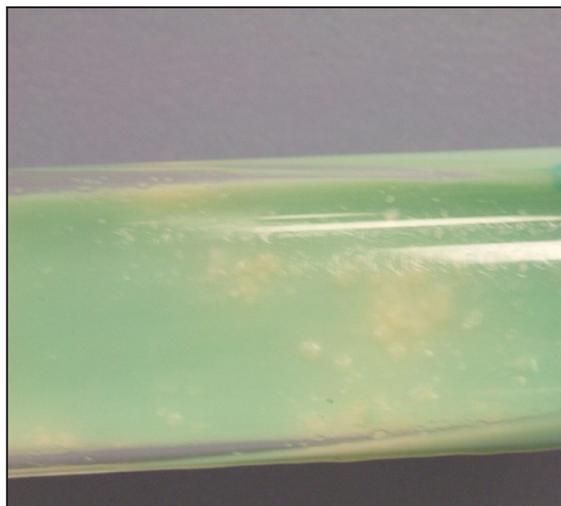


Figura 3. Colonias en medio O-K.
Fuente: fundacionio.org

Los bacilos de la tuberculosis son largos, de 3 a 5 μm de longitud, o curvos en forma de masa, inmóviles, no esporulados, con abundantes gránulos citoplasmáticos. Son gram negativos, que tienen resistencia mayor a la tinción por los colorantes comunes. Una vez teñidos son resistentes a la decoloración con ácidos. Pueden ser aerobios o microaerófilicos. Se mueren por pasteurización (80°C).

Tienen un esqueleto (pared) de peptidoglicano, con moléculas de arabinogalactano-micolato y una envoltura de lípidos y polipéptidos. También glucolípidos superficiales y glucolípidos fenólicos muy antigénicos (25% del peso de la pared) e hidrofóbicos (figura 4). Se transmiten por bioaerosoles.¹

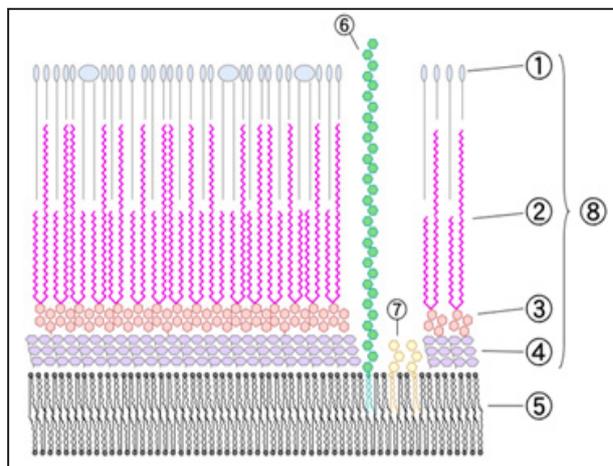


Figura 4. Estructura del mycobacterium, tuberculosis. 1. Lípidos externos, 2. Ácido micólico, 3. Polisacaridos (arabinogalactan), 4. Peptidoglican, 5. Membrana citoplasmática, 6. Li-poarabinomannan (LAM), 7. Fosfatidilinositol manosido, 8. Es-queleto celular.

Antígenos de las micobacterias

Solubles

Polisacáridos: son comunes a todas las micobacterias y constituidos por arabinomananos, arabinogalactanos, glucanos.

Proteínas: son de las mejor estudiadas. Incluyen al PPD o tuberculina y al antígeno de 5Kda o el de 65 Kda.

Lípidos: como los monósidos de fosfatidil inositol (PIM) constituyen una familia de lípidos polares que se encuentran presentes en la membrana plasmática: glicolípidos fenólicos, bastante específicos para *M. leprae* (PGL-1), para *M. kansasii* (PGL-kl) y para *M. tuberculosis* (PGL-Tbl).

Antígeno 60 (Ag 60): es un complejo proteico-lipopolisacárido procedente del citoplasma y de la membrana celular de *M. bovis* BCG y es común a *M. tuberculosis*, *M. bovis* y otras micobacterias.

Solubles caracterizados por inmunodifusión

Grupo I: antígenos comunes compartidos por todas las micobacterias, nocardia y corynebacterium.

Grupo II: antígenos propios de las micobacterias de crecimiento lento.

Grupo III: antígenos de micobacterias de crecimiento rápido y nocardias.

Grupo IV: antígenos propios de cada especie del género mycobacterium.

Insolubles

Están ligados a la pared y se han usado con fines taxonómicos mediante aglutinación para especies no rugosas como *M. avium*. Se han descrito serotipos, pero no son útiles para *M. tuberculosis* porque producen autoaglutinación.

Infección por micobacterias y respuesta inmune

La infección se adquiere por inhalación de bioaerosoles y penetración a macrófagos alveolares no activados. Luego, *M. tuberculosis* inhibe la acidificación del fagosoma, hay replicación libre y lisis de las células fagocíticas infectadas. Después aparecen las células gigantes multinucleadas o células

de Langherans, para una barrera que limita la infección y el granuloma, lesión tuberculosa característica (figura 5).

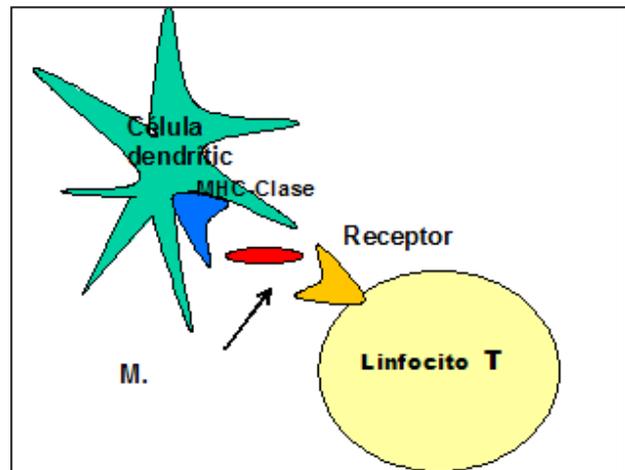


Figura 5. Respuesta inmune a la infección por Mycobacterium, tuberculosis. Las células dendríticas activan a los linfocitos T cuando capturan los Ags de *M. tuberculosis* y los presentan asociados a moléculas HLA II y HLA I.

A continuación se dan eventos que tienen que ver con señalización intercelular a través del interferón gamma, que ahora se aprovechan para diagnóstico de infecciones crónicas; especialmente en niños y en casos de la llamada tuberculosis oculta o latente, que generalmente es paucibacilar (con menos de 5.000 bacilos/ml de moco o esputo).

En este tipo de tuberculosis no hay bacilos detectables en el esputo por pruebas directas, como la tinción de Ziehl -Neelsen o fluorescencia con auramina o rodamina (colorantes fotoactivos) porque se requiere de 5-7.000 bacilos/ml de moco o esputo. Actualmente a veces se pueden detectar el DNA del *M. tuberculosis*, por amplificación genética (PCR).

La respuesta inmune entonces se activa por los linfocitos T que liberan INF gamma para activar los macrófagos y sus funciones microbicidas (figura 6).

Infección iatrogénica por micobacterias atípicas

Además de las descritas, hay formas de infección que se adquieren a través de la piel, por contacto con micobacterias del ambiente, contacto con animales o por procedimientos estéticos, especialmente inoculación de L-carnitina, ácido ascórbico, vitamina C y procaína (figura 7).

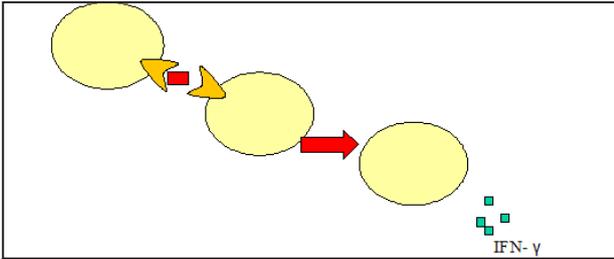


Figura 6. Respuesta activada por linfocitos T. La célula presentadora de antígeno procesa el antígeno y lo presenta al receptor de células T para su activación y producción de Interferón gamma (γ).



Figura 7. Tuberculosis iatrogénica por micobacterias saprofitas.

Fuente: Folia Dermatol. Peru 2005; 16 (3): 127-135.

Por la aparición de este tipo de casos, se han definido para las nuevas micobacterias varios criterios de patogenicidad:

- 1.- Evidencia de manifestaciones clínicas que puedan deberse a esa micobacteria.
- 2.- Ausencia de *M. tuberculosis*, *africanum* y *bovis* en todas las muestras tomadas del paciente para comprobar la etiología del proceso.
- 3.- Aislamiento repetido en el paciente de varias muestras tomadas en distintos momentos, de la misma especie de micobacteria.
- 4.- Aislamiento abundante de la micobacteria.

Clasificación de las micobacterias

La mayoría crece bien en medios simples que contengan: una fuente de carbono, de nitrógeno e iones de metales esenciales (Fe, Mg).

Para el aislamiento primario de muestras clínicas, se requiere un medio más complejo que contiene una base de papa como fuente de carbohidratos,

huevo (proteínas y lípidos) y verde de malaquita, inhibidor del crecimiento de otras bacterias. También crecen en medios líquidos como el sula, dubos, stonebrink, que contienen suero y se usan más para enriquecimiento que para cultivo primario.

El tiempo de generación en condiciones óptimas de cultivo es de 15 a 18 horas. Por eso son de crecimiento muy lento en los medios de cultivo. Requiere de 10 a 20 días de incubación a 37°C. Aunque la proliferación puede tener lugar a un pH que oscila entre 6 a 7.6, el pH óptimo de crecimiento es de 7. Las primeras colonias son visibles apenas entre una a tres semanas de sembradas las muestras y hasta seis a ocho semanas para algunas especies.

Son muy resistentes a la desecación. El medio ambiente en el que se encuentran constituye un factor muy importante para su viabilidad. Cuando se exponen a la luz solar directa, los bacilos tuberculosos de los cultivos son destruidos en dos horas. En el esputo, pueden permanecer viables durante períodos más largos. Son más resistentes a la desecación con productos químicos que otros microorganismos no formadores de esporas, probablemente como consecuencia de su contenido en lípidos. Son sensibles al calor húmedo y destruidas por las temperaturas de pasteurización.

La familia micobacteriacea, tiene un único género el *mycobacterium*, incluye 50 especies. Entre ellas hay patógenos primarios, oportunistas y saprofitos, como se puede ver en la tabla 1.

Tabla 1. Familia micobacteriacea	
Complejo tuberculosis	
M. tuberculosis	
M. microtii	
M. bovis	
M. africanum	
Complejo leprae	
M. leprae (Humanos)	
M. lepraemurium (Roedores)	
Micobacterias saprofitas	
M. alvei, M. brumae,	
M. chlorophenicum, M. farcinogenes,	
M. hibernaie, M. holderi, M. komosense,	
M. lepraemurium, M. madagascariense,	
M. mageritense, M. microti, M. porcium,	
M. poriferae, M. pulveris, M. senegalense, M. sphagni	

También se pueden clasificar de acuerdo a las características de su crecimiento en medios de cultivo como el Lowenstein Jensen y el Ogawa-Kudo, en los cuales pueden crecer lenta (6 a 8 semanas), rápidamente (1 a 2 semanas) y producir (cromógenas) o no producir pigmentos (no cromógenas), de varios colores, en la luz (fotocromógenas), o en la oscuridad (escotocromógenas) (tablas 2 y 3).

Tabla 2. Micobacterias según crecimiento y producción de pigmentos en la luz u oscuridad

I Fotocromógenos de crecimiento lento
II Escotocromógenos de crecimiento lento
III No cromógenos de crecimiento lento
IV Fotocromógenas de crecimiento rápido
V Escotocromógenas de crecimiento lento
VI No cromógenas de crecimiento rápido

Por estudios en momias, libros antiguos y otras líneas de evidencia como el hecho de encontrar varias especies de vida libre en la naturaleza, se ha propuesto que las micobacterias pasaron en el neolítico del ambiente a los animales y luego al hombre. Se diseminaron rápidamente de unos hombres a otros a medida que aparecieron los grandes núcleos urbanos. Claro, de la mano de las

guerras, la pobreza, el hambre y la desnutrición. Los tipos de enfermedades que causan dependen del estatus inmunológico y rasgos genéticos como el "gen tuberculoso" en el huésped y los factores de virulencia como el "cord factor" un sulfolípidos único en estas bacterias.

Patogenia

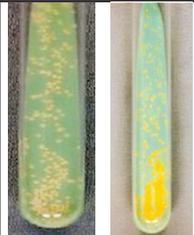
Primo-infección en niños

El primer contacto con el bacilo de Koch (BK) es por vía aérea, mediante bioaerosoles (flugge). Los bacilos penetran hasta los alvéolos y por gravedad siembran la base pulmonar. En general la primoinfección es asintomática o se confunde con otros síndromes respiratorios benignos.

Infección en adultos

La más frecuente es la secundaria, por reactivación a partir de algún foco endógeno (complejo primario, focos apicales, adenopatías, tuberculomas), cuando hay alteraciones de la inmunidad. Por ejemplo por coinfección con VIH, diabetes descompensada, cáncer, quimio y/o radioterapia. Este tipo de infección generalmente es paucibacilar.

Tabla 3. Micobacterias de acuerdo al crecimiento y producción de pigmentos

Grupos de crecimiento lento			
	Grupo I Fotocromógenas	Grupo II Estotocromógenas	Grupo III no cromógenas
	M. kansasii M. asiaticum M. intermedium.	a) Pigmento rosa rojo: M. lactis b) Pigmento amarillo naranja: M. gordonae, scrofulaceum flavescens, szulgai c) Pigmento irregular: M. xenopi, simiae, ulcerans.	M. avium, intracellulare, terrae, triviale, celatum, nonchromogenicum, gastri malmoense, haemophilum shimoide, interjectum, branderi, genavense.
Grupos de crecimiento rápido			
	Grupo IV Fotocromógenas	Grupo V Estotocromógenas	Grupo VI No cromópogenas
	M. marinum	a) Pigmento rosa rojo: M. engbaeckii. b) Pigmento amarillo naranja: M. acapulcense, aurum, duvalii, gadium, neoaurum, gilvum, obuense, rhodesiae, aichiense, chubuense, tokaiense. c) Pigmento irregular: M. phle.	M. fallax, fortultum, chelonae, abscessus, agri, chitae, moriokaiense, confluentis, mucogenicum

Fuente: ams.cmu.ac.th

La infección primaria también puede ocurrir por nuevo contagio externo y por vía aérea. Luego puede haber diseminación por contigüidad, por vías broncogena, hematogena y linfática. El organismo controla todos estos focos en el 90% de las personas, pero 5% desarrollan tuberculosis primaria progresiva; el 5% restante desarrolla tuberculosis de reactivación o tuberculosis extrapulmonar.

Clínica

Los primeros síntomas son astenia, adinamia, pérdida de peso, sudoración vespertina, fiebre o febrícula. Luego hay tos, hemoptisis y dolor al toser. Puede aparecer neumonía como primera manifestación.

Tuberculosis Pulmonar

Hay varias presentaciones clínicas que incluyen:

Complejo primario o complejo de Ghon: corresponde a las lesiones curadas de la tuberculosis. Normalmente es asintomático. Ocasionalmente se acompaña de febrícula, tos y astenia.

Nódulos de Simon: también se ven en las radiografías de tórax. Se acompañan de febrícula y malestar general. El compromiso del lóbulo medio derecho, es muy frecuente por razones anatómicas (figura 9).

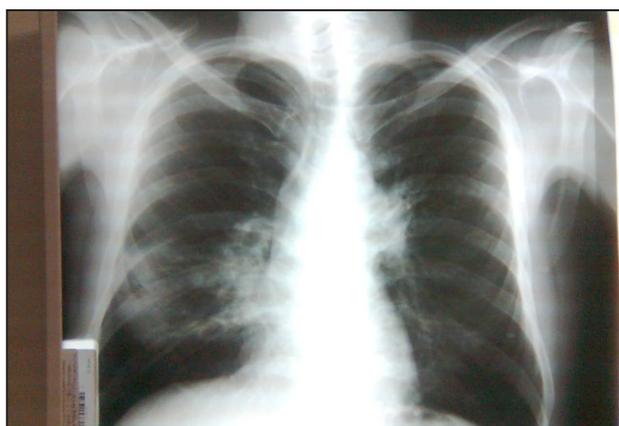


Figura 9. Paciente de Girardo (Colombia). Varón de 32 años, coinfectado con VIH, se observa imagen radiopaca en lóbulo medio derecho.

Tuberculosis miliar: es un cuadro clínico agudo, grave, con fiebre alta y sostenida, síndrome tóxico importante y rápida pérdida de peso. La tos es

persistente y hay hemoptisis, disnea, taquipnea y cianosis. En las radiografías de tórax, se observan infiltrados característicos como granos de arroz (milia) en todo el parénquima pulmonar. Corresponden a una diseminación hematogena (figura 10).

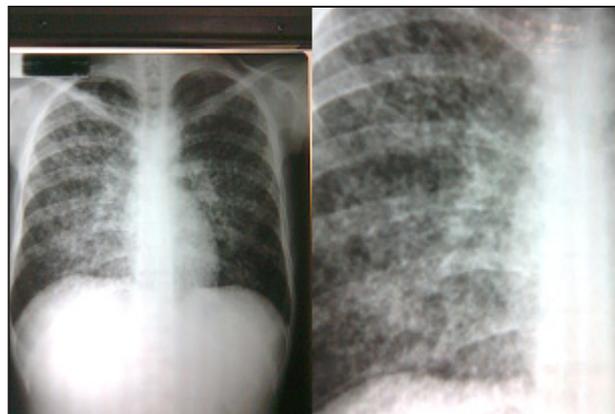


Figura 10. Paciente de Cali (Colombia). Varón de 22 años coinfectado con VIH, se observa infiltrado en forma de granos de arroz (milia).

Tuberculoma: es asintomático y puede aparecer como masa importante en cuello, región axilar o inguinal.

Tuberculosis fibrocaseosa (tisis común del adulto): es de evolución crónica, tórpida, con tos, astenia, anorexia, febrícula, pérdida de peso y palidez. También puede haber hemoptisis.

Pleuritis tuberculosa: generalmente cursa con tos, febrícula y dolor pleurítico. Su presentación es lenta e insidiosa.

Tuberculosis oculta o latente

Como su nombre lo dice, corresponde a una forma de tuberculosis que puede no ser clínicamente manifiesta por meses o años. Es la forma más frecuente de tuberculosis en adultos de los países ricos, pero actualmente está ganando importancia en las áreas hiperendémicas de los pobres. Con frecuencia se confunde con la tuberculosis pulmonar o extrapulmonar paucibacilar, de la cual se diferencia por la presencia de signos y síntomas.

Aún en países pobres, la mayoría de los casos se presenta en adultos mayores de 65 años, se debe a reactivaciones de infecciones que se controlaron después de la primoinfección en la infancia o la

juventud. Su detección y manejo adecuados, son fundamentales para el control epidemiológico de la tuberculosis porque identifica a personas con alto riesgo para desarrollar una forma activa, infectante.

El tratamiento adecuado y oportuno de la tuberculosis latente evita su reactivación e impide su contagio a personas sensibles.

Actualmente se prefiere utilizar la denominación tratamiento de tuberculosis latente, en lugar de tratamiento preventivo o quimioprofilaxis, que se usaba antes y llevaba a confusión en el personal de salud y los pacientes.

Hasta hace poco tiempo, la isoniacida (INH) era el único medicamento sobre el cual había evidencia clínica de eficacia en el tratamiento de la tuberculosis latente. Pero entre 2002 y 2012, se hicieron varios estudios en pacientes coinfectados por el VIH, que probaron la eficacia de tratamientos cortos como alternativa a la pauta clásica de isoniacida durante 9 a 12 meses.

Igualmente, se han modificado las indicaciones y los criterios de positividad para la reacción de la tuberculina.

Diagnóstico de tuberculosis latente

Se debe hacer en varios grupos de personas que tienen un riesgo alto de desarrollar tuberculosis clínica (tabla 4).

En estos casos, la prueba de tuberculina o intradermoreacción para la tb es fundamental. Se puede hacer por dos técnicas: Haef (escarificación), Mantoux (inyección intradérmica). Se recomienda hacerla por la técnica de Mantoux, que se debe leer entre las 48 a 72 horas, después de la inoculación intradérmica de 5UI de tuberculina (PPD) en 0,1 ml, en la superficie dorsal o ventral del antebrazo, midiendo la induración máxima en mm (figura 11).

La prueba de tuberculina se positiviza entre 2 y 12 semanas después de la primoinfección tuberculosa. Pero puede ser negativa en pacientes con infección por VIH y otras de las llamadas anergizantes (con depresión de la inmunidad celular) como leucemia, linfoma, diabetes descompensada, insuficiencia renal terminal y varios cánceres sólidos.



Figura 11. Tuberculina en enfermera de Bogotá

Tabla 4. Personas con riesgo alto de desarrollar tuberculosis clínica

- Quienes han estado en contacto estrecho, repetido y duradero, con pacientes que tienen TB activa, multibacilar, independientemente de su edad, en los 2 años precedentes.
- Pacientes con infección por VIH.
- Usuarios de drogas intravenosas (aunque sean VIH negativos).
- Enfermos con patrón radiológico de fibrosis por tuberculosis pulmonar previa.
- Quienes hayan sufrido pérdida no explicada, igual o superior al 10% del peso ideal para su género, edad y talla.
- Residentes en áreas hiperendémicas para tuberculosis.
- Pacientes con silicosis (riesgo relativo: 30), antracosis, bagazosis y similares.
- Pacientes con diabetes mellitus (riesgo relativo: 2,0 a 4,1).
- Pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis (riesgo relativo: 10,0-25).
- Pacientes con gastrectomía (riesgo relativo: 2 a 5).
- Pacientes con bypass yeyunoileal (riesgo relativo: 27 a 63).
- Trasplantados de riñón (riesgo relativo: 37 a 46) o de corazón (riesgo relativo: 20 a 74).
- Pacientes con carcinoma de cabeza y cuello (riesgo relativo: 16) o de pulmón.
- Pacientes en tratamiento inmunosupresor prolongado con corticoides u otros inmunosupresores.
- Niños y adolescentes que hayan estado en contacto con pacientes que tengan tuberculosis pulmonar activa.

La sensibilidad de esta prueba en personas con Tb latente y respuesta inmune normal se aproxima al 100%, pero existen reacciones cruzadas en personas infectadas con micobacterias no tuberculosas y en vacunados con BCG. En estos casos las induraciones están entre 5-12mm.

La intradermorreacción tuberculínica, permite identificar a personas con elevado riesgo de padecer infección tuberculosa activa, las cuales pertenecen a dos grandes grupos: recientemente infectados por mycobacterium tuberculosis y personas con comorbilidades que las predisponen a la reactivación de su Tb latente.

Se debe considerar como positiva la induración de 5-9 mm, en pacientes con gran riesgo de desarrollar Tb activa por coinfección VIH, tratamiento inmunosupresor, contacto reciente de pacientes con Tb bacilífera y personas con fibrosis por Tb residual en la radiografía de tórax.

Se recomienda considerar como positiva la induración de 10 a 14 mm en pacientes con gran riesgo de infección tuberculosa reciente o de desarrollar Tb activa no inmunocomprometidos como: residentes en áreas hiperendémicas para TB, no vacunados (o en los cuales no se detecte cicatriz vacunal), adictos que usen drogas intravenosas, personal de salud con tuberculina previamente negativa (a su ingreso a la institución), personas que viven en ancianatos, centros penitenciarios, personal de laboratorios de micobacteriología y los demás pacientes que aparecen en la tabla 6.

Los resultados de 15mm y mayores, se ven generalmente en tuberculosis paucibacilares y latentes.

Quienes han recibido dosis de prednisona o equivalente iguales o superiores a 15mg/día durante 2 a 4 semanas suprimen la reacción tuberculínica, mientras que dosis inferiores o intermitentes no interfieren con dicha prueba. Esta dosis parece ser el dintel a partir del cual existe un mayor riesgo de TB activa, aunque este riesgo no se ha cuantificado.⁵⁻¹⁰

Epidemiología

El principal mecanismo de transmisión para M.

tuberculosis es persona a persona, por vía respiratoria.¹ Para M. bovis la vía digestiva, para las infecciones por micobacterias de la piel, contacto con micobacterias de vida libre de heridas e inyecciones de productos contaminados.

El único reservorio conocido del M. tuberculosis es el hombre; del M. Bovis hay varios, el más importante en Colombia es el ganado vacuno.

El 50% de pacientes con tuberculosis son bacilíferos. En la tos se emiten 3.000 partículas potencialmente infecciosas cuando el paciente es multibacilar. De los infectados 5-15% desarrollan Tuberculosis clínica. De los contactos con un bacilífero 1/3 se infectan y sólo el 5% de uno no bacilífero. El 50% de los niños < de 6 meses contactos de un bacilífero desarrollan tuberculosis clínica. Cada persona bacilífera, puede infectar a otros 10 sanos.

La OMS calcula que 1/3 de la población mundial (1900 millones) está infectada por M. tuberculosis y aproximadamente el 50 % de los menores de 15 años en los países pobres. De ellos unos 10 millones desarrollan anualmente la enfermedad y tres millones mueren por esta causa.

El riesgo de desarrollar la enfermedad en las áreas empobrecidas del mundo es de 2-5%, 50 veces mayor que en los países ricos. Las muertes por Tb corresponden al 25% de la "mortalidad evitable" en los países en vías de desarrollo y el 75% de los casos de Tb, en estos países se presenta en la población económicamente activa.

La OMS estimó también que para 2005, habría 10.2 millones de nuevos casos, la mayoría en África. Hoy es claro que hay factores genéticos que favorecen estas infecciones.² Y también, que el objetivo de detectar 70% de los nuevos casos y manejarlos con tratamiento directamente supervisado (DOT) no sería alcanzado hasta 2013.

Estas predicciones se cumplieron y superaron, entre otras cosas porque de acuerdo al informe de Raviglione al 40 Congreso Mundial de Tuberculosis en 148 países incluyendo los 22 responsables del 80% de los casos en el mundo, la detección de la Tb permanece baja, debido a cobertura incompleta de los servicios de salud y a deficiente notificación.

En la década 2005-2015, se calcula que 300 millones de personas se infectarán por Tb y aparecerán 90 millones de casos nuevos. De ellos el 81% serán en Asia y África, 17% en Latinoamérica y 2% en los países ricos e industrializados. Anualmente se detectan 7- 8,8 millones de casos nuevos, 95% en países en desarrollo. Son apenas una fracción de los casos de tuberculosis.

En América Latina hay graves problemas de notificación y búsqueda de casos; la incidencia varía según el país: en Bolivia la enfermedad es endémica con 10.000 casos confirmados, 67% infectantes. En Ecuador hay más de 7.000 personas infectadas. En el Salvador hay entre 1.700 y 2.000 afectados al año. En Nicaragua la tasa es de 51/100.000 habitantes. En México sólo se notifican el 50% de los casos.

En Colombia la incidencia hasta 2004 era de 26.5/100.000 habitantes. En ese año, el Ministerio de la Protección Social informó un total de 11.322 casos, para una incidencia de 24.6 (100.000 habitantes). Hubo 7.680 (67.8%) casos con baciloscopia positiva, 965 (8.5%) baciloscopia negativas (en el informe no se dice que pasó con los otros 2.677 casos).

Un total de 1.669 (15 %) fueron casos de tuberculosis extrapulmonar, con 10.529 (93%) mayores de 15 años y 793 (7%) menores de 15 años. En el mismo informe se dice “pero se está de acuerdo en que esas cifras no reflejan la realidad, dada la baja cobertura, búsqueda y detección de casos”.

En 2012 la situación no parece muy diferente, a juzgar por la información contenida en el “Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015 para la Expansión y Fortalecimiento de la Estrategia Alto a la Tb”, en el tercer período, comprendido entre 1999 a 2008, se observa una tendencia estable según la notificación reportada.

Colombia reporta anualmente más de 11.000 casos nuevos de TB-TF, lo que indica que aún sigue siendo un serio problema de salud pública. Durante el año 2008 se notificaron 11.342 casos nuevos, para una incidencia de 25.6 casos por 100.000 habitantes, de los cuales 6.815 (60.08%) ocurrieron en hombres y 4.527 en mujeres

(39.91%); en cuanto a la Tb infantil, el informe indica que 719 casos (6.3%) ocurrieron en población menor de 15 años, para una incidencia de 5.47 casos por 100.000 menores de 15 años.

Analizando la incidencia de casos notificados entre 1993 y 2008, se hizo una agrupación de las entidades territoriales por cuartiles de distribución, donde se encontró que el 50% tienen incidencias que permiten clasificarlas como zonas de riesgo muy alto (por encima de 41.39 casos por 100.000 habitantes), o alto riesgo (entre 30.15 y 41.39 casos por 100.000 habitantes). Las regiones más afectadas son: Orinoquía, Amazonía y los departamentos de Chocó, Quindío y La Guajira (figura 12).

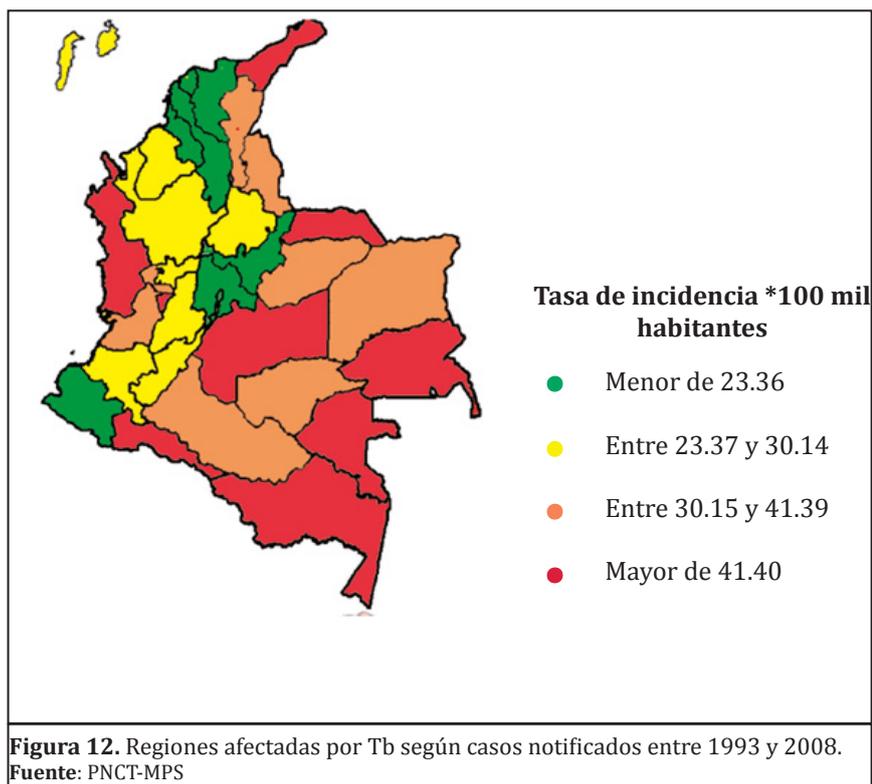
Para el año 2008, según la información enviada por los departamentos y distritos al Programa Nacional de Control de Tuberculosis (PNCT), se estimó que el 5% del total de consultas de primera vez en mayores de 15 años por todas las causas (13.556.343) corresponde a 677.817 SR a examinar.

Los SR examinados con baciloscopia de esputo fueron 369.424 con un porcentaje de captación de 54.5%, de los cuales 7.483 resultaron positivos, para una positividad de 2.0% y una concentración de la baciloscopia de 1.7. Estos indicadores han sido influenciados por situaciones como: el sistema de información en el nivel local presenta dificultades para obtener el dato de consulta de primera vez en menores de 15 años.

El número de sintomáticos respiratorios captados desde 1997 ha tenido un aumento, pasando en ese año de 149.000 a 369.324 en el 2008.

Por otra parte, el porcentaje de positividad ha disminuido en los últimos seis años, pasando de 3.9% en el 2002 a 2.0% en el 2008*, lo cual podría estar relacionado con la captación de personas que no necesariamente cumplen con la definición de SR o la recolección de muestras inadecuadas para el diagnóstico por BK disminuyendo la sensibilidad de la prueba, lo que hace necesario

* **Nota del autor.** Esto igual que la baja positividad del cultivo, también se deben a la toma y manejo incorrectas de las muestras de esputo. Y al aumento de la Tb extrapulmonar y paucibacilar, asociadas a la infección VIH y otras patologías que causan inmunocompromiso. También al número creciente de Tb latentes.



incrementar el uso de cultivo para captar casos pulmonares que no son diagnosticados por baciloscopia (casos BK negativo o paucibacilares) acorde con lo definido en la Guía de Atención Integral de Tb.

La concentración de baciloscopia en los últimos 10 años a nivel nacional ha sido inferior a 2.5, es decir que a muchos de los SR sólo se les realiza la primera muestra y se pierde la oportunidad de diagnosticar del 15% al 30% de los casos bacilíferos en la segunda, y del 5% al 10% en la tercera muestra.

En 2008 se examinaron por cultivo a 58.328 personas, de las cuales 1.080 resultaron positivas, para un porcentaje de positividad del cultivo de 1.9%, lo que significó un incremento superior al 100% en el uso de éste y un incremento de 29.87% en el número de casos detectados con respecto al año inmediatamente anterior. En 2006, según datos oficiales del DANE, la tasa de mortalidad por TB fue 2.5 muertes por 100.000 habitantes, de las cuales 69.14% corresponde al sexo masculino; en Colombia la tuberculosis es la cuarta causa de mortalidad por enfermedades transmisibles, lo que equivale al 10% (n= 13.581) de las muertes por estas patologías

La mortalidad por TB y por VIH/SIDA se encuentran fuertemente correlacionadas (coeficiente de correlación múltiple: 98,8%) indicando que a medida que aumenta la mortalidad por VIH aumenta la mortalidad por Tb en estos pacientes, siendo esta última la tercera causa de muerte; de los fallecimientos ocurridos entre 1997 y 2002 un 10.8% (IC 95%: 9.2% - 12.4%) fue por esta causa.

De los 9.288 casos de Tb reportados por SIVIGILA durante 2008, 956 presentaron coinfección Tb/VIH-Sida (10.29%), 635 de ellos asociados a Tb pulmonar y 321 a Tb extrapulmonar.

De acuerdo al comportamiento observado y al aumento de la población afectada por el VIH, se espera un aumento del número de casos de coinfección; sin embargo, en más de la mitad de los casos de Tb se desconoce si hay asociación a VIH/SIDA porque la asesoría y oferta de la prueba voluntaria sólo cubre un 62.8% de los casos.

La información con respecto a tuberculosis meníngea ha presentado subregistro en el reporte de los casos, dado que no estaba establecida como norma la notificación de este evento hasta el año 1987. Durante 2008 fueron reportados al PNCT 4 casos en menores de un año, para una tasa de

incidencia de Tb meníngea en ese año de 0.47 por 100.000 en menores de un año.

En el año 2008, la cobertura de vacunación con BCG en niños y niñas menores de un año en Colombia fue de 92.6%.

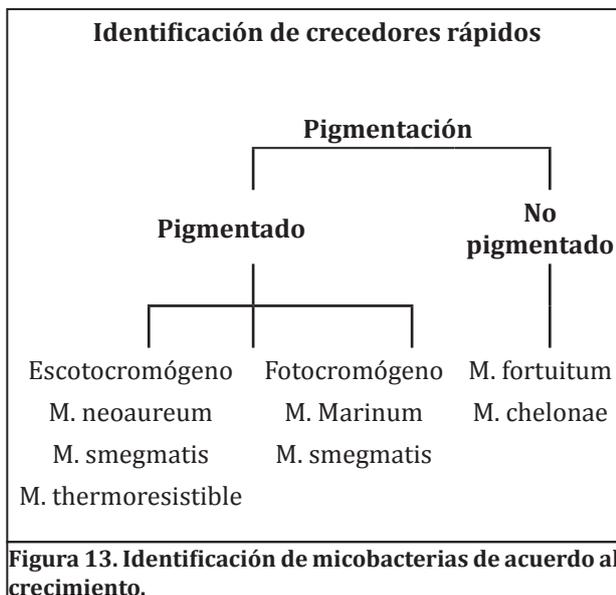
Para el año 2007, se notificaron al PNCT 7.488 casos nuevos de Tb pulmonar BK positivo, de los cuales 7.027 (94%) fueron evaluados por medio de análisis de cohortes; el porcentaje de tratamiento exitoso para el país en este año fue de 76.7%.¹²

Diagnóstico por laboratorio

Pruebas bacteriológicas

Incluyen el examen directo o baciloscopia (Ziehl Neelsen) y cultivos en medios de varios tipos sólidos como el Löwenstein-Jensen, y el Middelbrook, líquidos como el Bactec®; y que incluyen células y bacteriófagos como el Phagetec.

La identificación de las micobacterias se hace de acuerdo a las características de su crecimiento y a pruebas bioquímicas, como la de niacina, reducción de nitratos, hidrólisis del tween 80, arilsulfatasa, catalasa, resistencia a TCH (hidracida del ácido 2-tiofeno-carboxílico), crecimiento en agar MacConkey sin cristal violeta, reducción del telurito de potasio, transformación del citrato férrico amoniacal, tolerancia al cloruro sódico, ureasa (figura 13).



Prueba cutánea o de tuberculina (PPD)

Es una prueba cutánea que se realiza con un extracto purificado de proteína del BK, para determinación de contacto con el M. tuberculosis, por reacción cutánea de hipersensibilidad. En general es positiva en vacunados con BCG (bacilo de Calmette y Guerin vacunal) entre 5-12 mm. de induración.

No es cierto como muchas personas afirman (inclusive médicos) que en países como Colombia "casi todos somos tuberculino positivos". En estudio realizado en Bogotá por el autor en 2008, en personal de salud (médicos, enfermeras, bacteriólogos, terapistas respiratorias) supuestamente vacunados, apenas la mitad tenían cicatriz de BCG y carnet de vacunación; con tuberculina positiva fueron el 40.9 %

En tres investigaciones que evaluaron la especificidad de la prueba de la tuberculina en la población vacunada, cuando se considera positiva una inducción ³10 mm, ésta fue del 56%.^{6,8,9} Sin embargo, cuando en vacunados se incrementa el punto de corte a ³15mm para considerar la prueba positiva, de acuerdo con las recomendaciones SEPAR, la especificidad es del 80%.

Detección del ácido nucléico de las micobacterias por Biología Molecular

Ya hay 3 generaciones de pruebas disponibles para la detección de micobacterias por Biología Molecular: hibridación, PCR - DNA y NASBA. Cada una tiene sus ventajas y desventajas. Las más usadas son las de PCR, ahora en tiempo real.

La detección del complejo M. tuberculosis se hace con iniciadores específicos y detección de los productos de amplificación, con una sonda Taqman que produce fluorescencia al hacerse la hibridación de forma específica con el DNA blanco. La PCR para detección de tuberculosis se realiza sobre el DNA purificado directamente de los especímenes clínicos, sin necesidad de realizar un cultivo.

Pueden analizarse muestras de esputo, lavados bronquiales, jugo gástrico, líquido de derrames pericárdicos, pleurales, de ascitis, líquidoperitoneales, cefalorraquídeo, orina y en general de casi

cualquier fluido o tejido corporal donde se sospeche que se encuentra la bacteria.

La sensibilidad de la PCR en estos especímenes es del 83-94%, la especificidad del 98-100%, el valor predictivo positivo es de 86-100% y el valor predictivo negativo de 96-98% comparados con el diagnóstico por cultivo.

Nuevas pruebas diagnósticas in vitro para tuberculosis

Se fundamentan en la detección de la respuesta de interferón gamma, a la infección por micobacterias. Los interferones (IFN) son una familia de proteínas que se producen como defensa de primera línea a varias infecciones, aunque fueron descritos inicialmente en las infecciones virales.

En humanos existen tres tipos de IFN, conocidos como A (Alpha, producido por los monocitos y linfocitos), B (Beta producido por los fibroblastos) y G (Gamma, producido por los linfocitos T). Tienen diferentes estructuras y funciones, como la antiviral, inmunomoduladora y antitumoral.

Las nuevas pruebas para diagnóstico de Tb, incluyen al quantiFERON-TB (Cellestis, Victoria y Australia) y al T-SPOT.Tb (Oxford Immunotec, Oxford, UK).

La primera generación de quantiFERON-TB, aprobada por la FDA de USA en el año 2001, medía la liberación de interferón-gamma en respuesta al PPD. En 2004 la FDA aprobó la segunda generación, denominada quantiFERON-TB Gold, que usa antígenos más específicos como son el Early Secretory Antigen Target (ESAT-6) y el Culture Filtrate Protein 10 (CFP-10). Estas 2 moléculas codificadas por la región RD-1 del genoma de *M. tuberculosis* aumentaron la especificidad, porque esos antígenos son exclusivos y no están en las cepas vacunales de BCG.

Actualmente se están realizando trabajos con la tercera generación, quantiFERON-Gold In Tube (QFT-G IT), que incluye un tercer antígeno micobacteriano el TB 7.7

El T-SPOT.Tb está aprobado para su uso en Europa y Canadá y se encuentra en fase de evaluación para su aprobación por la FDA.^{6,8-11}

Ejecución e interpretación de quantiFERON-TB Gold

Se realiza incubando 1 ml de sangre periférica anticoagulada con heparina; luego en cada uno de los cuatro pocillos que contienen los diferentes antígenos: suero salino como control negativo; fitohemaglutinina como control positivo, para medir la capacidad de linfoproliferación de los linfocitos de cada paciente y los antígenos ESAT-6 y CFP-10.

La sangre se debe incubar con estos antígenos antes de las siguientes 12 horas de su extracción. Se incuba durante 16-24 horas a una temperatura de 37°C, y se determina la concentración de interferón-gamma en el plasma mediante una técnica de ELISA. Los resultados deben ser calculados usando un software proporcionado por el fabricante de la prueba.

Ejecución e interpretación de T-SPOT.Tb

Se basa en el mismo principio que el QFT-TB Gold la identificación de linfocitos T productores de interferón-gamma en respuesta a ESAT-6 y CFP-10.

Igual que para el QFT-TB Gold se requieren cuatro pocillos por paciente y utiliza los mismos antígenos y controles. Pero no utiliza sangre total, porque requiere la separación previa de células mononucleares para su estimulación. La presencia de interferón-gamma se determina por ELISPOT en lugar de ELISA (figura 14).

En cada pocillo se debe añadir un número adecuado de células, de lo contrario la interpretación sería incorrecta. El número de mononucleares por pocillo debe ser de 2.5×10^5 .

De acuerdo con las instrucciones del fabricante, la sangre se procesará en el intervalo de ocho horas tras su recogida y no se deberá refrigerar ni congelar las muestras de sangre total.

Los resultados se contabilizan como spot forming cells (células productoras de mancha) como se muestra en la figura 15. Cada mancha representa la huella de un linfocito T individual secretor de interferón-gamma, y la evaluación del número de manchas obtenidas, determina la abundancia de

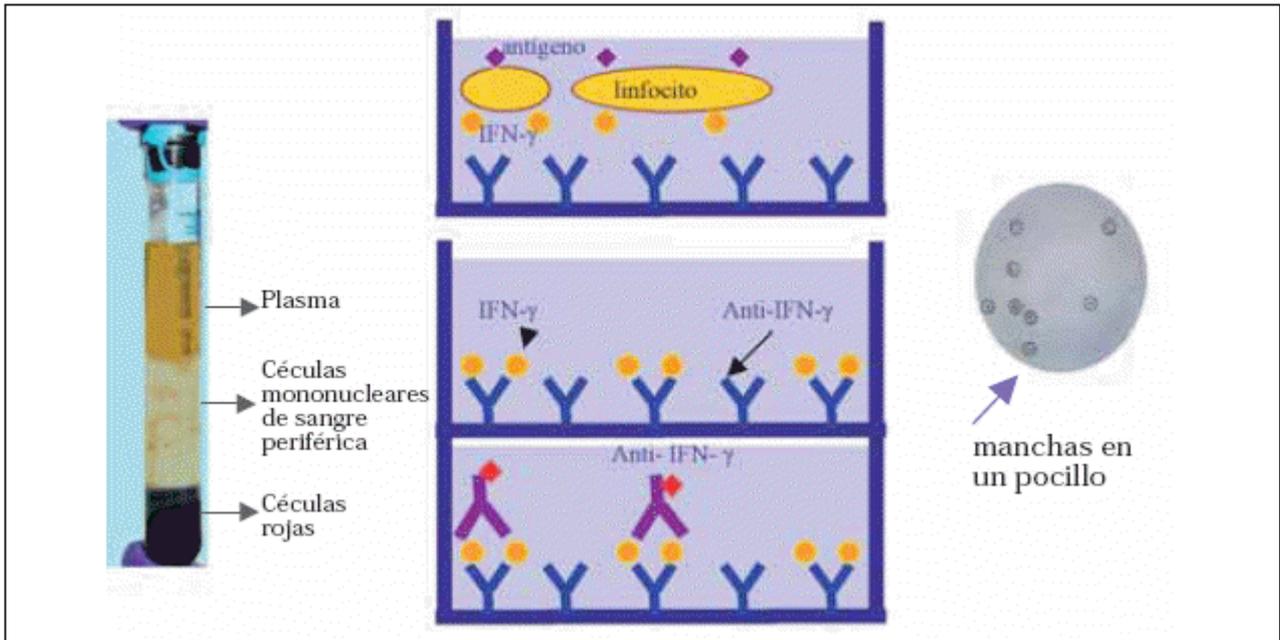


Figura 14. Principios del procedimiento de T-Spot.TB. Se separan los mononucleares de sangre periférica de una muestra de sangre total. Se añaden las células y los antígenos a los pocillos de microtitulación. El IFN- γ secretado por los linfocitos T es capturado por los anticuerpos específicos antiIFN- γ presentes en los pocillos. Se añade un segundo anticuerpo dirigido contra un epítipo diferente de la molécula de IFN- γ . Todo conjugado no ligado se elimina mediante lavado. Posteriormente se añade un sustrato soluble que será escindido por una ligasa para formar una mancha de precipitado insoluble en el punto de reacción. Cada mancha representa la huella de un linfocito T sensibilizado frente a *M. tuberculosis* productor de IFN- γ .

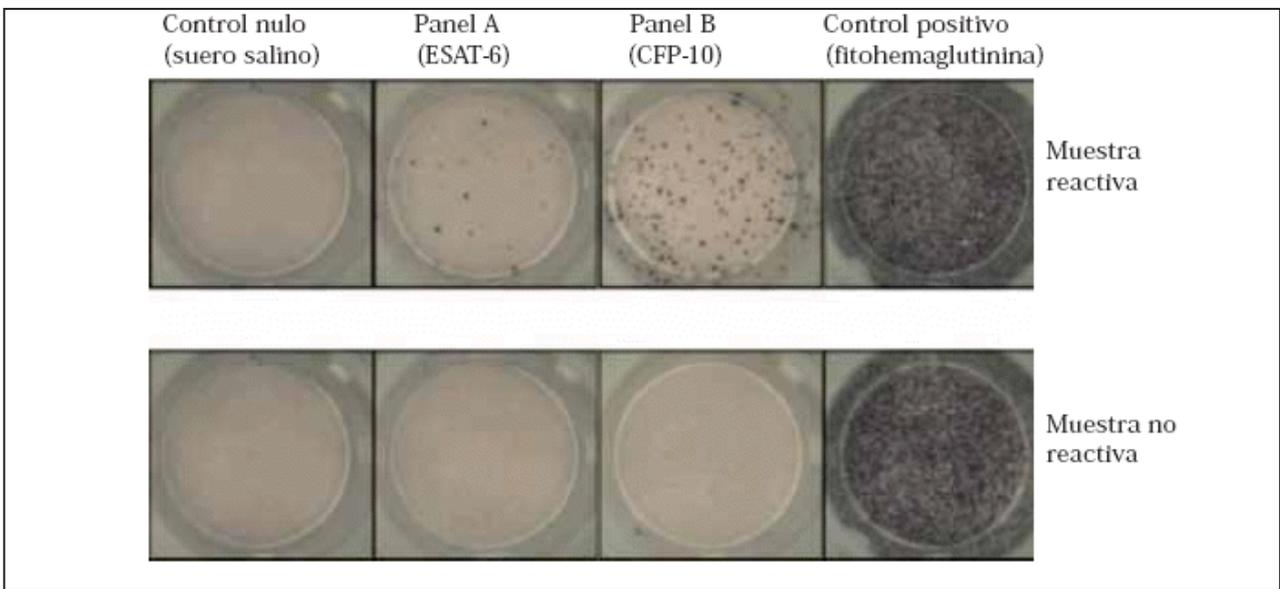


Figura 15. Resultados de T-SPOT. Tb como spot forming cells.

linfocitos T sensibles a *M. tuberculosis* en sangre periférica. Técnicamente, T-SPOT.Tb, requiere más sangre, mayor tiempo de preparación y es más difícil de realizar que QFT-TB Gold, pero parece ser más sensible.

Ventajas de las pruebas para interferón gamma (IGRA) sobre la tuberculina.

Evitan la subjetividad de la interpretación; la obtención de los resultados es rápida y pueden estar disponibles en 24 horas.

Si es necesario, la determinación puede repetirse inmediatamente sin temor a efecto Booster (que se ve con tuberculina en las dos semanas siguientes a su aplicación). No requieren visita de lectura (baja costos operativos).

Sensibilidad y especificidad

Es difícil de evaluar por falta de pruebas de referencia. Para resolver este problema se han utilizado tres estrategias: evaluar a los pacientes que tienen una tuberculosis activa y por lo tanto deben estar infectados, evaluar a los individuos que han estado en contacto con pacientes tuberculosos y estratificarlos en función del grado de exposición, evaluar la concordancia entre los IGRA y la prueba de tuberculina.

De acuerdo a estas evaluaciones, las tres pruebas tienen una sensibilidad subóptima en pacientes con Tb activa (- 90%) ; 87% para T-SPOT.Tb y 80% para el QFT-TB-Gold, porcentaje idéntico al obtenido con la tuberculina.

En tres estudios que han evaluado el quantiFERON de 3ª generación la sensibilidad global fue inferior al quantiFERON de 2ª generación, sólo del 67%. Estos trabajos apoyan las recomendaciones de los Centers for Disease Control de USA, que señalan por razones de sensibilidad, un QFT-TB-G negativo no descarta una Tb activa.

Sensibilidad utilizando el gradiente de exposición como indicador de probabilidad de infección y concordancia con tuberculina

En un trabajo de contactos realizado en Dinamarca, país con una baja incidencia de Tb (<10/105), se incluyeron 125 pacientes que habían estado en contacto con una paciente diagnosticada con tuberculosis en una escuela. De los contactos, 85 no habían recibido BCG. El 56% de los contactos con alta exposición y no vacunados previamente, tenían una Tuberculina positiva y el 53% un quantiFERON-TB-Gold positivo.

En este grupo de pacientes el nivel de concordancia de ambas pruebas fue del 93%. En los individuos vacunados, independientemente del nivel de exposición, no se determinó la tuberculina de acuerdo a las normas danesas. En 40 pacientes con baja exposición y no vacunados, el 10% tenían

una tuberculina positiva frente al 5% de positividad registrada con la prueba en sangre.

Kang y cols. evaluaron en un estudio prospectivo realizado en Korea, país donde la incidencia de tuberculosis pulmonar activa es intermedia (92/105) y la vacunación con BCG es obligatoria, a un total de 273 pacientes de los cuales 220 (95.7%) habían recibido previamente la vacuna. Los dividieron en cuatro grupos en función del riesgo de infección: el grupo uno eran estudiantes de medicina sin factores de riesgo identificables de exposición a la tuberculosis; el grupo dos, estaba constituido por personal sanitario que había tenido contacto casual con enfermos tuberculosos; el grupo tres lo integraban individuos que habían tenido contacto en su casa o trabajo con individuos bacilíferos durante más de ocho horas por día y el grupo cuatro eran pacientes con Tb activa.

A cada paciente se le realizó una prueba de tuberculina, que se consideró positiva cuando el tamaño de la induración era 10 mm³ y una prueba de QFT-TB-G. Los resultados de la prueba cutánea y de la sanguínea pueden observarse en la (figura 16). El riesgo (índice de odds) de un resultado positivo se incrementa significativamente por 5.31 a medida que aumenta el riesgo de infección en cada grupo cuando la valoración se realiza con QFT-TB-G, mientras que se incrementa tan sólo 1.52 cuando la valoración se realiza con la tuberculina en la población vacunada.

Richeldi y cols. estudiaron a 92 personas que habían estado en contacto con una parturienta con Tb multirresistente. Solo 10 contactos habían sido vacunados previamente. Al analizar la prevalencia de cada prueba positiva en función del tipo de contacto, se comprobó 1/9 personas (11%) que habían compartido la misma habitación con el caso índice tenían tuberculina positiva frente a seis de nueve (67%) que eran positivas con el T-SPOT-Tb. Únicamente el 6% de los pacientes que habían tenido contacto directo con el caso índice, pero que no habían sido ingresados en la misma habitación, eran positivos a ambas pruebas (figura 17).

Por lo tanto, según este estudio, el riesgo (índice de odds) de presentar un T-SPOT.Tb positivo en las ingresadas en la habitación era de 13.8 (p=0,001) con respecto a las ingresadas en habitaciones dis-

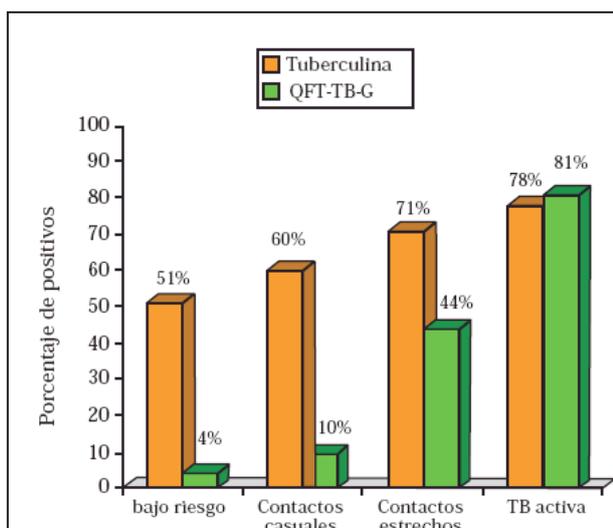


Figura 16. Resultados de prueba cutánea y sanguínea.

Fuente: . Kang Young A, Lee Hye Won, Yoon Ho Il, Cho BeLong, Han Sung Koo, Shim Young-Soo et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon γ assay for the diagnosis of latent tuberculosis infections in an indeterminate tuberculosis-burden country. JAMA 2005; 293: 2571-2761.⁹

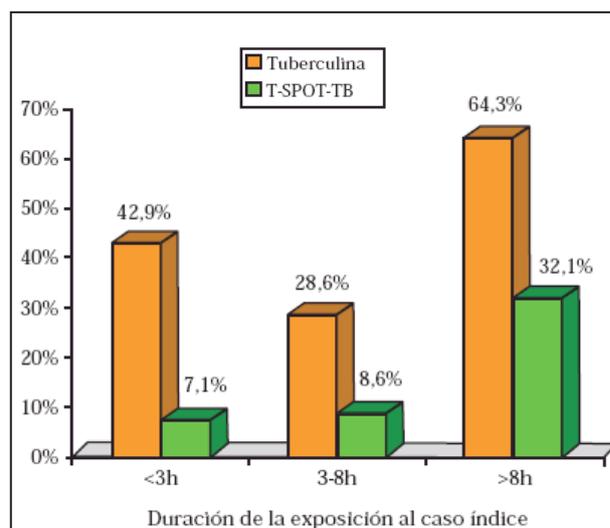


Figura 17. Comparación de la prueba de la tuberculina con T-SPOT.Tb.

Fuente: Richeldi L, Ewer K, Losi M, Bergamini B, Roversi P, Deeks J et al. T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infections after brief exposure. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 288-295.⁷

tintas. Este autor también observó que el riesgo (índice de odds) se incrementaba por 1.05% por cada hora que los contactos habían compartido con el caso índice.

En contraposición, la tuberculina no se correlacionaba significativamente con el ingreso en la misma habitación ni con el número de horas de exposición.

Zellweger realizó en Suiza un trabajo en el que valoró a un total de 92 personas que trabajaban en una residencia institucional y les realizó un T-SPOT.Tb y una tuberculina para ver cómo se correlacionaban con el grado de exposición.¹⁵ En la figura 17, puede verse cómo a medida que se incrementaba la duración de la exposición aumentaba significativamente el porcentaje de pacientes con un T-SPOT.Tb positivo; la tuberculina no mostró esta asociación.

De acuerdo con las guías de actuación suizas, el 44% de los pacientes hubieran tenido que recibir quimioprofilaxis secundaria por presentar una induración ≥ 10 mm. Incluso si se incrementa el punto de corte a ≥ 15 mm el porcentaje de quimioprofilaxis sería del 25% frente al 15% en el grupo del T-SPOT.Tb positivo.

En Barcelona se realizó un estudio multicéntrico para evaluar las dos técnicas in vitro frente a la

tuberculina con inclusión de 152 contactos, agrupados por el grado de exposición (superior o inferior a seis horas).

De los individuos estudiados en los que se indicó tratamiento de la infección tuberculosa latente, un 31,6% presentó un resultado negativo en el T-SPOT.Tb y un 44,4% en la prueba del quantiFERON-TB-G. Por tanto, es probable que la mayor concordancia con el grado y duración de la exposición de estas nuevas técnicas con respecto a la tuberculina, permita un diagnóstico de infección más preciso y evite quimioprofilaxis innecesarias.

Especificidad de las nuevas pruebas serológicas para tuberculosis

La especificidad de estas pruebas se puede estimar en individuos vacunados con BCG sin factores de riesgo de desarrollar una infección tuberculosa, y asumiendo, que no tienen una infección latente. Para el T-SPOT.Tb la especificidad global se sitúa en 92%.

Tres estudios que incluyeron a un total de 98 individuos vacunados contra la tuberculosis, mostraron una especificidad promedio del 100%.¹ En un trabajo más reciente realizado en Corea del Sur, la especificidad del T-Spot.Tb en 131 pacientes fue del 92%.

Para el QuantiFERON-TB-G, Menzies y cols. en un meta-análisis publicado en el año 2007, calculó después de analizar seis estudios una especificidad promedio del 96%.

Los estudios analizados sugieren que la especificidad de los IGRA es superior a la de la tuberculina.

Varios trabajos han revelado que en un 10-40% de los pacientes existe una discordancia entre los resultados obtenidos con la prueba cutánea con respecto a los obtenidos con las pruebas serológicas. En tres de ellos la discordancia fue mayor entre personas vacunadas que en las no vacunadas.

Pruebas serológicas para Tb (IGRA) en pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes con un deterioro de la inmunidad celular (infección VIH, tratamiento inmunosupresor, incluido inhibidores del TNF-gamma) tienen un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad en caso de infectarse.

En la población inmunocompetente el riesgo de padecer una Tb es desde el momento que se produce la infección, del 10% a lo largo de toda la vida del individuo; en los pacientes VIH, el riesgo es del 10% anual.

En este grupo, la prueba de la tuberculina negativa no descarta la infección tuberculosa. De acuerdo a varios estudios, el porcentaje de falsos negativos es de 26 -41%. Los datos disponibles sugieren que el T-SPOT.Tb es más sensible que la prueba de la tuberculina y el quantiFERON-TB-G con un porcentaje menor de estudios indeterminados.

Piana y cols compararon en 138 pacientes con neoplasias hematológicas que habían estado en contacto a nivel hospitalario con un bacilífero, la prueba de la tuberculina (considerado positiva una induración 5mm³) con el T-SPOT.Tb. Globalmente, el 44% tenían un T-SPOT-TB positivo frente al 17.4% de positividad registrada con la prueba cutánea.

Passalent, utilizando la misma metodología en 203 pacientes con insuficiencia renal que requerían diálisis, constató una positividad del 35% de T-SPOT.Tb frente a 18.2% de la tuberculina.

El porcentaje de estudios indeterminados fue del 5.1%.

En el único estudio que se ha comparado directamente T-SPOT.Tb con la prueba de la tuberculina en pacientes VIH positivos, se consideró que la prueba cutánea era positiva cuando la induración tenía 10mm³, lo cual invalida sus conclusiones.

En un trabajo posterior realizado por Dheda y cols. con esta técnica, el porcentaje de indeterminados fue del 3%, y no se correlacionaba con el recuento de CD4.

Un trabajo comparó el QTF-TB-Gold in tube (quantiFERON de 3^a generación) con la prueba de la tuberculina en 294 pacientes VIH positivos. Se definió una prueba de la tuberculina positiva cuando la induración era 5mm³. El número global de resultados indeterminados fue del 9.1%, y cuatro veces mayor cuando el número de CD4 era <100 células/mm³ que cuando era >100 células/mm³ (16.1% versus 3,6%).

El 56% de los pacientes con una tuberculina positiva presentaron un QTF-G negativo y en el 58% de los que tuvieron un QTF-G positivo, la prueba cutánea fue negativa.

Tal y como señala el autor, este estudio no resuelve la duda de si en pacientes VIH+ se debería hacer una u otra prueba, o las dos simultáneamente, aunque los resultados del trabajo avalan la última opción.

Brooks y cols. en 590 VIH positivos encontraron un 24% de estudios indeterminados en pacientes con menos de 100 CD4+/mm³ frente al 2.8% observado en aquellos con mas de 100 CD4+/mm³. Globalmente el número de estudios indeterminados fue del 3.4%.

No hay estudios longitudinales que permitan conocer si los individuos con una tuberculina positiva y prueba de liberación de IFN-gamma negativo tienen más riesgo de desarrollar una tuberculosis que los individuos que tienen los dos negativos.

En un estudio de contactos realizado en Japón, no se confirmó ningún caso de Tb a lo largo de un

período de seguimiento de casi 3.5 años entre los 91 estudiantes que eran tuberculino positivo pero QuantiFERON-TB Gold negativo y no se les ofreció quimioprofilaxis, a pesar de haber estado en contacto reciente con un paciente con Tb activa.

Otra cuestión todavía no aclarada es el significado de la conversión de una prueba IGRA positiva a negativa. En un trabajo realizado entre personal sanitario de la India, el 24% de los trabajadores que inicialmente tenían un QuantiFERON-TB Gold positivo se negativizó a los 18 meses.

Es posible que los IGRA sean muy sensibles en la detección de una infección reciente, pero a medida que ésta es controlada y el papel de las células T activadas ya no es tan importante, cediendo el protagonismo a las células T memoria, la respuesta se negativice.

Se especula que el período de incubación habitual de 16-24 horas sería insuficiente para detectar la liberación de interferón-gamma por estas células y se requeriría más tiempo.

Estas pruebas serológicas todavía son mucho más costosas que las de tuberculina: un estuche de QFT-G, con el que se puede estudiar más de 40 personas, es aproximadamente de 600€ (euros), muy superior a los 149.9€ que cuestan 10 viales de tuberculina RT-23, con el cual se pueden evaluar 100. Pero estos costos varían, si se tienen en cuenta los otros exámenes y procedimientos que no se harían si se realizan las pruebas serológicas y también con el país donde se hagan.

Hay tres guías para el uso de estas nuevas pruebas, que se recomienda revisar: las de los CDC de USA, la NICE del Reino Unido y la Suiza que recomiendan incorporar los IGRA en el estudio de contactos.

Tratamiento de la tuberculosis

Durante años las teorías sobre el origen de la "tisis" (tuberculosis pulmonar severa), decían que se debía a una mala alimentación, "malos aires" y la vida licenciosa que llevaban los enfermos.

Por eso aparecieron los "sanatorios" o "casas de curación", contruidos con especificaciones precisas de temperatura, humedad, presión barométrica, veredas y sillares para paseos regulados. Había dietas especiales y horas de descanso obligatorio,

que se recordaban con una campana. Se hicieron famosos los sanatorios como el de Glenclyff (New Hampshire, USA), Görbersdorf (Silesia, actual Alemania), Ruppertshain (cerca de Frankfurt, Alemania) y otros varios en Suiza.

En Colombia los primeros de estos hospitales se llamaron Santa Clara (1916), La María (1923) en Medellín y San Carlos (1948) en Bogotá; luego por ley hubo otros en diferentes ciudades. Ahora todos son hospitales generales.

En 1944 Albert Schatz y Selman Waksman, aislaron del *Streptomyces griseus* la estreptomycin, el primer antibiótico efectivo para tratar la tuberculosis. En 1952 se puso en uso clínico a la isoniacida (hidracina del ácido isonicotínico) y con estos medicamentos los pacientes empezaron a curarse.

Luego hubo gran desarrollo de antituberculosos y vinieron el ácido para-acetil salicílico (PAS), la tiacetazona, el ethambutol, la pirazinamida. Pero los tratamientos duraban por lo menos un año, eran frecuentemente abandonados por los pacientes que debían tomar muchos medicamentos diariamente, los cuales les producían náuseas, vómitos y diarrea. Y se administraban en hospitales como los ya descritos, durante meses.

Cuando se inició el manejo ambulatorio de estos pacientes, habían muchos que ya eran residentes permanentes de los sanatorios y no querían irse aunque fueron declarados curados. Las razones eran varias. La principal, que volvería a sufrir de hambre y sufrieron recaídas. Muchos de ellos en el hospital La María de Medellín, que llegó a tener 1.200 camas, talleres, cárcel, iglesia, clausura para las monjas de La Presentación.

Las empresas tenían sus pabellones para atender a estos enfermos, allí eran confinados aunque en mejores condiciones que los de lepra en los lazaretos. A muchos les quemaban sus casas cuando se sabía del diagnóstico. Algunos colegas no me saludaban de mano en ese tiempo que trabajé allí.

Como los de lepra en los lazaretos de Agua de Dios, Contratación y Caño de Loro, algunos de esos enfermos nacieron y vivieron en estas instituciones. El libro desgarrador *Nieve Maldita* de Libardo Bedoya Céspedes, describe muchas de estas historias en La María.

Para manejar los derrames pleurales y neumonías tuberculosas, se instalaban sondas a tórax, con trampas de agua que se debían mantener por semanas y hasta meses. Además en muchos casos se requerían cirugías de tórax complementarias, para hacer lobectomías y hasta ablaciones de todo un pulmón. Quienes ayudamos a hacer aquellas cirugías heroicas, vimos como estos espacios se llenaban con bolas de pin-pong para compesar al pulmón sobreviviente.

Ya en la década de 1960, se aisló la Rifampicina de otro hongo, el amycolatopsis rifamycinica (previamente conocido como amycolatopsis mediterranei y streptomyces mediterranei). Con este medicamento asociado a los ya existentes, se logró acortar el tratamiento en forma importante, a seis meses.

Actualmente existen varios medicamentos antituberculosos que se agrupan en "líneas" de acuerdo a su potencia antimicrobiana y toxicidad. Los de primera línea que son los mas potentes y de menor toxicidad, los de segunda línea, menos bactericidas y con mayores efectos secundarios.

Se considera de primera línea a la **isoniacida (H)**, el antituberculoso por excelencia. Es efectivo en todas las presentaciones clínicas de la enfermedad y el mas eficaz contra los bacilos en multiplicación. Se absorbe por vía oral y alcanza altas concentraciones en las cavernas, caseum pulmonar y tambien en el líquido cefalorraquideo.

Su acción bactericida se origina en el bloqueo de la síntesis del ácido micólico, que como hemos dicho es componente estructural crítico de la membrana de las Micobacterias. Su dosis usual es de 5 mg/kg para adulto y de 10 a 15 mg/kg para niños, con una dosis diaria de 300mg.

Sus efectos adversos mas frecuentes incluyen la polineuritis por interacción con la vitamina B6. Especialmente frecuente en adultos mayores de 65 años, diabéticos y alcohólicos. Se previene con la administración de 50-100 mgs/día de piridoxina vía oral o en inyección IM una vez a la semana (1cc).

La hepatitis es menos frecuente y en casos excepcionales requiere suspender la medicacion en forma transitoria.

Rifampicina (R), es bactericida. Su mecanismo de acción es por inactivación de la RNA polimerasa bacteriana e inhibición de la síntesis del DNA micobacteriano. La dosis recomendada por vía oral es de 10 mg/kg para adulto, con dosis total de 600 mgs/día.

La principal manifestación de toxicidad es la hepatitis con colangitis. Están descritos pero son menos frecuentes púrpuras trombocitopénicas y un síndrome influenzoide (flulike syndrome). Todas ceden con la suspensión del medicamento. Este medicamento tiene interacciones con los inhibidores de proteasa para el tratamiento de la infección VIH, con los cuales no se debe administrar simultáneamente.

Pirazinamida (Z), también es bactericida. Actúa mejor en medio ácido y tiene acción esterilizante sobre los bacilos intracelulares. Pero interfiere con el metabolismo de la nicotinamida y se transforma en el hígado en una sustancia activa, el ácido pirazinoico. Su dosis es de 30mg/kg con una dosis diaria en adulto de 1500mgs. Produce ocasionalmente hepatitis en la dosis recomendada, y artralgias por aumento del ácido úrico.

Estreptomycin (S), fue el primer bactericida empleado contra la Tb. Se administra por vía intramuscular. Pero se desarrolla con rapidez resistencia y es frecuente la resistencia primaria. Por eso se usa menos ahora. Este aminoglucósido interfiere con la síntesis protéica de las micobacterias y se elimina por el riñón. Su dosis es de 1gr/día por vía intramuscular.

Su principal efecto tóxico es a nivel del nervio acústico con sordera y/ vértigos, por efectos sobre el oído interno y el nervio acústico. Por eso hay que emplearlo con precaución y a dosis controladas con función hepática en niños y adultos mayores de 65 años, en los cuales se debe usar la mitad de la dosis.

Etambutol (E), es bacteriostático. Actúa inhibiendo la síntesis de componentes de la pared de las micobacterias. Su dosis por vía oral es de 15-20 mg/kg/día. Su efecto tóxico mas importante es la neuritis óptica retrobulbar, con disminución de la agudeza visual hasta la pérdida total de la visión. Por eso está contraindicado en niños.

Los medicamentos de segunda línea, menos eficaces son:

Etionamida (ETH), se usa cuando se sospecha resistencia a los de primera línea. Su acción antimicrobiana es por inhibición del ácido micólico. Causa con frecuencia gastritis, que se manifiesta con náuseas, vómitos. También se asocia con hepatitis y efectos sobre sistema nervioso central. Su dosis es de 750mgs./día.

Kanamicina (KM), amikacina, capreomicina, como la estreptomina son aminoglucosidos, pero sin resistencia cruzada con ella. Sus efectos tóxicos sobre el nervio acústico son similares. Su dosis es de 1g/día.

Tioacetazona (TBI), bacteriostático oral. Por su escasa efectividad y su alta toxicidad ya no se usa mucho. La toxicidad asociada a este medicamento incluye dermatitis hasta el síndrome de Stevens-Johnson (dermatitis severa pluriorificialis), anemia hemolítica y trombocitopenia. Se consigue asociada a la isoniacida en tabletas que contienen 300mg de H y 150 de TBI.

Cicloserina (SC), antibiótico bacteriostático oral. Se usó mucho tiempo combinada con la isoniacida y la estreptomina, pero su uso fue prácticamente abandonado, por su baja potencia y toxicidad. Su dosis es de 500-750mgs.

Su toxicidad incluye efectos sobre sistema nervioso central, con estados sicóticos, intentos de suicidio, convulsiones, delirios y estados depresivos.

Ácido paraminosalicílico (PAS), es bacteriostático oral.

Se usaba asociado con la estreptomina. Prácticamente se dejó de hacerlo, porque su dosis de 10mgs/kg/día en tabletas de 500mgs diarios (tabletas grandísimas), presentaba mucha intolerancia con mucha gastritis que causaba vómitos, diarreas y dolor abdominal.

Quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina), actúan inhibiendo el DNA-girasa de las micobacterias. Son bacteriostáticos. Se usan cuando hay resistencia a los antituberculosos de primera línea.

Levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina.

Tienen mejor acción sobre las micobacterias que las anteriores. Su dosis es de 500 a 1.000mgs/día. Sus efectos colaterales incluyen gastritis que se manifiesta como náuseas; también cefaleas, temblor y dermatitis.

Actualmente hay varias combinaciones para la poliquimioterapia. Éstas incluyen la combinación de dosis fijas, como isoniazida, rimactazid (H+R), cada tableta trae 150mg de H y 300 de R a dosis de dos cápsulas diarias; la triple combinación rifater (H+R+Z), en cada preparación lleva 50, 120 y 300mg, respectivamente, y a dosis de 4 a 5 tabletas diarias.

Derivados de las rifampicina

Su mecanismo de acción es similar al de la rifampicina. Tienen resistencia cruzada entre ellas, y la rifabutina se usa especialmente en pacientes VIH+, para reemplazar a la rifampicina, porque no interfiere con los inhibidores de proteasa para el tratamiento de la infección VIH. Además hay estudios que han demostrado que son efectivas para el manejo de las micobacterias no tuberculosas, de origen en ambiente. La rifapentina, tiene acción mas prolongada que la rifampicina. Por eso se está usando en tratamientos cortos para la Tuberculosis Latente como ya se vio antes.

Derivados de macrólidos

Incluyen a la claritromicina y la azitromicina, que in vitro muestran actividad contra las Micobacterias, especialmente las no tuberculosas, pero estudios recientes con claritromicina, limitan su uso por efectos severos cardiovasculares.^{13,14}

Derivados de nitroimidazoles

Son antimicrobianos similares al metronidazol que han demostrado acción bactericida contra M. tuberculosis, pero aun en fase experimental.

Fallas por incumplimiento de los tratamientos

El gran problema de los tratamientos anti-TB es todavía la falta de cumplimiento (mal llamada adherencia). Hasta hace relativamente poco se usaban esquemas que duraban un año o más.

Actualmente, la mayoría de los casos no requieren más de seis meses y se espera que las recaídas no superen el 4%. Pero esto no es lo usual y hay abandonos frecuentes. Las consecuencias son varias, en primer lugar el paciente puede mejorar, pero no se cura. Además seguiría siendo infectante y contagiará a otras personas, con desarrollo de resistencia a los antituberculosos. Así aparecerán pacientes naive (vírgenes para el tratamiento) infectados con cepas Multiresistentes no-naive, un nuevo problema de Salud Pública.

Para evitar este problema la OMS recomendó y ayudó a implementar en todo el mundo, una estrategia que fue muy exitosa en New York después de la recrudescencia de casos ocurrida mas o menos a los cinco años de iniciada la epidemia de SIDA. Es conocida como DOT (Directly Observed Therapy) o tratamiento directamente supervisado. Consiste en que los pacientes deben recibir los medicamentos antituberculosos, en cualquier sitio (centros de salud, lugar de trabajo y aun en casa) bajo la observacion de una persona que asegure, la continuidad y cumplimiento del tratameinto.

Varios meta-análisis y estudios observacionales han demostrado sus beneficios, identificando tempranamente los incumplimientos, efectos adversos de los fármacos y mala evolución clínica.

Casi el 90% de los pacientes pueden ser tratados adecuadamente en esta forma; pero persiste un grupo de pacientes renuentes para quienes son necesarias medidas coercitivas, muy discutidas como detención carcelaria. Este tipo de terapia y reclusión ha sido aprobada en más de 40 Estados en la Unión Americana (USA). No ha sido aprobada en Colombia.

Para facilitar el tratamiento y aliviar la carga de tomar múltiples medicamentos por largo tiempo, se han ensayado varias estrategias.

Terapia intermitente

Estudios en Madrás, India probaron que no era necesario un nivel continuo de inhibicion bacteriana de isoniacida en el suero de los pacientes, para obtener un éxito terapéutico, y que una terapia bisemanal supervisada en pacientes ambulatorios, fue mas efectiva que la misma terapia diaria autoadministrada.

Hace tiempo se sabe que una sola dosis de isoniacida inhibe el crecimiento de las Micobacterias tubrculosas hasta por cuatro días. Por eso dos dosis semanales serían iguales a una dosis diaria, y solo sería necesario aumentar la dosis en la toma bisemanal, para conseguir el mismo efecto terapéutico.

Por eso ahora se acostumbra en esquemas intermitentes, iniciar con 3-4 medicamentos bactericidas diariamente y después de un tiempo continuar con medicamentos bactericidas 2-3 veces/semana, hasta finalizar el tratamiento.

Esto tiene varias ventajas: igual efectividad terapéutica que los esquemas diarios, mucho mejor control, porque son esquemas completamente supervisados, disminuyen los efecos secundarios y la toxicidad. Cuando se usa rifampicina en forma intermitente, no es necesario aumentar su dosis, porque su efecto sobre las Micobacterias dura hasta por ocho días.

Tratamiento de dos fases

Al inicio del tratamiento existe la más alta población bacilar y por eso es necesario usar los antituberculosos más potentes, el mayor número y la más frecuente administración de medicamentos para destruir esa población, hacer que el paciente no sea bacilífero y cortar la cadena de transmisión.

Esto se consigue mas o menos a las dos semanas y en algunos pacientes a las cuatro semanas.

La población restante está constituida por los bacilos persistentes, en menor cantidad y menor tasa de crecimiento. Ellos pueden controlarse con menos medicamentos y menor frecuencia de administración; pero, debido a su lento crecimiento por un tiempo mas prolongado.

Varios estudios demostraron que a los dos meses de tratamiento intensivo y diario, eran suficientes dos medicamentos en la segunda fase, en forma intermitente, para curar casi todos los casos.

Dosis fijas de medicamentos en una sola presentación

Como se dijo antes, la principal causa de resistencia a los medicamentos anti-Tb, es el incumpli-

miento o abandono durante el tratamiento (resistencia secundaria). Por eso desde hace tiempo se ha intentado combinar la mayor parte de los medicamentos en una sola presentación, que o se toman todos o no se toma ninguno, evitando así la aparición de resistencia, además de facilitar el tratamiento y su supervisión.

La combinación de los dos más bactericidas, isoniacida rifampicina ya es de uso común. Igualmente la triple asociación de Isoniacida, Rifampicina y pirazinamida H+R+Z (rifater), pero no está disponible en Colombia. Los esquemas recomendados para uso en Colombia. Se utilizan en la tabla 5.

Los esquemas descritos sirven tanto para la Tb pulmonar como para la extrapulmonar.

Se recomienda prolongar la segunda fase a siete meses en las siguientes circunstancias: a) Tb y VIH, b) severa enfermedad cavitaria en la radiografía inicial c) cultivo positivo al terminar la primera fase, d) si no es posible incluir la pirazinamida en la primera fase del tratamiento, e) Silicotuberculosis.

No hay estudios concluyentes sobre la necesidad de prolongar la segunda fase a 9-12 meses en Tb miliar, meníngea, ósea y genitourinaria, pero algunos autores consideran su administración, por tasas de recaídas mayores de 7%.

No se recomiendan tratamientos por menos de seis meses por sus altas tasas de recaídas y fracasos.

Durante el tratamiento de la Tb pulmonar, se deben hacer baciloscopias en esputo a los 2, 4 y 6 meses, al finalizar el tratamiento. Ocasionalmente, en los controles se observa baciloscopia positiva y cultivo negativo. Esas baciloscopias corresponden a bacilos muertos, no viables, en especial en pacientes con lesiones cavitarias.

Se deben hacer pruebas de resistencia a medicamentos antituberculosos cuando los cultivos sigan positivos después de tres meses de tratamiento. En aquellos casos que los cultivos sigan positivos después de cuatro meses de tratamiento, se debe considerarlos como fracasos terapéuticos y manejarlos de acuerdo al esquema que se describe abajo.

Tabla 5. Esquemas terapéuticos recomendados en Colombia

Adultos		
Peso (kg)	Primera fase (Diaria lunes-sábado) 2 meses (48 dosis)	Segunda fase 3 veces/semana (54 dosis)
	# de tabletas: H 75mgs + R150mgs + Z 400mgs + E 275mgs	# tabletas: H 150mgs + R 150mgs
30-37	2.5	2.5
38-40	3	3
41-50	3.5	3.5
51-54	4	4
55-70	4.5	4.5
71 y +	5	5
Niños		
Peso (kg)	Primera fase (Diaria lunes-sábado) 2 meses (48 dosis)	Segunda fase 3 veces/semana (54 dosis)
	# de tabletas: H 75mgs + R150mgs + Z 400mgs + E 275mgs*	# tabletas: H 150mgs + R 150mgs
0-3	0.5	0.5
4	3/4	3/4
5-6	1	1
7-9	1.5	1.5
10-12	2	2

* Adicionar 20mgs/kg de etambutol y hacer evaluación por oftalmólogo por posible neuritis óptica.

En general no es necesario hacer controles radiológicos antes de terminar el tratamiento, pero sí al finalizarlo.

Además de la evaluación bacteriológica, los pacientes deben tener control clínico mensual para observar su evolución, efectos secundarios de los fármacos, y reforzar el cumplimiento del tratamiento.

Se recomienda administrar la totalidad de los medicamentos diarios en una sola toma y solo en caso de intolerancia se justifica el fraccionamiento de la dosis.

Retratamiento

Está relacionado con fallas de organización en algún eslabón del equipo de salud, responsable del control de la Tb y corresponde a recaída, como ya fue definido, suele ocurrir entre uno y dos años después de haber finalizado exitosamente un tratamiento previo.

Generalmente es por bacilos persistentes o durmientes que no fueron completamente erradicados en la primera terapia, pero que permanecen sensibles a los medicamentos de primera línea. Por eso se debe usar el mismo esquema primario. Se recomienda en todos los casos hacer cultivos para tipificación y pruebas de resistencia a los antituberculosos.

Tratamiento de una reinfección

Si la recidiva de la TB se produce después de varios años del primer tratamiento exitoso, puede ser debido a una nueva infección por una cepa de M. tuberculosis diferente a la primera. El manejo es igual al recomendado para la recaída.

Abandono

Es de mayor riesgo la interrupción en la primera fase, cuando es mas urgente destruir la población bacilar en multiplicación activa. Debido a que no existen otras pautas científicamente probadas, puede tenerse en cuenta el protocolo del New York City Bureau of Tuberculosis Control Clinical Policies de 1999.

a) Si el abandono ocurrió durante la primera fase del tratamiento, por mas de dos semanas, el

tratamiento debe reiniciarse.

b) Si la interrupción fue de menos de 14 días, el tratamiento debe continuarse y el número de dosis de la primera fase debe completarse.

c) Si el abandono fue en la segunda fase, después de haber recibido mas de 80% de la dosis programada, debe continuarse el tratamiento.

d) Si el paciente ha recibido menos de 80% de la dosis y la interrupción fue de tres meses o mas, el tratamiento debe reiniciarse.

e) Al retornar después de la interrupción, debe solicitarse cultivo y pruebas de sensibilidad. Si el cultivo es positivo, el esquema puede ser reiniciado, si es negativo se pueden adicionar cuatro meses más de terapia.

f) Siempre usar DOT después de un abandono y, si ya se empleaba, adicionar medidas complementarias para asegurar el cumplimiento.

Fracaso terapéutico

Implica resistencia a uno o dos medicamentos, en un paciente que no consigue negativizar sus cultivos a pesar de una terapia adecuada. Generalmente hay sensibilidad a la isoniacida, rifampicina, o a una de ellas, y mientras se reciben los datos sobre sensibilidad, se debe instaurar un esquema de retratamiento.

El Ministerio de Salud de Colombia recomienda el esquema que se presenta en la tabla 6 para manejo de fracasos terapéuticos:

Tabla 6. Esquema para fracasos terapéuticos

Fases	Duración	Dosis/medicamentos
I	3 meses (diaria)	72 H-R-Z-E-S-ETH
II	9 meses (diaria)	216 H-R-E-ETH

Si se comprueba resistencia a la isoniacida, suspenderla. Si hay resistencia a la estreptomocina, suspenderla y usar amikacín o kanamicina. Si no hay etionamida, o intolerancia a ella, usar una quinolona.

Tratamiento de tuberculosis multirresistente

La tuberculosis multiresistente es usualmente pulmonar, con bacilos resistentes a uno o mas antituberculosos.

La resistencia a antituberculosos es primaria cuando ocurre en pacientes naive (vírgenes de tratamiento), algunos autores prefieren llamarla resistencia inicial, por cuanto siempre existe la duda de que hallan recibido antes tratamiento.

La resistencia secundaria o adquirida, es la resultante de tratamientos previos fallidos o generalmente, la multirresistencia es consecuencia de tratamientos previsto que fracasaron por cualquier motivo.

Las causas mas frecuentes de la multirresistencia son el incumplimiento del tratamiento, pero tambien se observa cuando hay una prescripción inadecuada de medicamentos; cuando no hay un suministro regular de los medicamentos y falta de orientación adecuada y precisa por parte del equipo de salud al paciente.

El esquema de manejo de una multirresistencia es una mezcla de medicamentos de primera y segunda línea, de acuerdo a las pruebas de sensibilidad a los antituberculosos. La mayoría de las veces es necesario iniciar un retratamiento para multirresistencia sin conocer los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Éstas son algunas de las recomendaciones para un uso prudente de los antituberculosos en estos casos:

No añadir un solo medicamento a un esquema que ha fracasado, agrega por lo menos, tres nuevos medicamentos que el paciente nunca haya recibido, incluya un aminoglucósido inyectable, una quinolona y uno oral tipo etionamida, si antes no recibió pirazinamida o etambutol, incluirlos (tabla 7).

Tabla 7. Dosis de medicamentos anti-Tb para multirresistencia

- Aminoglucosidos: 15 mg/kg/diario
- Etionamida: 5 a10 mg/kg/diario
- Pirazinamida: 20 a 30 mg/kg/diario
- Quinolonas: 7 a 15 mg/kg/diario
- Etambutol: 15 a 20 mg/kg/diario
- Cicloserina: 5 a 10 mg/kg/diario
- PAS: 10 a 12 mg/diario

Otras recomendaciones para el manejo de multirresistencia en Tb

- Manejo siempre por expertos en tuberculosis.
- Historia completa de los medicamentos anteriormente recibidos, número, fechas, resultado bacteriológico y si hubo test de sensibilidad.
- Siempre hacer pruebas de sensibilidad.
- Manejo inicial hospitalario en lo posible, para observar reacciones a los medicamentos y motivar a los pacientes.
- Certeza de contar siempre con los medicamentos de primera y segunda línea para asegurar la exitosa terminación del tratamiento.
- Asegurar un estricto DOT y no usar tratamientos intermitentes.
- Prolongar el tratamiento de 12- 18 meses después de negativización de los cultivos.

Esquema recomendado si hay resistencia a la H y R.

Fase inicial de tres meses: amikacina + ciprofloxacina + etionamida, etambutol y pirazinamida.

Segunda fase de 18 meses: etambutol, ciprofloxacina y etionamida.

Considerar cirugía para cavernas pulmonares localizadas, con razonable reserva funcional pulmonar y, en lo posible, negativización bacteriológica. Recordar que la rifabutina y rifapentina tienen resistencia cruzada con rifampicina. Cepas resistentes a la estreptomina, son sensibles a la amikacina. Entre las quinolonas hay completa resistencia cruzada.^{12,13,14}

Tratamiento de la tuberculosis latente

Antes de iniciar el tratamiento de la Tb latente se debe descartar una Tb activa, aunque sea paucibacilar. Para ello se requiere una radiografía de tórax AP y lateral derecha, baciloscopias seriadas en esputo si el paciente tose y cultivo para micobacterias con la muestra de mejor calidad.

Cuando el paciente es sintomático respiratorio (por lo menos dos semanas de tos con o sin expectoración), se debe pedir una prueba de

amplificación genética para BK en esputo (PCR, RT-PCR, NASBA), aunque la radiografía de tórax no sea claramente sugestiva para BK.

Igualmente en niños que no expectoran, es útil además del cultivo en jugo gástrico que apenas tiene una sensibilidad del 30%, hacer una prueba de amplificación genética para BK en esputo (PCR, RT-PCR, NASBA), aunque la radiografía de tórax no sea claramente sugestiva para BK. Esto aumenta la sensibilidad en forma importante.

Ahora hay evidencia clínica suficiente para utilizar cinco posibles regímenes de tratamiento de la Tb latente (tabla 8, 9): isoniacida diaria o bisemanal durante nueve meses; isoniacida diaria o bisemanal durante seis meses; rifampicina diaria durante cuatro meses; isoniacida + rifampicina diarias durante tres meses, y rifampicina + pirazinamida, diarias durante dos meses o, bisemanales durante 2 ó 3 meses.

El autor no recomienda los regímenes basados en monoterapia, porque hay estudios desde comienzos del siglo XX, según los cuales esto presiona la aparición de resistencia a los antituberculosos. En especial en áreas hiperendémicas para BK, donde la multiresistencia

a los antituberculosos de primera y segunda generación está aumentando.

Cuando se decida la administración bisemanal, se recomienda hacerlo en régimen de tratamiento directamente supervisado (DOT).

En los casos de coinfección VIH, se recomienda usar rifabutina o rifapentina, cuando el paciente recibe inhibidores de proteasa, porque ambos tienen menor toxicidad hepática.

No se recomienda usar rifampicina o pirazinamida en la gestación o lactancia, por el riesgo para el producto y el bebé. En estos casos se administrará isoniacida como tratamiento de la Tb latente durante la gestación o lactancia, incluso desde el primer trimestre de la gestación. También se puede demorar el inicio del tratamiento preventivo con isoniacida hasta el segundo trimestre de la gestación o hasta después del parto. Cuando la madre reciba isoniacida durante la lactancia se debe administrar piridoxina al niño.

En gestantes con infección por el VIH se recomienda usar isoniacida durante nueve meses, sin demorar el inicio ni siquiera durante el primer trimestre de la gestación.

Tabla 8. Medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis latente

Medicamento	Dosis diaria oral		Dosis bisemanal	
	mgs/kgs máxima (mgs)		mgs/kgs máxima (mgs)	
INH	5	300	15	900
Rifampicina	10	600	10	600
Rifabutina	5	300		
Pirazinamida	15-20	2000	50	4000

Tabla 9. Esquemas de tratamiento para tuberculosis latente

Esquema	Duración (meses)	Dosificación
INH a	9	diaria, bisemanal
INH a	6	diaria, bisemanal. (No indicada en VIH+, fibrosis pulmonar por TBC previa y niños)
RFM b	4	diaria (en pacientes que no toleren PZA)
INH+RFM b	3	diaria
RFM + PZA b	2-3	diaria, bisemanal

a Se debe realizar como tratamiento directamente supervisado.

b Se debe usar rifabutina en vez de RFM en pacientes VIH+ en tratamiento con inhibidores de proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir o ritonavir) o efavirenz. No usar rifabutina con saquinavir, delarvidina o nevirapina.

Los principales efectos secundarios de la isoniácida son la hepatotoxicidad y las neuropatías periféricas. El riesgo de hepatotoxicidad aumenta con la edad y la ingesta alcohólica. La administración de piridoxina (vitamina B6: a dosis de 10 a 25mg/día) disminuye el riesgo de toxicidad neurológica de la isoniácida (neuritis periférica). Se puede administrar en inyecciones semanales de 1 cc, vía IM.

La rifampicina y la rifabutina pueden inducir hepatotoxicidad, trombocitopenia, fiebre y eritemas. La pirazinamida también puede desencadenar hepatotoxicidad y eritemas, además de síntomas digestivos (gastritis, diarrea), artralgias y crisis de gota.

Se recomienda detener el tratamiento con isoniácida en pacientes asintomáticos si las transaminasas superan en cinco veces los valores normales y en pacientes con sintomatología compatible con toxicidad por isoniácida si las transaminasas superaran en tres veces los valores normales.

Por lo anterior se deben determinar alaninaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa (ALT, AST) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento en los pacientes con infección por el VIH, gestantes, posparto inmediato (hasta tres meses), pacientes con hepatopatías, bebedores y adultos mayores de 65 años.

No se debe usar isoniácida o rifampicina en pacientes con hepatitis aguda o insuficiencia hepática avanzada. Los pacientes en tratamiento con isoniácida o rifampicina deben tener un seguimiento clínico mensual para valorar el cumplimiento y los efectos secundarios.

Si el paciente presenta clínica compatible con hepatitis y/ otros síntomas y signos de toxicidad, así como alteración de sus exámenes de laboratorio, se debe suspender el medicamento de acuerdo a los mismos.¹⁶⁻²³

Referencias bibliográficas

- Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock N, Storey P, Sultan L, et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis: a two year study of contagion in a tuberculosis ward. *American Journal of Hygiene*. 1959; 70:185-96.
- Ostrosky-Zeichner, L. et al. *Salud pública Méx* vol.42 n.1 Cuernavaca En./Feb., 2000.
- Casal, M del m y M. Casal. Las micobacterias atípicas como patógenos Emergentes. *Enf. Emerg*. 2000;2(4):220-230.
- Cascante, J. A., Hueto, A. Tuberculosis como enfermedad ocupacional. *Anales Sis. San. Navarra* V.28, supl.1 Pamplona, 2005.
- Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005. *MMWR*, 2005.
- Ortiz, M.C., Viera, G., Ortiz, I., Acero, E., Gurtman, A. Prevención de la transmisión nosocomial de Tuberculosis. *Revista Argentina de Medicina Respiratoria*. 1:23- 29, 2004.
- Richeldi L, Ewer K, Losi M, Bergamini B, Roversi P, Deeks J et al. T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infections after brief exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 288-295.
- Moreira, C. A. et al. Resistencia inicial a drogas antituberculosas en Buenaventura, Colombia. *Resistencia Inicial a Drogas Antituberculosas. Biomédica* 2004;24(Supl.):73-9.
- Kang Young A, Lee Hye Won, Yoon Ho II, Cho BeLong, Han Sung Koo, Shim Young-Soo et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon γ assay for the diagnosis of latent tuberculosis infections in an indeterminate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005; 293: 2571-2761.
- Del Solar, M. et al. Infección cutánea por micobacterias atípicas de crecimiento rápido (MACR) debido a mesoterapia cosmética. Reporte de casos y revisión de la literatura. *Folia dermatol. Perú* 2005; 16 (3): 127-135.
- Murcia, M. et al. Asociación Micobacterias-VIH/SIDA en Pacientes Atendidos en un Hospital Universitario en Bogotá, Colombia. *Rev. Sals. Pub.* 9(1):97-105, 2007,.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007; 146: 340-354.
- Pai M Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update *Ann intern Med*. 2008,149(3):177-184.
- Hernández, J. E., Murcia, M., De la Hoz, F. Epidemiología Molecular de la Tuberculosis en Bogotá en Aislados Clínicos obtenidos durante 11 Años. *Rev. Salud Pública. Volumen 10* (1): 126-136, 2008.
- Cain, K et al. An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV. *N Engl J Med*. 362(8):707-716, February 25, 2010.
- OPS: Guía Clínica de Coinfección TB/VIH. 2010.
- Herrera, V. et al. Clinical Application and limitations of interferon gamma release assays for the diagnosis of Latent tuberculosis Infections. *Clin. Pract*. 2011; 52, 1033 (15 April).
- MPS de Colombia. Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015.
- MPS de Colombia. Guía 11. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. 2011.
- Jereb, J.A. et al. Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR* / December 9, 2011 / Vol. 60 / No. 48: 1650-1653.
- Quirós, O. I. et al. Utilidad de la técnica genotype mtbdrplus para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. *Revista CES Medicina*, Vol. 25, N.º, 2011, págs. 42-53.
- Sole, N, et al. Prevalencia de infección tuberculosa latente en población inmigrante que ingresa en prisión. *Rev. Esp. Sanid. Penit*. 2012; 14: 12-18.