

Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento. Estudio convencional de contactos. Profilaxis y tratamiento de infección latente

J. Calvo Bonachera, J.F. Medina Gallardo, M.S. Bernal Rosique, I. Rodríguez Blanco

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) constituye un importante problema de salud a nivel mundial, siendo una de las enfermedades infecciosas con mayor morbilidad y mortalidad, sobre todo en países subdesarrollados.

En los últimos años han aparecido nuevas técnicas diagnósticas que permiten mejorar el manejo de la enfermedad y completan los procedimientos diagnósticos clásicos. Las técnicas de diagnóstico *in vitro* de infección tuberculosa usando interferón gamma complementan y mejoran algunas de las limitaciones que presenta la clásica prueba de la tuberculina. Disponemos también de métodos moleculares basados en la amplificación de fragmentos genéticos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* que pueden permitir el diagnóstico rápido de enfermedad tuberculosa.

Frente al problema de las resistencias y multiresistencias se disponen ya de métodos de detección rápida de resistencias a isoniazida y rifampicina usando técnicas moleculares que permiten orientar de forma precoz el tratamiento.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

Concepto de infección y enfermedad tuberculosa

La **infección tuberculosa** es el resultado del contacto de *Mycobacterium tuberculosis* con un deter-

minado individuo, dando lugar en su organismo a una respuesta inmune tipo hipersensibilidad celular retardada. Este estado de sensibilización se diagnostica mediante la prueba de la tuberculina (PT). Las personas solo infectadas no presentan ni síntomas, ni signos ni hallazgos radiológicos que sugieran enfermedad activa. Un 10-15% de estos individuos tienen riesgo de desarrollar enfermedad a lo largo de su vida (infección tuberculosa latente).

La **enfermedad tuberculosa** se caracteriza por la presencia de síntomas, signos y hallazgos radiológicos que sugieren enfermedad activa.

Diagnóstico de infección tuberculosa

1. Prueba de la tuberculina

El diagnóstico de infección tuberculosa se basa en el resultado de la prueba de la tuberculina. Esta prueba pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a proteínas del bacilo tuberculoso adquirida por un contacto previo con el mismo⁽¹⁾. La vacunación previa o el contacto previo con micobacterias ambientales puede positivar la PT. La PT está indicada en todas las situaciones en las que interesa confirmar o descartar infección tuberculosa (Tabla 1). La PT positiva no es sinónimo de enfermedad tuberculosa, solo indica contacto previo con el bacilo tuberculoso⁽²⁾.

La PT se realiza según la técnica de Mantoux por administración intradérmica en cara anterior del ante-

TABLA 1. Indicaciones de la prueba de la tuberculina.	
1.	Pacientes con sospecha clínica y/o radiológica de tuberculosis
2.	Convivientes y contactos de enfermos con tuberculosis
3.	Grupos de riesgo enfermedad TBC: Infectados por VIH, alcohólicos, drogadictos vía parenteral, enfermos de silicosis, diabetes, neoplasia, insuficiencia renal crónica, inmunodeprimidos, gastrectomizados, tratamientos con Ac. monoclonales anti TNF-α
4.	Personas en riesgo de contraer y diseminar TBC: personal sanitario, personal de prisiones, maestros, personal de guarderías, asilados, albergues, reclusos y programas de toxicomanías
5.	Estudios epidemiológicos y control de programas antituberculosos

brazo de 2 unidades de tuberculina PPD RT-23. La lectura se hace a las 48 y 72 horas, midiendo solo la induración, no el eritema, y expresando el resultado en mm de induración, medida en el eje transversal del antebrazo.

2. Interpretación de la prueba de la tuberculina

Se considera una PT positiva cuando se mide una induración igual o mayor de 5 mm. En pacientes vacunados con BCG se considera positiva una induración mayor de 15 mm. Induraciones de 5-14 mm en pacientes vacunados con BCG pueden tener origen vacunal y deben ser valoradas individualmente. En la práctica clínica se acepta que en los individuos con alto riesgo de enfermar tras infección no se tenga en cuenta el antecedente de vacunación. Con este criterio, en los vacunados una PT igual o mayor a 5 mm se considera positiva cuando se trata de contactos íntimos o frecuentes de pacientes tuberculosos bacilíferos, así como en personas con lesiones residuales compatibles con TB en radiografía de tórax en las que se ha descartado enfermedad activa. En pacientes vacunados con BCG no incluidos en los supuestos anteriores se estima que a mayor diámetro de induración, mayor posibilidad de infección tuberculosa, aunque hay que individualizar cada caso. En personas con inmunodepresión importante (infectados por el VIH, trasplantados, tratamientos biológicos y con corticoides) se acepta como positiva cualquier induración de la PT.

Al interpretar la PT tendremos que tener en cuenta que determinadas situaciones de anergia tuberculínica o debilitación de la sensibilización a tuberculina pueden dar lugar a falsos negativos (Tabla 2). Por otra parte, hay que tener también en cuenta que tras la infección por *M. tuberculosis* han de transcurrir de 2

TABLA 2. Falsos negativos de la prueba de la tuberculina.	
1. Causas relacionadas con la persona a la que se realiza la prueba (anergia tuberculínica)	
• Infecciones: – Viricas: VIH, sarampión, varicela, parotiditis – Bacterianas: fiebre tifoidea, brucelosis, tos ferina, varicela, formas graves de TBC – Fúngicas: blastomycosis • Vacunaciones con virus vivos: sarampión, parotiditis, varicela, polio • Insuficiencia renal crónica • Desnutrición grave • Enfermedad de órganos linfoides • Sarcoidosis • Corticoterapia y otros tratamientos inmunosupresores • Edad avanzada • Situaciones de estrés: cirugía, quemados...	
2. Causas relacionadas con la técnica de la prueba	
• Tuberculina empleada inadecuada: mala conservación, exposición a la luz o el calor • Método de administración: Inyección subcutánea o demasiado superficial, cantidad de tuberculina insuficiente • Lectura del resultado: inexperiencia, error en la lectura o en su registro.	

a 12 semanas para que los linfocitos T sensibilizados hayan pasado a la sangre y puedan reconocer la tuberculina depositada en la dermis. Durante este tiempo (periodo ventana), aunque exista infección, no se obtiene respuesta a la PT. Por tanto, ante una PT negativa y elevado riesgo de infección (convivientes con TB bacilíferos) se debe repetir la prueba a las 8-12 semanas para garantizar que no ha habido infección⁽³⁾.

La realización de repetidos Mantoux no induce sensibilidad a la tuberculina si no hay infección previa por micobacterias y/o vacunación BCG previa. Sin embargo, la tuberculina ejerce un estímulo o empuje

(efecto "Booster") sobre la sensibilidad tuberculínica preexistente, de manera que posteriores PT positivas pueden interpretarse erróneamente como conversión tuberculínica.

Por tanto, el efecto *booster* consiste en la positividad de la PT previamente negativa por efecto empuje de la tuberculina en pacientes vacunados o con sensibilidad disminuida a la tuberculina.

Para detectar el efecto *booster* se realiza una segunda PT a los 7-10 días de la PT que resultó negativa (prueba de 2º escalón). Esta PT de 2º escalón está indicada en pacientes con sensibilidad tuberculínica debilitada (mayores de 55 años) y pacientes vacunados. El resultado de esta segunda PT será el que se tome como definitivo.

La conversión tuberculínica consiste en la detección de un resultado de PT positivo en una persona con respuesta negativa previa a la tuberculina, con una variación entre ambas mayor de 6 mm, o 15 mm en vacunados con BCG, en un período menor de 2 años. Supone infección reciente por TB, descartando previamente efecto *booster*.

La PT no permite distinguir entre infección y enfermedad porque en ambos casos es positiva.

Diagnóstico *in vitro* de la infección tuberculosa

La PT continúa siendo el método de elección para el diagnóstico de la infección tuberculosa aunque presenta algunas limitaciones. En los últimos años se han desarrollado técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección tuberculosa. Las técnicas se basan en la detección de interferón gamma en sangre (*interferon gamma release assay* [IGRA]). Se han desarrollado dos tipos de técnicas: unas se basan en la detección del interferón gamma (IFN- γ) liberado (QuantiFERON) y otras miden células mononucleares en sangre periféricas productoras de IFN- γ (T-SPOT.TB)⁽⁴⁾. La concordancia entre ambas técnicas es muy elevada, si bien parece que T-SPOT.TB es algo más sensible que QuantiFERON-TB. Ambas técnicas muestran una sensibilidad similar o mayor a la PT y una especificidad mayor a PT en pacientes previamente vacunados de TB⁽⁵⁾. Las técnicas IGRAs permiten discriminar a los individuos infectados por *M. tuberculosis* de los que han sido vacunados con la vacuna antituberculosa y de los expuestos a otras micobacterias (excepto *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* y

Mycobacterium szulgai). Permiten igualmente detectar los falsos negativos por situaciones de anergia al incorporar controles para detectar anergia y excluir así a los falsos negativos. Tienen también la ventaja de que pueden repetirse inmediatamente sin que produzcan efecto refuerzo⁽⁶⁾.

Estas técnicas presentan también ventajas adicionales respecto a la PT convencional ya que evitan la subjetividad de la interpretación, son más rápidas, pueden repetirse y son de fácil estandarización en el laboratorio. Tienen el inconveniente de su mayor coste económico. Se precisan más estudios en distintos grupos de riesgo para determinar su eficiencia. Se acepta que en países de elevada prevalencia su empleo es la opción más coste efectiva.

La mayoría de sociedades científicas han introducido las técnicas IGRA en sus guías de práctica clínica. En general se recomienda su empleo en combinación con la tuberculina.

Sería de utilidad la realización de una técnica IGRA en pacientes vacunados con PT positivo y en pacientes inmunodeprimidos con PT negativa⁽⁷⁾.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA

El diagnóstico de la enfermedad tuberculosa es microbiológico. Requiere el aislamiento y cultivo de MT en muestras biológicas. El contexto clínico y los hallazgos radiológicos y analíticos pueden hacer sospechar el diagnóstico y poner en marcha los procedimientos para la obtención de muestras adecuadas para el diagnóstico bacteriológico^(8,9).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales de la tuberculosis pulmonar son insidiosos y poco expresivos en la mayor parte de los casos, lo que puede llevar a demoras diagnósticas de varios meses. La demora media de diagnóstico de TB es de unos tres meses en nuestro medio, considerando que la demora aceptable para el diagnóstico de la TB pulmonar no debe ser superior a 3 semanas. El retraso en el diagnóstico provoca aumento de la morbilidad y las secuelas, así como aumento de la posibilidad de contagio a otras personas. No hay síntomas ni signos patognomónicos de TB pulmonar que permitan diferenciarla de otras enfermedades broncopulmonares. Los síntomas de enfermedad tuberculosa puede ser agudos, subagudos o crónicos.

Por otra parte, se trata de síntomas inespecíficos tales como pérdida de peso, sudoración nocturna, astenia, anorexia y fiebre o febrícula de evolución más o menos prolongada. Más orientativos pueden resultar síntomas respiratorios como tos, expectoración mucopurulenta o hemoptoica, hemoptisis, disnea o dolor torácico. En pacientes adultos con síntomas respiratorios persistentes, como tos o expectoración de más de 2-3 semanas de evolución que no mejora con tratamiento, síndrome constitucional de origen no filiado o hemoptisis es necesario descartar TB pulmonar.

La primoinfección TB pulmonar, propia de niños, suele ser asintomática o dar síntomas inespecíficos. En pacientes con TB y SIDA predominan los síntomas generales.

Analítica

No hay ningún dato analítico que se asocie específicamente a TB. Los pacientes con enfermedad tuberculosa suelen presentar VSG elevada. En casos de larga evolución podemos encontrar hipoproteïnemia y anemia de trastornos crónicos. En las formas agudas febriles puede haber leucocitosis neutrófila y linfocitosis en las formas subagudas o crónicas. Se puede observar a veces discreto aumento de enzimas hepáticas que suele estar asociado a síndrome tóxico. Algunas formas graves de TB pueden cursar con hiponatremia por secreción inadecuada de ADH.

La determinación de adenosina desaminasa (ADA) en líquido pleural se ha usado ampliamente para el diagnóstico de TB pleural. Su punto de corte es de 40 U/L. Su sensibilidad es elevada (75-98%) y la especificidad está alrededor del 90%. Su máxima rentabilidad diagnóstica se obtiene cuando se combina con otros parámetros bioquímicos del LP, pruebas de infección tuberculosa y/o amplificación genética positiva.

Manifestaciones radiológicas

No hay ningún signo ni patrón radiológico patognomónico de TB. Las imágenes radiológicas pueden sugerir el diagnóstico de TB pero no establecerlo por sí mismas⁽¹⁰⁾. Tampoco el pronóstico y la respuesta al tratamiento se pueden valorar decisivamente por la evolución radiológica ya que la regresión de las lesiones puede durar varios meses. La radiología de tórax en el diagnóstico de TB es una técnica muy sensible pero poco específica. Algunas formas de TB primarias y en pacientes VIH severamente inmunodeprimidos

pueden tener radiografía de tórax normal. El espectro de manifestaciones radiológicas de la TB pulmonar es muy amplio aunque pueden reconocerse patrones radiológicos concretos relacionados con la forma clínica de presentación. Los patrones radiológicos se corresponden con la patogenia de la enfermedad y el predominio en cada momento de la inmunidad celular o de la hipersensibilidad retardada.

Se pueden distinguir tres patrones radiológicos básicos en TB pulmonar: 1) Primoinfección TB (TB primaria), propia de niños y adolescentes y caracterizada por la presencia de un infiltrado alveolar (complejo primario) y adenopatías hiliares. 2) TB pulmonar de reactivación, secundaria o postprimaria (adultos) con afectación predominante en lóbulos superiores y presencia de lesiones cavitadas, patrón de diseminación broncogena e imágenes nodulares satélites. 3) TB miliar: múltiples nódulos finos menores a 3 mm, con predominio en lóbulos inferiores.

En pacientes con VIH o diabéticos es más frecuente la afectación en lóbulos inferiores.

Las pruebas radiológicas más complejas (TC, RM) son de gran utilidad en las formas de TB extrapulmonares. En la TB pulmonar se reservan para los casos con sospecha clínica con radiografía simple y microbiología no diagnósticas. La TC también puede ser de utilidad en niños con formas ganglionares mediastínicas.

Prueba de la tuberculina

La realización de la prueba de la tuberculina en caso de sospecha de enfermedad TB tiene interés para conocer la existencia de contacto previo con *M. tuberculosis*. Su negatividad no excluye enfermedad tuberculosa y su positividad no equivale a enfermedad tuberculosa. En niños una PT positiva puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de TB ya que en un contexto clínico adecuado, una PT positiva hace muy probable la presencia de enfermedad tuberculosa. En grupos de alto riesgo de padecer TB (infectados VIH, silicóticos, pacientes con enfermedades o fármacos inmunosupresores...) la PT positiva tiene también un valor predictivo positivo alto (alta probabilidad de que un sujeto con Mantoux positivo padezca una TB activa).

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico de enfermedad tuberculosa se establece en tres etapas sucesivas: 1) Demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes

mediante tinciones específicas, 2) El aislamiento de *M. tuberculosis* en cultivo puro y posterior identificación de especie, 3) En determinados casos, estudio de sensibilidad *in vitro* a fármacos antituberculosos.

Las micobacterias requieren tinciones específicas para su identificación debido a la alta cantidad de lípidos de pared que poseen y son de crecimiento lento, porque los cultivos en medios sólidos deben incubarse durante 8 semanas.

La sospecha diagnóstica de TB de localización pulmonar obliga a la obtención de muestras respiratorias adecuadas para obtener el diagnóstico microbiológico. La muestra más fácil, accesible y rentable es el esputo. Deben recogerse, siempre que sea posible, muestras de esputo antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda la obtención de tres muestras seriadas en días sucesivos. En pacientes que no pueden expectorar está indicada la obtención de esputo inducido. Un porcentaje variable de los casos de TB (30-50%) no son bacilíferos por lo que una baciloscopia negativa nunca descarta la enfermedad. En caso de no poder obtener muestra válida de esputo está indicada la realización de broncoscopia para estudio microbiológico de broncoaspirado, lavado bronquioalveolar y biopsias bronquiales y transbronquiales. Si hay adenopatías accesibles se debe obtener material por aspiración para tinción y cultivo de micobacterias y remitir biopsia para estudio histológico y bacteriológico. En caso de derrame pleural asociado se debe enviar muestra de líquido pleural y biopsias pleurales para examen directo y cultivo.

Todas las técnicas microbiológicas son muy específicas, pero su sensibilidad vendrá condicionada por la calidad y el procesamiento de la muestra recogida.

1. Tinción y examen microscópico

La baciloscopia mediante la técnica de Ziehl-Neelsen continúa siendo la base del diagnóstico y seguimiento de la TB por ser una técnica sencilla, rápida, reproducible y de bajo coste, permitiendo detectar a los enfermos contagiosos. Para el diagnóstico microbiológico de micobacterias se utilizan tinciones especiales: la clásica tinción de Ziehl-Neelsen para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y la tinción de auramina. Ambas tinciones tienen similar especificidad y se basan en el mismo principio. La tinción de auramina es de más rápida realización. La demostración de BAAR en un examen microscópico solo proporciona un dato

diagnóstico de presunción, ya que la ácido-alcohol resistencia no es específica de *M. tuberculosis*. La no observación de BAAR tampoco descarta el diagnóstico. La tinción y examen directo es el procedimiento más fácil y rápido que se puede efectuar y puede proporcionar al clínico una confirmación preliminar del diagnóstico. Es un procedimiento con alta especificidad (superior al 95%) pero menor sensibilidad. La sensibilidad puede incrementarse mediante la concentración de la muestra. Se recomienda, además, la realización de un recuento del número de bacilos presentes en la muestra para valorar posteriormente la eficacia del tratamiento⁽¹¹⁾.

2. Cultivo e identificación de micobacterias

Junto a la baciloscopia de esputo, el cultivo es la otra técnica básica para el diagnóstico de TB. Hay que tener en cuenta que: 1) El cultivo y aislamiento de *M. tuberculosis* da el diagnóstico de certeza. Es la técnica más rentable y sensible, sobre todo en las formas paucibacilares, en las que las baciloscopias pueden ser negativas. 2) Se precisa aislamiento previo en cultivo para posterior identificación de la especie y estudio de sensibilidad a los antibióticos. 3) La negativización de los cultivos es indicador de curación.

Se dispone de distintos medios de cultivo: sólidos, líquidos radiométricos, líquidos no radiométricos y bifásicos. Los medios sólidos son de más lento crecimiento, como el medio clásico de Lowenstein-Jensen, que precisa 8 semanas de incubación. Los medios líquidos son más rápidos. Es recomendable cuantificar el número de colonias obtenidas por cultivo. Actualmente la utilización combinada de un medio sólido y un medio líquido se considera lo más adecuado para obtener una mayor sensibilidad y rapidez.

La presencia, cada vez más frecuente, de aislamientos de micobacterias distintas al complejo *M. tuberculosis* hace imprescindible alcanzar una identificación de especie en todos los aislamientos de muestras clínicas. La identificación de las cepas de *M. tuberculosis* puede realizarse mediante pruebas bioquímicas sencillas aunque lentas. Otras técnicas, como sondas de ADN específicas, secuenciación de ácidos nucleicos, hibridación reversa y cromatografía, permiten diferenciar las distintas especies de micobacterias. Las técnicas genéticas poseen una elevada eficacia en la identificación del complejo *M. tuberculosis*.

3. Métodos moleculares en el diagnóstico directo: amplificación génica de ADN o ARN

Se basan en la amplificación de fragmentos genéticos específicos de *M. tuberculosis* directamente de muestras clínicas. Su principal utilidad es su potencia- lidad en el diagnóstico rápido de enfermedad tuber- culosa con sensibilidad superior a la baciloscopia. Se usa la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La sensibilidad es menor que el cultivo y está relacionada con la carga bacteriana (90-100% de sensibilidad para baciloscopias positivas, 60-70% para baciloscopias negativas). La aplicación de las técnicas de amplificación en la práctica clínica requiere una mayor estandarización que tenga en cuenta factores técnicos y clínicos. Se pueden dar entre 1 y 5% de falsos positivos⁽¹²⁾.

Las técnicas de amplificación deben usarse como complemento al diagnóstico de TB, asociadas a la eva- luación clínica y otros datos, no estando indicadas en casos de baja sospecha clínica por su escasa especifi- cidad. Estas técnicas se realizan en muestras directas y permiten obtener el resultado en pocas horas. En la tabla 3 se muestra la interpretación conjunta de los resultados de la tinción de esputo y la PCR.

El Xpert MTB/RIF es un test automatizado de amplificación de ácido nucleico que permite diagnosti- car a la vez *M. tuberculosis* y resistencia a la rifampicina en muestras directas de esputo en solo 2 horas⁽¹³⁾. Es fácil de realizar y seguro. Ha sido autorizado recien- temente en Estados Unidos. Tiene mejor sensibilidad que la baciloscopia y una altísima especificidad⁽¹⁴⁾. La exactitud para identificar resistencia a rifampicina es del 98%.

6. Estudios de sensibilidad in vitro (antibiograma)

Las pruebas de susceptibilidad a fármacos están bien estandarizadas para fármacos de primera línea, especialmente para isoniazida (H) y rifampicina (R). Para fármacos de segunda línea las pruebas no están completamente estandarizadas y los resultados son menos fiables.

Es obligatorio realizar antibiograma en TB grave con compromiso vital, enfermos con fracaso terapéu- tico, exposición a un caso índice resistente e inmi- grantes procedentes de países con alta incidencia de resistencia primaria y es aconsejable en pacientes con

TABLA 3. Interpretación conjunta esputo y PCR.		
Esputo	PCR	Interpretación
+	+	Diagnóstico TB
–	+	Repetir PCR Si +: Diagnóstico TB
+	–	Repetir esputo Si +: <i>Mycobact.</i> no TB

recidiva y tratamiento previo. En la actualidad se reco- mienda la realización sistemática de test de sensibili- dad a drogas de primera línea en las muestras basales positivas de todo paciente con TB, repitiéndose a los tres meses si persiste cultivo positivo. Ante la presen- cia de resistencia, sobre todo a H y/o R está indicada la realización de antibiograma frente a fármacos de segunda línea.

Recientemente se han introducido pruebas de detección rápida de resistencias a R y H basadas en técnicas de biología molecular. El desarrollo de métodos de detección molecular de la resistencia se basa en la demostración de mutaciones en determi- nados genes. Se han desarrollado distintas técnicas para la detección genética de resistencias, sobre todo mediante amplificación por PCR y detección fluorimé- trica en tiempo real para la detección de resistencias a R (zona RRDR del gen *rpoB*)) y H (codón 315 del gen *katG*). Se trata de técnicas de elevada especificidad y sensibilidad para las mutaciones estudiadas. Estas técnicas se usan en aislamientos de cultivo y muestra directa (baciloscopias muy positivas) y aporta el resul- tado en pocas horas⁽¹⁵⁾.

La realización de antibiograma es obligada, ya que estás técnicas no detectan todas las resistencias. Su principal utilidad es el proporcionar una información preliminar y rápida del antibiograma.

Diagnóstico anatomopatológico

Estudio histológico de muestras obtenidas por punción-aspiración con aguja fina y biopsia. Es espe- cialmente útil en las formas de TB extrapulmonar. Los hallazgos característicos de TBC son los granulomas caseificantes, aunque debe confirmarse con cultivo microbiológico. También pueden encontrarse con frecuencia granulomas sin necrosis, aunque este hallazgo es más inespecífico y puede encontrarse en otras entidades.

TABLA 4. Características de los fármacos antituberculosos de primera línea.

Fármaco	Dosis diaria	Efectos secundarios	Control	Interacciones destacadas	Acción
Isoniazida	5 mg/kg Hasta 300 mg	Neuritis Hepatitis Hipersensibilidad	GOT, GPT	Fenitoína	Bactericida intra y extracelular
Rifampicina	10 mg/kg Hasta 600 mg	Hepatitis Reacción febril Púrpura	GOT, GPT	Inhibe anticonceptivos orales Quinidina	Bactericida todas poblaciones Esterilizante
Pirazinamida	15-30 mg/kg Hasta 2 g	Hiperuricemia Hepatitis	Acido úrico GOT, GPT		Bactericida intracelular Esterilizante
Etambutol	15-20 mg/kg	Neuritis óptica	Discriminación rojo-verde Agudeza visual		Bacteriostático intra y extracelular
Estreptomicina	15-20 mg/kg Hasta 1 g	Lesión VIII par Hipersensibilidad	Función vestibular Audiograma Creatinina	Bloqueante neuromuscular	Bactericida extracelular

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Introducción

El tratamiento de la tuberculosis precisa la combinación de varios medicamentos que eviten la aparición de resistencias y la prolongación en el tiempo del tratamiento que permita actuar sobre todas las fases del crecimiento de la bacteria. Se reconocen cuatro tipos de poblaciones bacilares.

1. **Poblaciones metabólicamente activas y en crecimiento continuo.** Representa la mayoría de los bacilos. Son de localización extracelular y motivan los fracasos del tratamiento y la aparición de resistencias.
2. **Gérmenes en fase de inhibición ácida.** No tienen actividad metabólica, motivo por el cual es difícil su eliminación por la acción de los fármacos y es la principal fuente de recaídas bacteriológicas.
3. **Gérmenes en fase de multiplicación esporádica.** Localizados fundamentalmente en el caseum, presentando ocasionales periodos metabólicos que solo duran horas.
4. **Población persistente o totalmente durmiente.** Esta población carece de actividad metabólica, y los fármacos no son eficaces.

Fármacos antituberculosos. Tratamiento estándar

Las tres acciones principales de los fármacos antituberculosos son: **bactericida**, es decir, capaz

de eliminar las bacterias en crecimiento rápido (fundamentalmente isoniazida y en menor importancia rifampicina y estreptomicina), **esterilizante**, capaces de eliminar los organismos semidurmientes (destacan rifampicina y pirazinamida) y **prevención de la aparición de resistencias** (destacando el papel, en orden decreciente, de isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol, pirazinamida y más alejados thiacetazona y para aminosalicílico).

De este modo en el tratamiento de la TB disponemos de un grupo considerado como de primera línea que son los utilizados en la práctica clínica habitual ante un caso inicial de la enfermedad, y otro grupo de fármacos no utilizados habitualmente salvo en casos de retratamientos o resistencias a los de primera línea y que son conocidos como de segunda línea. Se considera de primera línea: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomicina (S), y casi al nivel, moxifloxacino (M). (Tabla 4)

En aquellos pacientes que nunca hayan sido tratados, no inmunodeprimidos y que no tengan contraindicaciones, el régimen que actualmente se recomienda a nivel internacional (con nivel de evidencia A)⁽⁵⁾ es el de 2 RHZE/4 RH, si bien existen otras alternativas que aparecen en la tabla 5. Hasta la fecha actual los intentos para acortar el tratamiento de la tuberculosis no consiguen mejorar la eficacia del régimen estándar⁽¹⁶⁾.

Del resto de los fármacos de segunda línea destacar el moxifloxacino, con estudios para introducirlo

TABLA 5. Principales pautas de tratamiento inicial⁽⁹⁾.

Situación	Pauta
Pulmonar y extrapulmonar	2 RHZE/4 RH
Tratamientos iniciales alternativos	2 RHZS/4 RH 2 RHE/7 RH
Gota, hepatopatía grave	2 RHE/7 RH
Silicosis	2 HRZE/7 RH

H: isoniazida, R: rifampicina, Z: pirazinamida, E: etambutol, S: estreptomycin.

en primera línea en sustitución de etambutol o incluso isoniazida, con resultados aceptables en el primer caso^(17,18).

De los nuevos fármacos estudiados en la tuberculosis, los más prometedores son linezolid, bedaquilina, delamanid y pretomanid.

Linezolid ha demostrado su eficacia en los casos de MRT, si bien hay que prestar especial atención a sus efectos secundarios neurológicos y hematológicos, que resultan frecuentes e importantes a altas dosis y tratamientos prolongados, por lo que algunos autores recomiendan las dosis de 300 mg al día en lugar de 600 mg⁽¹⁹⁾.

Bedaquilina, a dosis de 400 mg diarios 2 semanas, seguido de 200 mg orales 3 veces en semana, 22 semanas, asociados a 3 drogas antituberculosas parece efectivo en la conversión del esputo de pacientes con MRT, aunque aún está en fases de investigación, en especial de su perfil de seguridad⁽²⁰⁾.

Delamanid ha demostrado la capacidad de negativizar el esputo a los dos meses en casi el 50% de los pacientes con MDR, a dosis de 200 mg dos veces al día y con escasos efectos secundarios⁽²¹⁾.

Pretomanid (PA-824), el más novedoso, podría ser de utilidad tanto en TB sensible, habiendo demostrado capacidad para acortar el tratamiento en ensayos animales, como en MRT.

La eficacia de estos nuevos antibióticos han impulsado estudios para intentar acortar el tiempo de tratamiento, incluso en los casos de resistencias a las drogas clásicas con resultados prometedores como el que asocian 8 semanas moxifloxacin, pretomanid y pirazinamida⁽²²⁾.

El tratamiento quirúrgico estaría indicado en el caso de pacientes con adecuada función pulmonar que no responden al tratamiento médico.

Tratamiento en situaciones especiales

1. Inmunodeficiencias

No es necesario modificar los esquemas iniciales de tratamiento ni en pacientes infectados por el VIH ni en otras situaciones de inmunodeficiencia, pero se debe realizar un estrecho seguimiento y valorar cada caso individualmente.

Hay varios trabajos que informan de aumento del riesgo para padecer tuberculosis en pacientes que están en tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α). Entre estos fármacos se encuentran el infliximab, etanercept y adalimumab, que son utilizados en el tratamiento de enfermedades reumatológicas. La opinión de los expertos es que si durante dicho tratamiento se desarrolla una tuberculosis, se debe suspender el anti-TNF- α . Se recomienda que el tratamiento sea suspendido al menos hasta que se haya iniciado el tratamiento antituberculoso y las condiciones del paciente hayan mejorado⁽²³⁾.

2. Embarazo y lactancia

Durante el embarazo no se debe realizar ninguna excepción en las pautas recomendadas, ya que a pesar de que H y R atraviesan la barrera placentaria, no se han asociado efectos teratogénos. En cambio, la S y el resto de aminoglucósidos deben evitarse por su potencial toxicidad sobre el feto⁽²⁴⁾.

Durante la lactancia se pueden emplear todos los fármacos antituberculosos de la pauta inicial, aunque parte de los mismos pueden pasar a través de la leche materna, la cantidad es insuficiente como para plantear problemas.

3. Insuficiencia hepática crónica avanzada

En estos casos se debe diseñar una pauta que incluya a los dos fármacos de primera línea que se eliminan selectivamente por el riñón (E y S), y que nunca utilice medicamentos metabolizados selectivamente por el hígado (Z, Eth y PAS). El fármaco a añadir a E y S va a depender del patrón bioquímico dominante:

- Cuando hay colestasis (aumento de bilirrubina, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa), se recomienda añadir H, con lo que el esquema de tratamiento sería 2HES/10HE, con monitorización frecuente de la función hepática.

- Cuando el patrón es de citólisis (aumento de transaminasas), se recomienda añadir R, siendo el esquema de tratamiento en este caso 2RES/10RE, igualmente con monitorización frecuente de la función hepática.
- Cuando el patrón bioquímico no está claramente definido, se aconseja utilizar 2RES/10RE.
- En pacientes que están en tratamiento antituberculoso y que presentan hepatitis tóxica por fármacos como efecto secundario, se aconseja suspender todos los fármacos e ir reintroduciendo uno a uno una vez normalizada la bioquímica, pero si no se pueden reintroducir todos los fármacos, se debe intentar proceder según lo expuesto en los puntos anteriores.
- Si la enfermedad hepática es muy grave e inestable puede ser necesario establecer un régimen de tratamiento sin fármacos hepatotóxicos. Esta pauta debe incluir S, E y una fluorquinolona junto con otra droga de segunda línea no hepatotóxica. Este régimen debe prolongarse durante 18-24 meses⁽⁶⁾.

4. Enfermedad renal avanzada

Deben evitarse, o al menos monitorizar, los niveles hemáticos de todos los fármacos con potencial acción nefrotóxica o que se eliminen por el riñón para ajustar dosis. Estos fármacos son E, S, Kn, Cp y Cs. Si el aclaramiento de creatinina es mayor de 50 ml/min, no se deben corregir dosis ni aumentar el intervalo de administración; en caso de que el aclaramiento de creatinina sea inferior a 50 ml/min, se deben realizar ajustes. En pacientes que se encuentran en diálisis, el tratamiento hay que administrarlo al finalizar la misma.

5. Efectos adversos de la medicación

El efecto adverso más frecuente es la intolerancia digestiva inicial, que puede inducir al abandono o cumplimiento irregular si no se toman medidas para solucionarla. Generalmente es suficiente con repartir la medicación en varias tomas durante unos días. En otros casos hay que añadir omeprazol, aunque administrándolo unas horas después de los fármacos antituberculosos e incluso en ocasiones usar la vía parenteral.

La toxicidad hepática es la más importante. Hay que valorar la presencia de alcohol y otras medicaciones. Si en la analítica las transaminasas no superan 5

veces su valor normal o la fosfatasa alcalina 3 veces, no es preciso suspender el tratamiento. En caso contrario hay que suspender la medicación y reintroducirla con controles analíticos.

Las reacciones cutáneas son frecuentes y generalmente leves, mejorando con antihistamínicos.

Resistencias

Pueden ser primarias o secundarias, casi siempre por un tratamiento inadecuado. En el caso de afectar a R e H se denomina MDR, y si además se incluye las fluorquinolonas y una o más de las inyectables de segunda línea (amikacina, capreomicina y kanamicina), se denomina XDR. Finalmente, hay cepas resistentes a todos los fármacos de primera y segunda línea (TDR). El manejo de estos pacientes debe ser por expertos, aconsejándose diferentes pautas^(25,26).

Interrupción del tratamiento

Las recomendaciones de actuación aparecen en la figura 1.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Introducción

El diagnóstico de infección tuberculosa latente (ITBL) se basa en la prueba de la tuberculina y desde 2001 también se dispone de los llamados IGRAs.

Estudio de contactos: ¿a quién?

Las recomendaciones sobre quiénes deben ser estudiados y qué tratamiento deben recibir difieren entre las diferentes sociedades, si bien en general se aconseja realizar el estudio en aquellos en los que se vaya a realizar una acción posterior, es decir, los que tengan más riesgos de desarrollar la enfermedad. Se valora la contagiosidad del caso, la situación inmunitaria del contacto así como el tiempo y proximidad.

En España las recomendaciones incluyen: a) contactos infectados (Mantoux o IGRAs positivos) en los últimos 2 años; b) infectados por el VIH, c) presencia de lesiones residuales en la radiografía de tórax y sin tratamiento previo; d) pacientes infectados que precisen tratamiento con fármacos antiTNF- α o candidatos a trasplante. También se incluye la recomendación de quimioprofilaxis primaria en personas no infectadas y en contacto con pacientes contagiosos, y se indicará

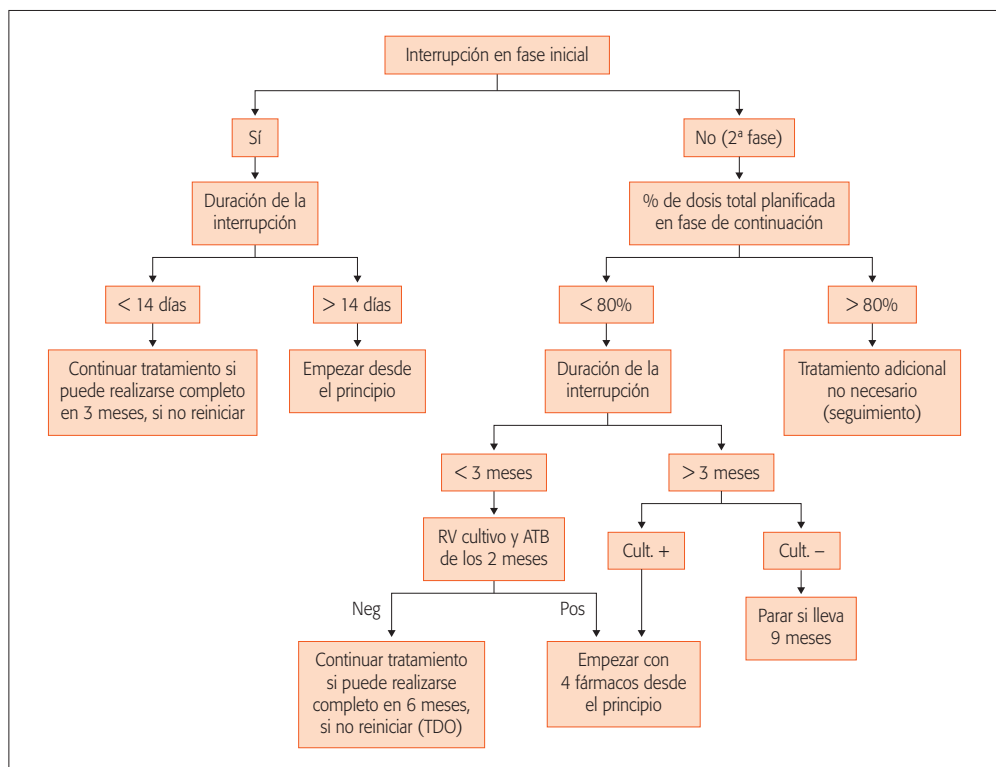


Figura 1. Recomendaciones en la interrupción del tratamiento.

en niños y adolescentes, infectados con VIH o inmunodeprimidos⁽⁵⁾.

Pautas de tratamiento

Quimioprofilaxis primaria

Se recomienda tratamiento con isoniazida que se prolonga 2,5 a 3 meses, periodo en el que se recomienda repetir las pruebas de Mantoux-IGRAs.

Quimioprofilaxis secundaria

Es importante antes de iniciarla conocer si existen resistencias en el caso índice que limiten el tratamiento y valorar el riesgo-beneficio del paciente. Existen varias pautas de tratamiento recomendadas^(27,28) (ver tabla 6):

- **Isoniazida (INH) 6-9 meses.** Se instauró a partir de un estudio de la UICter-IUATLD en individuos con lesiones fibróticas pulmonares y prueba de la tuberculina positiva. Incluyó un total de 27.830 participantes. En aquellos pacientes con un cumplimiento del tratamiento superior al 80%,

la reducción fue del 93% para la pauta de 52 semanas, 69% para 24 semanas y 31% para 12 semanas⁽²⁹⁾.

En una revisión *Cochrane* en la que se incluyeron once ensayos con 73 375 pacientes, el tratamiento con INH dio lugar a un riesgo relativo (RR) de desarrollar tuberculosis activa de 0,40, durante dos años o más tiempo. No hubo diferencias significativas entre los tratamientos de seis y 12 meses [RR de 0,44; IC del 95%: 0,27 a 0,73 durante seis meses y 0,38; IC del 95%: 0,28 a 0,50 durante 12 meses]. El tratamiento preventivo disminuyó las muertes por TB, pero este efecto no se observó en la mortalidad por todas las causas. La INH se asoció con hepatotoxicidad en un 0,36% de personas en el tratamiento de seis meses y en 0,52% de personas tratadas durante 12 meses. Concluyen los revisores que la isoniazida es efectiva para la prevención de la TB activa en los pacientes en riesgos diversos y los regímenes de seis y de 12 meses tienen un efecto similar⁽²⁸⁾.

TABLA 6. Principales recomendaciones en el tratamiento de la ITL.			
Régimen	Dosis	Dosis máxima	Recomendaciones
Isoniazida 9 meses	5 mg/kg día o 15 mg/kg 2 veces x semana	300 mg 900 mg	ATS, CDC*
Isoniazida 6 meses	5 mg/kg día o 15 mg/kg 2 veces x semana	300 mg 900 mg	SEPAR, OMS, NICE*
Rifampicina 4 meses	10 mg/kg	600 mg	ATS, SEPAR
Rifampicina + Isoniazida 3 meses	Rifampicina 10 mg/día Isoniazida 5 mg/día	600 mg 300 mg	SEPAR, OMS ¹
Rifapentina + Isoniazida 3 meses	Isoniazida 15 mg/kg Rifapentina hasta 900 mg, según peso 1 vez x semana	900 mg	CDC*, ¹

¹No en VIH. *Pauta más recomendada.

- **Rifampicina (R).** La pauta a base de rifampicina sola administrada durante 4 meses también es una alternativa aunque hay menos evidencia al respecto. Como ventajas presenta un riesgo más bajo de hepatotoxicidad y un mejor cumplimiento que las pautas con isoniazida.
- **Isoniazida con rifampicina.** Una revisión sistemática (5 ECA, 1.926 pacientes) comparó la pauta de isoniazida (6 a 12 meses) con la combinación con rifampicina (3 meses). No se hallaron diferencias en cuanto a incidencia de tuberculosis entre ambas pautas (4,2% para la combinación y 4,1% para la isoniazida sola, en un total de 80 eventos). No hubo diferencias para la mortalidad global. La pauta en combinación, de duración inferior, tuvo una mejor adherencia pero más toxicidad.
- **Rifampicina con pirazinamida.** No se recomienda por su elevado riesgo de hepatotoxicidad, y hay reservas de su uso en pacientes con infección por el VIH.
- **Isoniazida y rifapentina.** Se administra una vez a la semana por 12 semanas, y en la actualidad es recomendada por la CDC⁽³⁰⁾.

Los contactos de pacientes con tuberculosis multirresistente deben ser seguidos clínicamente durante un periodo mínimo de 2 años y en el caso de desarrollar la enfermedad se debería iniciar tratamiento de modo precoz, con una pauta efectiva empleada para tratar el caso índice. Los únicos fármacos que han mostrado su utilidad como tratamiento preventivo han sido la

isoniazida y la rifampicina, aunque ambos carecen de actividad ante las cepas multirresistentes. No hay evidencia para iniciar tratamiento preventivo con fármacos de segunda línea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pina JM, Domínguez A, Alcaide J, Álvarez J, Campos N, et al. La respuesta a la prueba de la tuberculina en enfermos tuberculosos. Arch Bronconeumol. 2002; 38: 568-73.
2. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. Clin Infect Dis. 2002; 34: 365-70.
3. Menzies D, Gardiner G, Farhat M, et al. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test. Int J Tuberc Lung Dis. 2008; 12: 498-505.
4. 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: 177-84.
5. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon gamma versus tuberculosis skin test: an overview of the evidence. Pulm Med. 2013; 2013: 601737.
6. Horvat RT. Gamma interferon assays used in the diagnosis of tuberculosis. Clin Vaccine Immunol. 2015; 22: 845-49.
7. González-Martín J, García-García JM, Aníbarro L, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 255-74.
8. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe J, Caminero JA, Cayla J, Domínguez JA, et al. Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 551-6.

9. Ryu YJ. Diagnosis of pulmonary tuberculosis: recent advances and diagnostic algorithms. *Tubercul Respir Dis (Seoul)*. 2015; 78: 64-71.
10. Skoura E, Zumia A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2015; 32: 87-93.
11. Singhal R, Myneedu VP. Microscopy as a diagnostic tool in pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2015; 4: 1-6.
12. Peter JG, van Zyl-Smit RN, Denkinger CM, Pai M. Diagnosis of tuberculosis: state of the art. *Eur Respir Monogr*. 2012; 58: 124-43.
13. Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, et al. Rapid molecular TB diagnosis. Evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur Respir J*. 2013; 42: 252-71.
14. Mc Nerney A, Zumla A. Impact of the Xpert MTB/RIF diagnostic test for tuberculosis in countries with high burden of disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21: 304-8.
15. Martin A, Panaiotov S, Portaels F, et al. The nitrate reductase assay for the rapid detection of isoniazid and rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: and systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62: 56-64.
16. Warner DF, Mizrahi V. Shortening treatment for tuberculosis — Back to basics. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1642-3.
17. Conde MB, Efron A, Loredó C, De Souza GRM, Graça NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet*. 2009; 373: 1183-9.
18. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1577-87.
19. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1508-18.
20. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014; 371: 723-32.
21. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013; 41: 1393-400.
22. Dawson R, Diacon AH, Everitt D, van Niekerk C, Donald PR, Burger DA, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pul. *Lancet*. 2015; 385: 1738-47.
23. British T. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax*. 2005; 60: 800-5.
24. Nguyen HT, Pandolfini C, Chiodini P, Bonati M. tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 1-10.
25. Alsaad N, Wilfert B, van Altena R, de Lange WCM, van der Werf TS, Kosterink JGW, et al. Potential antimicrobial agents for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2014; 43: 884-97.
26. Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky V, Mitnick C, Nuernberger EL. World health organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: Unclear efficacy or untapped potential? *J Infect Dis*. 2013; 207: 1352-8.
27. Chee CB-E, Sester M, Zhang W, Lange C. Diagnosis and treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Respirology*. 2013; 18: 205-16.
28. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1563-76.
29. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc*. 1970; 26: 28-106.
30. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3: 847-50.
31. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PPJ, Churchyard GJ, Charalambous S, et al. High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1599-608.