

ISBN : 2-914365-13-6



9 782914 365130

La Tuberculosis para Médicos Especialistas

**Guía
de la
Tuberculosis
para
Médicos Especialistas**

**2003
Unión Internacional Contra la Tuberculosis
y Enfermedades Respiratorias
(UICER)**

**Guía
de la
Tuberculosis
para
Médicos Especialistas**

2003

José A. Caminero Luna

**Unión Internacional Contra la Tuberculosis
y Enfermedades Respiratorias
(UICter)
68 boulevard Saint Michel, 75006
París – Francia**

© Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias
(UICTER)
68 boulevard Saint Michel, 75006 París – Francia

Febrero 2003

Autor: J. A. Caminero

Nº ISBN: 2-914365-13-6

Dedicatoria de la Guía

A mis padres, ejemplo de apoyo incondicional, humanidad, honradez, capacidad de trabajo y abnegación. Sus enseñanzas y tolerancia han sido la mejor guía en mi vida.

Agradecimientos

En primer lugar, y de una manera muy especial, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Paula Fujiwara (USA) y al Dr. Victorino Farga (Chile), profesores y amigos, y de cuya exhaustiva labor de revisión de esta Guía la ha hecho ganar, claramente, en calidad y conocimientos.

Al Dr. Nils E. Billo, Director de la UICTER, por su apoyo incondicional en mi trabajo diario y por su labor constante de impulso a la realización de este libro.

Al Dr. Raúl Díaz, excelente profesional y amigo, por sus múltiples ayudas y por la magnífica labor en la edición de esta Guía.

Al Dr. Rodolfo Rodríguez (Cuba), Asesor Regional de Tuberculosis OPS/OMS y principal artífice de la mejora que en el control de la TB ha experimentado toda la Región de América Latina en los últimos 6 años. Mi agradecimiento por su apoyo constante a los Cursos de Actualización de Tuberculosis para Médicos Especialistas como elemento de mejora en el control de la TB en América Latina. Del desarrollo de estos cursos ha salido el material expuesto en esta Guía.

A mis compañeros del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Gran Canaria “Dr. Negrín” y, en especial, al Dr. Pedro Cabrera Navarro, por su comprensión y por su apoyo y estímulo constantes en mis labores asistenciales y operativas.

A los siguientes colegas, amigos y compañeros de largas horas de tertulia sobre diferentes aspectos de la TB, y que con sus enseñanzas y publicaciones han colaborado notablemente a los conocimientos expuestos en este libro. Ellos son los doctores: José Alcaide (Barcelona), Nieves Altet (Barcelona), Vicente Ausina (Barcelona), María José Báguena (Valencia), César Bonilla (Perú), María Isolina Campos (Las Palmas de Gran Canaria), Manuel Casal (Córdoba), Joán Caylá (Barcelona), Donald Enarson (Canadá), Victorino Farga (Chile), Paula Fujiwara (USA), Antonio Lobo (Jerez – Cádiz), Pilar López Facal (Las Palmas de Gran Canaria), José María Manterola

(Barcelona), Juan Ruiz Manzano (Barcelona), Pere de March (Barcelona), Carlos Martín (Zaragoza), Juan Domingo Palmero (Argentina), María José Pena (Las Palmas de Gran Canaria), José Luís Pérez Arellano (Las Palmas de Gran Canaria), José María Pina (Barcelona), Rafael Rey (Madrid), Miguel Angel Salázar (México), Jesús Sauret (Barcelona) y Rafael Vidal (Barcelona).

Abreviaturas

ADA	adenosina desaminasa
ADN	acido desoxi-ribonucleico
ARN	acido ribonucleico
ATS	American Thoracic Society
BAAR	bacilos acido alcohol resistentes
BCG	bacille Calmette Guérin
BTS	British Thoracic Society
CBM	concentración bactericida mínima
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIM	concentración inhibitoria mínima
Cp	capreomicina
Cs	cicloserina
DOTS	tratamiento acortado directamente supervisado (directly observed therapy, short course)
E, EMB	etambutol
ERS	European Respiratory Society
Eth	ethionamida
H, INH	isoniacida
Kn	kanamicina
MA	macrófagos alveolares
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAS	acido para-amino-salicilico
PCR	reaccion en cadena de la polimerasa
PNT	Programa Nacional de Control de la Tuberculosis
PPD	derivado proteínico purificado (purified protein derivative)
PT	prueba de la tuberculina
R, RMP	rifampicina
RAFA	reacción adversa a fármacos anti-tuberculosos
RFLP	polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restriccion
S, SM	estreptomina
SIDA	sindrome de inmunodeficiencia adquirida
SR	sintomático respiratorio
T, Th	tiacetazona
TB	tuberculosis

TBR	tuberculosis residual
TITL	tratamiento de la infección tuberculosa latente (quimioprolaxis)
TNF- α	factor de necrosis tumoral alfa
UICTER	Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VPN	valor predictivo negativo
VPP	valor predictivo positivo
Z, PZA	pirazinamida

Contenidos

Capítulo 1	Justificación de la guía. La necesidad del trabajo conjunto de los programas de control de la tuberculosis con los Médicos Especialistas	1
	Introducción	2
	Magnitud del problema de la tuberculosis en los países con recursos económicos medios	3
	Causas de la falta de integración de los médicos especialistas en las acciones de los programas de control de la tuberculosis.	4
	Funciones básicas y nivel de actuación del PNT donde deben trabajar los médicos especialistas	6
Capítulo 2	Importancia de las acciones del Médico Especialista y de su adecuada integración en las estrategias de un programa de control de tuberculosis	9
	Razonamiento de la aplicabilidad operativa de los conocimientos actuales sobre tuberculosis	10
	Necesidad de una capacitación específica sobre el colectivo de los médicos especialistas	12
	Experiencia de la UICTER en la capacitación específica de médicos especialistas	13
Capítulo 3	Breves reseñas históricas sobre la tuberculosis	17
	Especulaciones sobre el origen de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	17
	Historia del conocimiento de la tuberculosis y de las luchas de la especie humana por combatirla	18
	La historia del control de la tuberculosis	22
Capítulo 4	Epidemiología de la tuberculosis	25
	Cadena epidemiológica	26
	Agente causal	26
	Reservorio. Fuente de infección	28
	Mecanismo de transmisión. Condicionantes de la infección	29
	Huésped susceptible de enfermar. Factores de riesgo.	30
	Parámetros de análisis de la tuberculosis	32
	Estado actual de la tuberculosis en el mundo	34

Causas del aumento de la tuberculosis en el mundo	38
Mala o nula aplicación de programas de control de la tuberculosis. . .	38
Pobreza y aumento de la franja económica entre los más ricos y los más pobres	41
Impacto de la infección por el VIH	44
Inmigración masiva de países con alta endemia de tuberculosis	46
Crecimiento demográfico de la población.	47
Medidas que consiguen disminuir la endemia tuberculosa en la comunidad	48
Mejora de las condiciones socio-económicas de la comunidad.	48
Quimioterapia adecuada con elevadas tasas de curación.	49
Quimioprofilaxis de infectados con elevado riesgo de padecer TB . . .	50
Vacunación BCG	50
 Capítulo 5 Patogenia de la tuberculosis. Infección y enfermedad	 52
Primoinfección tuberculosa.	54
Reactivación tuberculosa	57
 Capítulo 6 Diagnóstico de la infección tuberculosa. Prueba de la tuber- culina	 60
Fundamentos patogénicos de la prueba de la tuberculina (PT).	61
Condicionantes del resultado de la PT.	63
Estandarización de la PT	63
<i>Tuberculina</i>	63
<i>Dosis</i>	63
<i>Método de administración</i>	64
<i>Lectura del resultado</i>	65
Conservación de la tuberculina	66
Falsos negativos y falsos positivos de la PT	67
<i>Resultados falsos negativos de la PT</i>	67
<i>Resultados falsos positivos de la PT</i>	68
Interpretación del resultado de la PT.	69
Repeticón de la PT. Conversión tuberculínica. Efecto “booster”	71
Indicaciones de la prueba de la tuberculina	72
Indicaciones y criterio de positividad de la PT en los países con escasos y medios recursos económicos.	74

Capítulo 7 Diagnóstico de la tuberculosis	77
Valoración clínica	77
Síntomas clínicos	78
Exploración física	80
Analítica general	81
Pruebas a realizar ante un paciente sospechoso de padecer tuberculosis	81
Diagnóstico microbiológico	83
Importancia de la recogida y procesamiento de las muestras	85
Evolución de las técnicas microbiológicas usadas en el diagnóstico de la tuberculosis	88
Técnicas microbiológicas convencionales en el diagnóstico de la tuberculosis	89
<i>Baciloscopia</i>	89
<i>Cultivo de las micobacterias</i>	92
<i>Identificación de las micobacterias</i>	96
<i>Estudios de sensibilidad in vitro de M. tuberculosis</i>	97
Técnicas de imagen	100
Prueba de la tuberculina	118
Diagnóstico anátomo-patológico	119
Métodos no convencionales en el diagnóstico de la tuberculosis. Nuevas técnicas	125
Conclusiones sobre el diagnóstico de la tuberculosis por métodos convencionales	125
 Capítulo 8 Métodos no convencionales y nuevas técnicas en el diagnóstico de la tuberculosis	 127
Técnicas no convencionales de baciloscopia	128
Nuevos métodos de cultivo de micobacterias	130
Medios de cultivo líquidos	131
<i>Métodos radiométricos (sistema Bactec^R)</i>	131
<i>Sistemas automatizados no radiométricos</i>	132
Medios de cultivo bifásicos no radiométricos (MB-Septi-Check®)	133
Sistemas para cultivo de micobacterias en sangre (hemocultivos)	133
Nuevas técnicas de identificación de micobacterias	134
Test de NAP en Bactec 12B	134
Cromatografía	134

Identificación mediante sondas genéticas	135
Identificación mediante otras técnicas moleculares diferentes de las sondas	135
Nuevos métodos de antibiogramas	136
Estudio de la sensibilidad mediante técnicas fenotípicas.	138
<i>Sensibilidad de M. tuberculosis en medio sólido.</i>	138
<i>Sensibilidad de M. tuberculosis en medio líquido</i>	138
<i>Estudios de sensibilidad in vitro de M. tuberculosis por nuevas tecnología</i> s	139
Estudio de la sensibilidad mediante técnicas genéticas.	140
<i>Sondas ADN</i>	140
<i>Polimorfismo de la conformación de cadena simple (SSCP)</i>	140
<i>Hibridación en fase sólida INNO-LipA.</i>	140
Diagnóstico de la tuberculosis mediante técnicas de amplificación genética	141
Técnicas que amplifican el ADN micobacteriano	144
<i>Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).</i>	144
<i>Reacción en cadena de la ligasa (LCR)</i>	145
<i>Strand displacement amplification</i> ® (<i>SDA</i>)	145
Técnicas que amplifican el ARN micobacteriano	146
<i>Amplificación mediada por transcripción (TMA)</i>	146
<i>Q-beta-replicasa</i>	148
<i>Nucleid acid sequence-based amplification (NASBA)</i>	148
Diagnóstico serológico de la tuberculosis.	148
Técnicas microbiológicas como ayuda en la epidemiología de la tubercu- losis	150
Otras técnicas diagnósticas no microbiológicas	152
Interpretación de la analítica de líquido pleural	152
Adenosina desaminasa (ADA)	153
Otras determinaciones en líquido de serosa con sospecha de tuber- culosis	153
Capítulo 9 Tratamiento de la tuberculosis	156
Breves reseñas históricas	157
Bases bacteriológicas del tratamiento de la tuberculosis.	158
Prevención de la aparición de resistencias. Necesidad de asociación de fármacos.	159

Necesidad de tratamientos prolongados. Poblaciones bacilares de <i>M. tuberculosis</i>	160
<i>Metabólicamente activas y en crecimiento continuo.</i>	160
<i>Gérmenes en fase de inhibición ácida</i>	161
<i>Gérmenes en fase de multiplicación esporádica</i>	161
<i>Población persistente o totalmente durmiente</i>	162
Razonamiento del esquema ideal de tratamiento inicial	162
¿Por qué la necesidad de asociar un cuarto fármaco en la fase inicial?	163
¿Cuál es el fármaco ideal para asociar a H, R y Z en la fase inicial?	164
¿Se pueden administrar los fármacos sólo dos ó tres veces por semana?	
Tratamientos intermitentes.	164
¿Se deben utilizar esquemas sin R en la segunda fase? ¿Cuándo están aconsejados?	166
¿Se deben aconsejar los preparados de varios fármacos en dosis fijas en la misma pastilla?	167
¿Cuáles son, por lo tanto, las pautas que se deben recomendar en los enfermos iniciales?	168
Fármacos antituberculosos de primera línea. Acción y efectos secundarios	169
Esquemas alternativos en el caso de no poderse utilizar algún fármaco de primera línea.	170
Manejo de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA)	172
Consideraciones generales sobre las RAFA.	174
Grupos de riesgo de RAFA. Recomendaciones de actuación.	175
Actitud a adoptar ante una RAFA	177
Intento de reinstauración del tratamiento y desensibilización.	178
Interacciones medicamentosas y alimenticias en tuberculosis	180
Interacciones a nivel de la absorción de fármacos antituberculosos.	
Efecto de los alimentos	181
Interacciones a nivel de metabolismo de los fármacos antituberculosos	183
Interacciones farmacodinámicas	185
Situaciones especiales en el tratamiento de la tuberculosis.	186
Tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar	188
Otras medidas terapéuticas. Cirugía, corticoides y otros.	189
Criterios de ingreso hospitalario.	190
Capítulo 10 Retratamiento de la tuberculosis	193
Diferentes situaciones que requieren retratamiento: recidiva, fracaso, abandono y mala adherencia al tratamiento.	195

Métodos de detección de resistencias	197
Bases para elaborar una pauta de retratamiento	200
Fármacos antituberculosos de segunda línea	203
Nuevos fármacos. Posibilidades terapéuticas futuras en la tuberculosis . .	204
Nuevos antibióticos con actividad frente a <i>M. tuberculosis</i>	205
<i>Derivados de las rifamicinas</i>	205
<i>Derivados de las fluoroquinolonas</i>	206
<i>Derivados de los macrólidos</i>	207
<i>Derivados de las oxazolidinonas</i>	207
<i>Derivados de los nitroimidazoles</i>	208
Otras posibilidades terapéuticas futuras en tuberculosis	208
La cirugía en el tratamiento de la tuberculosis múltí-resistente	209
El retratamiento como estrategia en un PNT. Posibilidades en los países con escasos o medios recursos económicos	210
Necesidad de un esquema estándar de retratamiento, con fármacos de primera línea, para aplicar en el nivel periférico en los países con recursos limitados	211
Retratamiento con fármacos de segunda línea en los países con recursos limitados. ¿Individualizados o estandarizados?	212
Posibilidades de retratamiento según recursos económicos	214
Capítulo 11 Resistencia de <i>M. tuberculosis</i> a fármacos antituberculosos	217
Conceptos básicos y definiciones	218
Evolución y estado actual de las resistencias en el mundo	221
Futuro de la tuberculosis multirresistente en el mundo. Infectividad, patogenicidad y virulencia	223
Aporte de la biología molecular a las predicciones de futuro de las multirresistencias	226
Medidas básicas para ganar la batalla de las multirresistencias en tuberculosis	228
Capítulo 12 Control de la tuberculosis	232
Historia del control de la tuberculosis	233
Desde la antigüedad hasta el descubrimiento del agente causal de la tuberculosis	233
La mejora de las condiciones socio-económicas	234

El aislamiento en sanatorios y la cirugía en el tratamiento de la tuberculosis	234
La moderna quimioterapia	235
La alta rentabilidad y la dificultad del control de la tuberculosis	235
La necesidad de supervisar los tratamientos para conseguir la curación de la tuberculosis	237
La estrategia DOTS en el control de la tuberculosis	239
Estrategias de intervención para el control de la tuberculosis	242
Medidas básicas para el control de la tuberculosis	243
Curación de casos.	244
Detección pasiva de casos	247
Detección activa de casos e infectados entre colectivos de riesgo de tuberculosis	249
Quimioprofilaxis y vacunación BCG	250
Otras medidas	251
Medidas para el control de la transmisión de la tuberculosis y su importancia en la lucha antituberculosa	251
Diagnóstico precoz y curación de los casos de tuberculosis	252
Ingreso hospitalario del enfermo	252
Renovación del aire ambiente. Radiación ultravioleta	253
Mascarillas y protectores bucales	254
Quimioprofilaxis y vacunación BCG	255
Capítulo 13 Prevención de la tuberculosis	257
Tratamiento y curación de casos	257
Quimioprofilaxis o tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL)	258
Controversia en las indicaciones de TITL.	259
Diferentes razonamientos para la recomendación del TITL.	260
<i>El TITL como intervención clínica individualizada</i>	<i>261</i>
Factores de riesgo de padecer tuberculosis	261
Doblemente infectados por <i>M. tuberculosis</i> y VIH.	262
Convivientes con enfermos afectos de tuberculosis y personas recientemente infectadas	262
Tuberculosis residual inactiva no tratada previamente.	263
Silicosis	263
Corticoterapia prolongada.	264
Diabetes mellitus.	264
Otros grupos de riesgo de padecer tuberculosis	264

<i>El TITL como estrategia de intervención en un PNT</i>	265
Factores condicionantes de su eficiencia	265
Eficacia de la pauta de TITL como condicionante de eficiencia operacional	267
Riesgo de padecer tuberculosis como condicionante de eficiencia opera-	
cional del TITL.	268
La adherencia al TITL como condicionante de eficiencia operacional. .	269
Otros condicionantes de la eficiencia operacional del TITL	269
Importancia del TITL dentro de las estrategias de un PNT	270
Vacunación BCG	273
Breves reseñas históricas	274
Diferencias inmunogénicas de la BCG imputables a su proceso de pro-	
ducción.	274
Vacunas recomendadas y técnicas de vacunación	276
Consideraciones previas y deficiencias de la vacuna BCG que pueden	
condicionar su indicación	277
<i>Valoración de la eficacia de la vacunación BCG</i>	278
<i>Cicatriz vacunal</i>	278
<i>Prueba de la tuberculina</i>	278
<i>Inoculación a animales</i>	279
<i>Estudios clínicos controlados</i>	279
<i>Estudios de casos y controles</i>	280
<i>Estudio de contactos</i>	282
<i>Meta-análisis de los estudios sobre la eficacia de la vacunación</i>	
<i>BCG</i>	282
<i>Factores que condicionan las diferencias en la eficacia de la vacu-</i>	
<i>nación BCG</i>	283
Conclusiones sobre la eficacia de la vacunación BCG.	284
Contraindicación de la revacunación en edad escolar.	285
Efectos secundarios de la vacuna BCG	285
La vacunación BCG como estrategia de intervención en el control de	
la tuberculosis. Indicaciones según situación de la endemia.	287
<i>Indicación en países con alta endemia de tuberculosis</i>	287
<i>Indicación en países con endemia de tuberculosis de nivel medio</i> . .	288
<i>Indicación en países con baja endemia de tuberculosis</i>	288
<i>La vacunación BCG en personal sanitario</i>	289
Criterios epidemiológicos para suspender la vacunación BCG	289
Capítulo 14 Tuberculosis infantil	291
Comportamiento epidemiológico	292
Formas de presentación clínica	293

Dificultades en el diagnóstico	294
Antecedentes epidemiológicos	295
Criterios clínicos	295
Prueba de la tuberculina.	296
Radiología	297
Microbiología	298
Ensayos terapéuticos	299
Otros métodos diagnósticos.	300
Aproximación al diagnóstico de la tuberculosis en el niño. Sistema de puntaje	300
Tratamiento y prevención.	301
Capítulo 15 Tuberculosis en el paciente anciano	303
Epidemiología	303
Patogenia	306
Manifestaciones clínicas y diagnóstico	307
Tratamiento y pronóstico	309
Control	310
Capítulo 16 Tuberculosis y SIDA	312
Confluencia de dos epidemias.	314
Prevalencia de la infección por el VIH y su tendencia en la comunidad	314
Prevalencia de la infección tuberculosa y su tendencia, y del riesgo de infección y su tendencia en los sujetos entre 15 y 49 años	315
Patrón de transmisión de la infección por VIH	318
Riesgo de los doblemente infectados por VIH y <i>M. tuberculosis</i> de padecer tuberculosis.	319
Impacto del VIH sobre el problema de la tuberculosis a nivel mundial. . .	320
Patogenia	321
Diagnóstico.	322
Tratamiento y quimioprofilaxis	323
Capítulo 17 Tuberculosis extrapulmonar	328
Tuberculosis extrapulmonar en su conjunto	329
Epidemiología	329
Etiopatogenia.	329
Clínica.	330
Diagnóstico.	330
Tratamiento.	331

Tuberculosis pleural	331
Etiopatogenia.	333
Diagnóstico.	333
<i>Manifestaciones clínicas</i>	333
<i>Radiología</i>	333
<i>Intradermorreacción tuberculínica</i>	334
<i>Estudio bioquímico del líquido pleural</i>	334
<i>Celularidad del líquido pleural</i>	334
<i>Microbiología</i>	335
<i>Anatomía patológica</i>	335
<i>ADA y otras determinaciones en tuberculosis pleural</i>	336
<i>Diagnóstico de las complicaciones</i>	337
<i>Aproximación al diagnóstico de tuberculosis pleural</i>	338
Tratamiento.	338
Tuberculosis ganglionar.	340
Tuberculosis del tracto urinario	343
Tuberculosis ósea y osteoarticular	350
Tuberculosis peritoneal y del aparato digestivo	357
Tuberculosis traqueobronquial y de las vías aéreas superiores.	362
Tuberculosis cerebral y meníngea	364
Otras localizaciones de la tuberculosis.	366
Tuberculosis genital	366
Tuberculosis adrenal	367
Tuberculosis de la piel.	367
Tuberculosis de músculo esquelético y de diafragma.	368
Capítulo 18 Enfermedades producidas por micobacterias ambientales .	370
Epidemiología	371
Cadena epidemiológica de transmisión	372
Manifestaciones clínicas. Criterios diagnósticos.	374
Afectación pulmonar	375
Linfadenitis periférica	378
Infecciones de piel, tejidos blandos y huesos.	378
Enfermedad diseminada	379
Métodos de cultivo, identificación y pruebas de sensibilidad	379
Métodos de cultivo	379
Identificación.	380
Pruebas de sensibilidad	380

Tratamiento de las enfermedades producidas por micobacterias ambientales	381
Tratamiento de la enfermedad producida por el complejo <i>M. avium</i> . .	382
Tratamiento de la enfermedad producida por <i>M. kansasii</i>	384
Tratamiento de la enfermedad producida por el resto de micobacterias ambientales de crecimiento lento	386
Tratamiento de la enfermedad producida por micobacterias ambientales de crecimiento rápido.	386
Manejo de las enfermedades producidas por micobacterias ambientales en los países con escasos o medios recursos económicos	387

Capítulo 1 - Justificación de la guía. La necesidad del trabajo conjunto de los programas de control de la tuberculosis con los Médicos Especialistas

Resumen del capítulo

La TB sigue siendo, en el inicio de este nuevo milenio, la enfermedad infecciosa humana más importante que existe en el mundo, a pesar de los esfuerzos que se han invertido para su control en la última década. Esta pésima situación llevó a la OMS a declarar, en 1993, a la TB como una emergencia de salud a nivel mundial, recomendando que se intensificaran los esfuerzos para tratar de implantar una estrategia de lucha antituberculosa común, la denominada “estrategia DOTS”. Sin embargo, la instauración de esta estrategia se encuentra con una serie de importantes limitaciones que, aunque similares en muchas zonas del mundo, tienen sus propias peculiaridades entre regiones o países concretos. Así, en los países con escasos recursos económicos, donde vive el 65% de los casos de TB, las principales limitaciones son la deficitaria infraestructura sanitaria y la extrema situación de pobreza. Sin embargo, los países con recursos económicos medios, en los que vive el 30% de los casos de TB, las limitaciones van más ligadas a aspectos de organización como: 1) obtener la adecuada integración y coordinación entre todas las estructuras sanitarias del país, y 2) el problema que suele conllevar el que son países con gran influencia de la medicina privada y con múltiples médicos especialistas, grupos sanitarios influyentes, con prestigio social, y poco tendentes a seguir las normas sencillas y rigurosas del programa. Sobre este grupo de países, la gran mayoría de ellos con gran número de universidades y escuelas sanitarias, es muy importante trabajar para que este colectivo de médicos especialistas – muchos de ellos trabajando en la medicina privada – se integre a las acciones del programa, siguiendo sus lineamientos y reconociendo su capacidad de liderazgo. Para ello, es necesario: 1) reconocer y abordar las causas que motivan la falta de integración de este grupo de profesionales en las acciones de los PNT y no tratar de ignorarlos como ha ocurrido frecuentemente en el pasado, 2) definir su nivel de actuación y el gran aporte que pueden proporcionar al PNT en cada uno de ellos, y 3) trabajar directa y específicamente sobre este colectivo, sobre todo con capacitaciones específicas. Ayudar y contribuir a todo lo expuesto es el principal objetivo de esta Guía.

Introducción

La tuberculosis (TB) sigue siendo, en el inicio de este nuevo milenio, la enfermedad infecciosa humana más importante que existe en el mundo, a pesar de los esfuerzos que se han invertido para su control en la última década. Las pésimas cifras actuales de infectados, enfermos y muertos por esta vieja endemia obligan a realizar una profunda reflexión de lo que realmente está fallando en el control de una enfermedad curable desde hace más de 40 años y prevenible en la comunidad desde hace ya varias décadas. En 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el mundo se produjeron 8.400.000 nuevos casos de enfermedad, datos muy similares a los comunicados en 1993 y que fueron los que llevaron a declarar a la TB como una emergencia de salud a nivel mundial, recomendando que se intensificaran los esfuerzos para tratar de implantar una estrategia de lucha antituberculosa común, la denominada “estrategia DOTS” (directly observed therapy, short course). La extensión de la aplicación de estas medidas de actuación ha sido constante, y ya en 1999 se reconocía que el 23% de todos los casos notificados con baciloscopia positiva habían sido estudiados y tratados bajo estas directrices, además de que ya se había comenzado a implantar esta estrategia DOTS (en mayor o menor medida) en 127 (60%) de los países del mundo, incluidos los 22 de mayor carga de enfermedad (en los que se estaban produciendo el 80% de todos los casos nuevos estimados).

Las cinco medidas básicas integradas bajo este nombre de “estrategia DOTS” consisten en la implementación de una serie de estrategias rígidas, sencillas y operativas que permiten su ejecución en el nivel más periférico de salud (ver Capítulo 12). Sin embargo, la instauración de esta estrategia se encuentra con una serie de importantes limitaciones que, aunque similares en muchas zonas del mundo, tienen sus propias peculiaridades entre regiones o países concretos. Así, en los países con escasos recursos económicos, donde vive el 65% de los casos de TB, las principales limitaciones para la implantación y extensión de la estrategia DOTS son la deficitaria infraestructura sanitaria y la extrema situación de pobreza de estas naciones. Esto hace necesario la obtención de ayuda externa para poder garantizar resultados iniciales, que siempre tendrán la limitación de la infraestructura sanitaria previa del país. Sin embargo, no hay que olvidar que existe otra franja de naciones en el mundo, los integrados en el grupo de países con recursos económicos medios, en los que vive aproximadamente el 30% de los casos de TB que se producen a nivel mundial. Si enjuicamos globalmente las posibilidades de la instauración de la “estrategia DOTS” en este grupo de países, pierden

importancia las limitaciones de la infraestructura sanitaria y los recursos económicos, pero aparecen otras nuevas, sobre todo ligadas a aspectos de organización del programa. Estos aspectos de organización se enmarcan fundamentalmente en dos grandes puntos: 1) obtener la adecuada integración y coordinación entre todas las estructuras sanitarias del país y conseguir que sigan las normativas básicas del programa, y 2) el problema que suele conllevar el hecho de que son países con gran influencia de la medicina privada y con múltiples médicos especialistas, grupos sanitarios influyentes, con prestigio social, y poco tendentes a seguir las normas sencillas y rígidas del Programa. En este grupo de países, la gran mayoría de ellos con gran número de universidades y escuelas sanitarias, es muy importante trabajar para que este colectivo de médicos especialistas, muchos de ellos trabajando en la medicina privada, se integre a las acciones del Programa, siguiendo sus lineamientos y reconociendo su capacidad de liderazgo.

Por lo tanto, ahora que se están consiguiendo logros en el control de la TB a nivel mundial, debe tenerse en cuenta que es necesario trabajar e intensificar acciones sobre determinados aspectos que ya son un problema en la gran mayoría de los países con recursos económicos medios, y que lo acabarán siendo en un futuro próximo en muchas otras naciones más pobres. Entre estas acciones es prioritario intensificar esfuerzos para que el importante colectivo de médicos que trabaja en la práctica privada (médicos especialistas en su mayoría) trabajen y se incorporen a las estrategias de intervención definidas en los diferentes Programas Nacionales de Control de la Tuberculosis (PNT). El problema generado hasta la actualidad es multifactorial, lo que conlleva tener que analizar cada una de estas causas y establecer diferentes estrategias de actuación. Todo ello será analizado en la presente Guía para la integración del médico especialista en las acciones de un PNT.

Magnitud del problema de la tuberculosis en los países con recursos económicos medios

En la última década la gran mayoría de los esfuerzos realizados para intentar conseguir el control de la TB en el mundo se han dirigido a los países con escasos recursos económicos, que son los portadores de la gran mayoría del problema. Sin embargo, ahora que se están consiguiendo logros año a año – lentos, pero progresivos – es necesario recapacitar lo expuesto previamente, es decir, que el 30% de los casos se producen en países con recursos económicos medios, con características y limitaciones muy diferentes para la implantación de la estrategia DOTS. En 1997 existían en el mundo 58 países

incluidos en el grupo de recursos económicos medios – desde Lesotho en la franja más baja hasta Grecia en la más alta –. Estos 58 países notificaron a la OMS 954.335 nuevos casos de TB en ese año 1997 – según los datos reportados por la OMS en su informe de 1999 – es decir el 28,3% del total de casos nuevos notificados ese año a este organismo. Este porcentaje de nuevos casos de TB producidos en países con recursos económicos medios se ha mantenido constante, alrededor del 28%, en 1998 y 1999. Igualmente, de los 22 países que soportaron el mayor peso de la TB a nivel mundial en 1997, siete se encontraban en esta franja de países con recursos económicos medios: Indonesia, Filipinas, Sudáfrica, Rusia, Brasil, Birmania y Perú. En números estimados de nuevos casos para 1997, en estos siete países se produjeron 1.395.000 nuevos enfermos de TB, lo que suponía el 22% de los casos calculados para estas 22 naciones que soportaron la mayor carga de TB en el mundo (6.361.000 casos en 1997) y el 19% del total mundial para ese año (7.963.000). Estas cifras no han variado en 1998 y 1999. Existen continentes como el americano en los que, salvo cinco países (USA y Canadá entre los países más ricos, y Haití, Nicaragua y Honduras que pertenecen al grupo de escasos recursos económicos), el resto pertenecen a este grupo de naciones con recursos económicos medios (214.342 casos nuevos notificados en 1997, el 6,36% del total mundial). En la gran mayoría de estos países, tanto de los siete incluidos entre lo que soportan la mayor carga de TB en el mundo, como entre los del continente americano, la infraestructura sanitaria no es tan deficitaria y se dispone de recursos económicos para poder llevar a cabo las estrategias básicas de intervención. Sin embargo, la gran mayoría del problema reside en los aspectos de organización mencionados anteriormente, algunos de ellos – manejo e integración del colectivo de universidades y médicos especialistas – tremendamente infravalorados en las acciones de intervención efectuadas hasta la fecha.

Causas de la falta de integración de los médicos especialistas en las acciones de los programas de control de la tuberculosis

La TB es una enfermedad infecciosa y transmisible. Esto hace que cada caso de TB no sólo implique un sufrimiento individual para el enfermo que la padece, sino que la comunidad que le rodea también se puede ver afectada por su capacidad de transmitirla. Es por ello que el manejo de esta enfermedad no sólo puede ser individualizado, sino que, desde un punto de vista de salud pública, se deben implantar medidas para intentar controlar su transmi-

sión y diseminación en la comunidad. La mejor manera de cortar la transmisión de la TB es realizar un diagnóstico lo más precoz posible y, sobre todo, conseguir la curación de cada caso de enfermedad. Sin embargo, aunque tratar la TB puede resultar relativamente fácil, conseguir la curación de los enfermos se torna muy difícil por los largos tratamientos que hay que dar (6-8 meses), que se prolongan varios meses después de que el enfermo está asintomático. Es por ello que, implantar medidas que aseguren que el enfermo tome toda la medicación hasta conseguir su curación, se convierte en una prioridad para el control de esta enfermedad, prioridad que debe ser asumida por las autoridades de salud pública de los diferentes países.

La elaboración y aplicación de una serie de actividades básicas encaminadas a controlar la enfermedad tuberculosa en la comunidad es lo que constituye un Programa de Control de la Tuberculosis. Como la TB es una enfermedad muy prevalente y que puede afectar a todos los sectores de la población, la ejecución de estos PNT debe realizarse en todos los centros sanitarios, incluidos los más periféricos, en los que la cualificación del personal puede ser muy baja. Esto conlleva que las reglas de actuación básica de este PNT deban ser muy elementales. Esto facilita su aplicabilidad en el nivel periférico de salud. Estas elementales reglas de actuación (detección de sintomáticos respiratorios, realización de baciloscopias seriadas a éstos, instauración de un esquema único de tratamiento, seguimiento de la terapéutica hasta conseguir la curación y relleno de un elemental sistema de información) deben ser seguidas por todo el personal sanitario, independientemente de su grado de formación. Sin embargo, a medida que el grado de capacitación del personal sanitario aumenta, mayor es el problema que se origina para que se integren al esfuerzo conjunto que requiere un PNT para conseguir sus objetivos de control de esta vieja enfermedad. Esto ha hecho que el segmento más cualificado y capacitado del sistema sanitario, los médicos especialistas, hayan acabado siendo un auténtico obstáculo en el buen caminar de los PNT en muchos de los países con escasos o medios recursos económicos.

La falta de integración de los médicos especialistas en las acciones de un PNT tiene su origen en dos causas fundamentales, una de ellas en relación con este grupo de profesionales y otra en relación con las direcciones de los programas. Los médicos especialistas, sobre todo neumólogos, internistas, infectólogos y pediatras, al tener una formación sólida respecto a la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tuberculosa, son muy reacios a aceptar planteamientos de actuación rígidos y simplistas, justos los que necesita un PNT para poder ser operativo en el nivel más periférico

de salud. Por lo tanto, este colectivo debe convencerse de que, aunque los conocimientos patogénicos y el razonamiento del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pueden ser complejos, la realidad es que actuar para controlar la TB es mucho más sencillo. No hay que olvidar que, en los países con escasos o medios recursos, más del 70% de los casos diagnosticados de TB son portadores de baciloscopia positiva, porcentaje que se incrementa en los países más pobres y con peor situación epidemiológica, y que todos ellos se van a curar con unas pautas de tratamiento perfectamente estandarizadas, bien toleradas y con capacidad de aplicarse incluso en los lugares más periféricos y desposeídos. La baciloscopia, por su parte, es una técnica tremendamente sencilla, barata y reproducible en cualquier situación. Es por ello que la gran mayoría de los casos de TB, incluida la casi totalidad de los más contagiosos, pueden ser manejados en cualquier condición, dependiendo solamente del acceso a un microscopio convencional y de la disponibilidad de los fármacos elementales para el tratamiento. Se podría concluir que para el manejo de estos casos contagiosos, los principales responsables de la perpetuación de la endemia, no haría falta ni tan siquiera saber leer y escribir.

Sin embargo, también es frecuente observar que, parte de la causa de esta falta de integración de los médicos especialistas puede ser imputable a que las direcciones de los PNT no se preocupan lo suficiente de incluir en todas sus actividades a este grupo de profesionales. No sólo se tiende a infravalorar la labor que pueden realizar, si no que, con suma frecuencia, se observa que no se les tiene en cuenta ni en las capacitaciones ni en la difusión de las reglas básicas de actuación. Es un hecho muy frecuente el encontrar como muchos de estos médicos especialistas no conocen ni siquiera el Manual de Normas del PNT, la mayoría de las ocasiones porque la Dirección del PNT no se ha puesto en contacto con ellos. Se producen de esta forma dos posturas distantes que, con frecuencia, caminan separadas, con tremendas dificultades para la convergencia.

Funciones básicas y nivel de actuación del PNT donde deben trabajar los médicos especialistas

Los médicos especialistas tienen una función fundamental en muchos aspectos de un PNT, sobre todo en los niveles superiores de actuación. Así, en todas las Unidades Centrales de los PNT debería estar trabajando un médico neumólogo o con alguna especialidad clínica en íntima relación con la TB, internista, infectólogo o pediatra. Este puede trabajar a tiempo completo o parcial para el Programa y será la referencia clínica del mismo. Su trabajo

es fundamental, tanto en la elaboración del Manual de Normas, en el diseño del plan de capacitaciones del país y en planificar los programas de estudio de las diferentes universidades y escuelas sanitarias. Además, será también la referencia máxima para todos los casos de difícil diagnóstico y tratamiento, sobre todo en los enfermos con cepas multirresistentes. En este sentido, su misión puede resultar fundamental en la consecución de un banco de fármacos de segunda línea, costosos y de difícil obtención y en la dispensación racionalizada de los mismos en el país. Además, también será una parte importante en la capacitación del personal del nivel regional y periférico.

Es muy importante que exista una Comisión Asesora de la Unidad Central del PNT, con carácter consultor y que se debería reunir cada 1-3 meses, según la fase y funcionamiento del Programa. Esta Comisión Asesora debe estar integrada, preferentemente, por un miembro de cada una de las especialidades médicas que tienen relación con la TB y, a ser posible, cada uno de estos componentes debería ser elegido por las diferentes sociedades científicas o colegios profesionales. De esta forma se adquiere mayor representatividad. A ella deberían pertenecer, al menos, un neumólogo, un microbiólogo, un infectólogo, un internista, un pediatra, un epidemiólogo, una enfermera y/o auxiliar de enfermería y un trabajador social. Esta Comisión Asesora, en la que nuevamente juegan un papel básico los médicos especialistas, tiene una misión fundamental en la elaboración del Manual de Normas del PNT, en el diseño del modelo de capacitación del país, en la planificación de la enseñanza en las diferentes escuelas y universidades, así como en la elaboración de diferentes normas de actuación.

En todas las unidades regionales del PNT también debería trabajar un médico especialista clínico, aunque sólo sea a tiempo parcial, o como consultor. Será la referencia clínica de la región en el PNT y coordinará las acciones de los diferentes médicos especialistas respecto a dificultades diagnósticas (realización de punciones, broncoscopias, biopsias pleurales, etc) y terapéuticas (intolerancias medicamentosas, tratamiento en situaciones especiales, retratamientos, etc). Además, también participará en la capacitación del personal del nivel regional y periférico. El hospital será el lugar donde preferentemente trabaje este médico especialista, lugar a donde serán remitidos aquellos casos de difícil diagnóstico o con problemas terapéuticos. Es por ello que debe ser un perfecto conocedor de las normas básicas del PNT, así como de la rentabilidad que se puede esperar de las diferentes técnicas diagnósticas disponibles y de las probables asociaciones terapéuticas a aplicar en los casos de problemas en el tratamiento. La integración de este

colectivo de médicos especialistas en las acciones del nivel regional del PNT se convierte, por lo tanto, en fundamental.

Por último, en el nivel periférico del PNT no deberían trabajar médicos especialistas, por lo menos en el sector institucional. Como ya se ha expresado con anterioridad, el nivel periférico debe tener como funciones principales el diagnóstico de los casos con baciloscopia positiva y asegurar la supervisión del tratamiento, funciones que perfectamente pueden ser desarrolladas por personal menos cualificado. No obstante, si existen médicos especialistas trabajando en el nivel periférico, deben seguir los lineamientos del PNT respecto a las principales funciones expresadas con anterioridad. Lo mismo ocurre con los médicos especialistas que trabajan en el sector privado que, preferentemente, deberían enviar los casos diagnosticados al PNT, donde, aparte de recibir la medicación y las pruebas diagnósticas de forma gratuita, podrán ser estrechamente supervisados en la toma del tratamiento. Para que el médico con práctica privada no pierda su influencia sobre el enfermo, puede realizarle los controles clínicos obligatorios que se deben realizar a lo largo del tratamiento. También aquí, en los médicos especialistas que trabajan en el nivel periférico, es donde se encuentran frecuentes errores en la aplicación del PNT por no seguir las normas del programa.

Capítulo 2 - Importancia de las acciones del Médico Especialista y de su adecuada integración en las estrategias de un programa de control de tuberculosis

Resumen del capítulo

Una vez aceptado el importante papel que pueden desarrollar los médicos especialistas en las acciones de un PNT y, sobre todo, el obstáculo que pueden llegar a suponer si no se les integra, es necesario admitir la necesidad de implantar estrategias concretas para incorporarlos al trabajo coordinado del PNT. Este trabajo debe consistir, fundamentalmente, en elaborar planes específicos de capacitación, adecuados a sus conocimientos y nivel de actuación.

Es necesario reconocer cómo de los planes de capacitación de los PNT, labor considerada cómo fundamental para poder asegurar el futuro y la sostenibilidad del PNT, prácticamente se ha excluido a este importante colectivo. Esto ha conllevado el que se carezca de experiencia sobre el tema. Además, hay que aceptar que a este grupo altamente cualificado no se le puede aplicar la misma sencilla capacitación que se ha diseñado para el personal que trabaja en el nivel periférico de salud. La complejidad de elaborar una capacitación específica para ellos y la dificultad de encontrar a personal cualificado para desarrollarla ha hecho que los PNT hayan dejado de lado este importante aspecto.

La capacitación de este importante colectivo debe ser realizada por médicos especialistas con amplios conocimientos en la práctica clínica de la TB y con los suficientes conocimientos operativos sobre el control de la enfermedad en la comunidad. De esta forma, en estas capacitaciones específicas, no sólo se les podrá actualizar al máximo en cada tema (necesario para calmar su inquietud científica), sino que se les podrá razonar en cuanto a la parte del conocimiento que es realmente aplicable a la realidad de cada país. Además, estas capacitaciones deben seguir un modelo muy interactivo, donde cada médico especialista que esté en desacuerdo con alguno de los planteamientos expuestos en la capacitación, lo pueda discutir abiertamente. Sólo de esta forma se puede llegar a acuerdos concretos de actuación con este colectivo que, en su mayoría, coincidirán en apoyar las labores del PNT desde sus respectivos niveles de actuación.

El razonamiento expuesto motivó que en 1997, la UICTER y la OPS, identificaran esta capacitación sobre los médicos especialistas como una de las prioridades de la región de América Latina. Entonces se diseñaron unos módulos de capacitación de 25 horas de duración, intensivos, a impartirse en 3-5 días, que se han dado en muchos de los países de la región y en los que se ha observado un cambio radical en esta integración del trabajo de los médicos especialistas en las acciones de los PNT. La metodología de estos módulos se expone en el presente capítulo.

Razonamiento de la aplicabilidad operativa de los conocimientos actuales sobre tuberculosis

Como en todas las áreas del conocimiento, es de suma importancia saber razonar sobre la parte del mismo que puede ser aplicable a la realidad de cada país, y la otra parte que sólo sirve para el razonamiento, el planteamiento de hipótesis, o para aplicar en otras situaciones epidemiológicas. Este razonamiento, llevado al campo de la TB, llevaría a tener que saber discernir qué parte del conocimiento sobre esta enfermedad es realmente aplicable para intentar su control en la comunidad.

La TB es, probablemente, la enfermedad de la que más publicaciones e investigaciones científicas se han efectuado a lo largo de toda la historia de la medicina. Sin embargo, la gran mayoría de estas publicaciones proceden de los países más ricos, que tienen una situación epidemiológica muy favorable y recursos suficientes para investigar en múltiples campos, la mayoría de ellos de muy poca aplicabilidad práctica para las zonas del mundo que realmente soportan el problema de la TB. Desafortunadamente, esta bibliografía de los países más ricos forma la gran mayoría de la información científica que llega a las naciones de menos recursos, que, por un comportamiento lógico, intentan imitar, en la medida de lo posible, lo que se está realizando en otras zonas. A esta bibliografía tienen acceso, fundamentalmente, los médicos que han avanzado más en su especialización médica, a los que después les cuesta mucho seguir los lineamientos tan básicos del PNT. En realidad, es como obligarles a admitir lo poco que aporta en el control de la TB todo lo que han estudiado. Es por ello que, con frecuencia, adoptan actitudes diagnósticas y terapéuticas diferentes a las marcadas en los PNT y tienen tendencia a no rellenar el sistema de información.

Por lo tanto, es necesario concluir que el problema fundamental del control de la TB tiene poco que ver con el conocimiento profundo de esta enfermedad. Tal como se expuso en el Capítulo 1, en la actualidad, todo gira en torno a lograr la curación de los casos diagnosticados mediante baciloscopia y a conseguir detectar el mayor número de ellos y con la menor demora posible. Por lo tanto, todo pasa por una suficiente disponibilidad de fármacos, por aspirar a la identificación de la gran mayoría de los sintomáticos respiratorios para que tengan acceso a una baciloscopia y por el tratamiento directamente supervisado por el personal sanitario para poder asegurar la curación de los enfermos.

Si se dispone de los suficientes fármacos y de una aceptable distribución de laboratorios, condiciones básicas para implantar un PNT, hecho que

no ocasiona problemas en la gran mayoría de los países con recursos económicos medios, para conseguir el resto de las metas es necesario descentralizar al máximo el diagnóstico y el tratamiento. Sólo llevando al nivel más periférico posible estas acciones se podrán conseguir los objetivos de la detección y curación de casos. Es por ello que las reglas de actuación deben ser muy básicas, porque muchos de los enfermos no van a ser manejados ni tan siquiera por enfermeras o auxiliares de clínica.

Para el manejo de la TB a nivel periférico se necesita personal que sepa solamente que a toda persona con tos y/o expectoración de más de 2 semanas se le debe indicar un estudio seriado de baciloscopias, y que a todo paciente ya diagnosticado de TB le debe dar el tratamiento y supervisar su toma hasta que el enfermo sea dado por curado. Todo lo que sea salirse de estas reglas básicas supone sólo complejidad y distorsión, enemigos principales de todo PNT en el nivel periférico, poco cualificado, pero donde se deben realizar las acciones fundamentales del Programa.

Los médicos especialistas deben conocer lo anteriormente expuesto y así, razonar que sus conocimientos no deben ser infrutilizados en el diagnóstico y tratamiento de los casos con baciloscopia positiva, a no ser que sean enfermos con complicaciones o con dificultades diagnósticas o terapéuticas. La hospitalización de los enfermos de TB no complicados y su manejo por médicos especialistas es un problema observado demasiado frecuentemente en muchos países, con lo que ello conlleva de incremento en los costos y de pérdida de eficiencia, peor acceso a baciloscopia y frecuente dificultad para realizar supervisión del tratamiento una vez que los enfermos son dados de alta.

Sin embargo, los médicos especialistas pueden y deben jugar un papel muy importante en el control de la TB de los diferentes países, aunque, tal como se expuso en el Capítulo 1, en unos niveles superiores de actuación. Esto también debe ser conocido y admitido por las direcciones de los PNT, con frecuencia en manos de epidemiólogos y de salubristas, con los conocimientos muy claros respecto a las medidas que deben adoptar para controlar la TB en la comunidad, pero con una generalizada tendencia a infravalorar el papel que estos profesionales pueden jugar y deben asumir.

Aunque lo anteriormente expuesto parece tremendamente lógico, prácticamente nunca se ha trabajado para que este razonamiento sea asumido y admitido por los PNT y por los médicos especialistas. Con mucha frecuencia, este colectivo de médicos especialistas no conoce ni siquiera lo que es un PNT ni por qué éste establece unos lineamientos que ellos consideran tan básicos. Se hace necesario, por lo tanto, trabajar intensamente sobre este colectivo, sobre todo desde el punto de vista de una capacitación específica que logre su integración en las acciones de los PNT.

Necesidad de una capacitación específica sobre el colectivo de los médicos especialistas

Una de las labores fundamentales de todo PNT debe ser la supervisión y la capacitación continua. Esta es la única forma de mantener constantemente entrenado al personal que trabaja para el PNT y de asegurar que sus acciones no se debilitan con los años. Es por ello que la gran mayoría de la ayuda que los países ricos aportan a los más pobres para el control de la TB va dirigida a este importante aspecto de la capacitación. Sin embargo, es necesario admitir que cuando las direcciones de los PNT elaboran planes de capacitación para el personal sanitario, prácticamente siempre piensan sólo en el nivel periférico de salud. Esto tiene un claro fundamento en el hecho que este personal es el que soporta las principales acciones del PNT y que éstos pueden ser claramente capacitados por la dirección regional o nacional del Programa. Sin embargo, de estas capacitaciones, prácticamente siempre, se ha excluido a los colectivos sanitarios más especializados, en la falsa asunción de su poca influencia, aunque también hay que reconocer que se le ha dejado de lado porque es un grupo mucho más difícil de capacitar. A estos no se les puede aplicar la capacitación estándar de sólo enseñarles las reglas básicas de la estrategia DOTS, ya que estos mensajes les resultan tan sencillos que tienen una tendencia natural a no seguirlos.

Hay que admitir que, con frecuencia, las direcciones de los PNT no tienen suficientes recursos para capacitar a estos médicos especialistas, lo que conlleva una falta de unanimidad en la ejecución de sus intervenciones. De esta forma, si este colectivo de profesionales no es suficiente (países con escasos recursos económicos) influirá escasamente en el resultado alcanzado por un PNT, pero si su número es importante e incluso llega a trabajar en niveles medios o periféricos del sistema de salud (muchos de los países con recursos económicos medios), su distorsión será importante e hipotecará los resultados del Programa. Por lo tanto, se hace necesario aceptar que este importante grupo de médicos especialistas necesita capacitaciones específicas que les actualice en su elevado nivel de conocimientos y, sobre todo, que les haga razonar sobre la operatividad que realmente pueden tener estos conocimientos en el control de la TB de sus respectivos países.

Estas capacitaciones específicas cobran aun más importancia si se admite que la gran mayoría de los países con escasos o medios recursos económicos no tienen capacidad propia de formar neumólogos, internistas, pediatras, etc. Por este motivo, muchos de estos médicos especialistas se han tenido que formar en países desarrollados, con una situación sanitaria y eco-

nómica muy diferente. Esto conlleva una falta clara de criterios en muchas actuaciones. Esta falta de uniformidad de criterios es especialmente relevante en temas como la TB, con un enfoque completamente diferente, dependiendo del país en el que se ha dado la formación de post-grado.

Experiencia de la UICTER en la capacitación específica de médicos especialistas

Una vez aceptada la importancia que tienen estos médicos especialistas en las acciones de un PNT y la importante distorsión que pueden llegar a suponer, la capacitación específica de este importante colectivo debería asumirse como una prioridad en muchos de los países con escasos y medios recursos económicos. Por este motivo y porque la gran mayoría de los países de América Latina cumplen con los requisitos expresados, en 1997, la UICTER y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) identificaron el trabajo sobre los médicos especialistas como una de las prioridades de la región. Entonces se concluyó que la forma más importante de poder influir en este importante colectivo era realizar capacitaciones específicas de alta calidad, organizándolas en estrecha relación con las Unidades Centrales de los PNT y con las diferentes sociedades científicas de cada país. Se diseñaron unos módulos de capacitación de 25 horas de duración, intensivos, a impartirse en 3-5 días, dependiendo de las posibilidades del grupo, dado que muchos de los médicos especialistas tienen práctica privada y disponen de pocos días libres.

Estos módulos o cursos monográficos se han denominado “Importancia de las acciones del médico especialista y de su adecuada integración en las estrategias de un PNT” y se consideró necesario irlos impartiendo progresivamente en los diferentes países de la región. Siempre han ido y van dirigidos a un grupo reducido de profesionales, no más de 30, que incluyen médicos especialistas (neumólogos, infectólogos, internistas, pediatras, etc) del país y algunos responsables de la Unidad Central del PNT. El reducir el número de asistentes es para facilitar que el curso sea lo más interactivo posible, con la participación activa, en forma de planteamiento de dudas o inquietudes, de cada uno de los participantes si no están de acuerdo con los razonamientos expuestos.

Todos los temas analizados en el curso se exponen en la Tabla 1. En todos ellos se actualiza al máximo los conocimientos existentes sobre cada tema, con el máximo nivel científico, y se razona sobre la parte de éstos que es aplicable operativamente. De forma especial se analiza el papel que el

médico especialista debe tener para intentar obtener su mayor rentabilidad y su más adecuada integración en las acciones del PNT. Como base, en cada uno de los temas se dedica un 60% del tiempo a actualizar al máximo el tema tratado lo que satisface el conocimiento del especialista, dejando otro 30% del mismo a discutir con los asistentes qué parte del conocimiento analizado puede tener aplicación operativa en el país. Por último, el restante 10% se dedica a llegar a acuerdos concretos de actuación con los participantes con respecto a cada uno de los temas expuestos. Como norma especial, no se pasa al siguiente tema hasta que todo el grupo esté de acuerdo con los planteamientos expuestos en cada tema y se comprometa a firmar posibles acuerdos de actuación sobre los mismos. Por todo lo expuesto, estos cursos deben ser dictados por médicos especialistas con amplios conocimientos en la práctica clínica de la TB y con los suficientes conocimientos operativos sobre el control de la enfermedad en la comunidad.

Cada día del curso va dirigido a aspectos concretos de la TB. Si el curso se imparte en 3 días que es lo más aceptado, el primero de ellos se dedica a la epidemiología y patogenia, el segundo al diagnóstico, detección y tratamiento de los casos, incluyendo la resistencia a fármacos antituberculosos y el tercero al control de la TB, manejo del PNT y otros temas relevantes (TB infantil, TB extrapulmonar, micobacteriosis, etc). Además, a cada asistente se le entrega una extensa documentación con los artículos más relevantes que se han publicado, en lengua española, al impartirse en países de habla hispana, sobre cada uno de los capítulos tratados. Esta documentación consta de un mínimo de 70 artículos, clasificados adecuadamente por apartados, así como las guías de TB más relevantes que se han publicado por la UICTER o la OMS/OPS. Cada curso termina con una relación de acuerdos que cada uno de los participantes se compromete a cumplir en el futuro, acuerdos que siempre siguen la normativa del PNT y que facilitan la integración de este colectivo de especialistas en las acciones del programa.

Hasta finales de 2002 se han impartido 21 cursos: cinco en México, tres en El Salvador, dos en Honduras, dos en Guatemala, dos en Nicaragua, uno en República Dominicana, dos en Perú, uno en Bolivia, uno en Costa Rica y dos en Ecuador. En todos estos países se ha experimentado una notable mejoría en la integración de este grupo de médicos especialistas al PNT, mejoría que es difícil poder cuantificar con parámetros objetivos y que se basa sólo en observaciones subjetivas de los responsables nacionales de los PNT. En cualquier caso, estos responsables se han mostrado muy satisfechos con este modelo de capacitación y en todos los países expuestos existe una integración prácticamente total entre este grupo de profesionales y el PNT.

La actuación expuesta debe ser reconocida como la primera actuación específica, en materia de control de la TB, sobre este importante colectivo de médicos especialistas. Aunque esta actuación puede ser mejorada en el futuro, lo que si hay que reconocer la importancia de intervenir sobre este grupo de profesionales.

Tabla 1. Programa general del curso de capacitación para médicos especialistas de la UICTER

1.	Estado actual de la tuberculosis en el país. Implementación y resultados de la estrategia DOTS
2.	Justificación de curso. Papel del médico especialista en las acciones de un PNT. Niveles de actuación del médico especialista en un PNT.
3.	Historia natural de la TB.
4.	Agente etiológico y cadena epidemiológica de transmisión. Factores condicionantes de la transmisión.
5.	Epidemiología de la tuberculosis. Ondas epidémicas en TB. Principales indicadores de evaluación de la TB.
6.	Evaluación del estado de la infección TB en la comunidad. Valor de las encuestas tuberculínicas. Dificultades de su realización.
7.	Estado actual de la TB en el mundo y en América Latina.
8.	Perspectivas futuras de la situación de la TB en el mundo. Influencia de la pobreza, inmigración y la infección por VIH.
9.	Inmunología de la TB. Patogenia de la TB. Infección y enfermedad.
10.	Prueba de la tuberculina. Estandarización e interpretación del resultado.
11.	Clínica de la TB. Síntomas y signos según localización.
12.	Radiología y otras técnicas de imagen en el diagnóstico de la TB
13.	Métodos diagnósticos convencionales de la TB. Importancia de la recogida de muestras. Baciloscopia y cultivo. Prioridades y manejo en un PNT
14.	Nuevos métodos diagnósticos en TB. Métodos de antibiograma. Aplicabilidad en países con escasos o medios recursos económicos.
15.	Tratamiento de la TB. Poblaciones bacilares. Razonamiento del esquema terapéutico inicial. Situaciones especiales en el tratamiento de la TB.
16.	Fármacos antituberculosos de primera y segunda línea. Mecanismos de actuación y efectos secundarios.
17.	Conceptos básicos para la elaboración de un retratamiento. Pautas de retratamiento.
18.	Efectos secundarios de los fármacos antituberculosos. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos. Papel del médico especialista.
19.	Resistencia a fármacos antituberculosos. Métodos de detección. Bases y marcadores genéticos de las resistencias.
20.	Epidemiología y situación actual de las resistencias en el mundo. Estrategias para evitar la aparición de resistencias.

21. Tuberculosis extrapulmonar.
Importancia clínica y epidemiológica.
Papel del médico especialista.
 22. Tuberculosis en la infancia.
Diferencias con la tuberculosis del adulto.
 23. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales.
Epidemiología, patogenia, métodos diagnósticos y pautas terapéuticas.
 24. Medidas básicas para el control de la TB en la comunidad.
 25. Estrategias para incrementar al curación de casos.
 26. Estrategias para incrementar la detección de casos.
Elaboración de una red nacional de laboratorios de TB.
Control de calidad.
 27. Medidas de prevención de la TB.
 28. Quimioprofilaxis.
 29. Vacunación BCG
 30. Importancia de la capacitación, supervisión y evaluación.
 31. Elaboración y manejo de un sistema de registro e información dentro de un PNT.
 32. Abastecimiento de fármacos con adecuado control de calidad.
 33. Educación sanitaria y participación comunitaria.
 34. Elaboración de una infraestructura para el adecuado funcionamiento del PNT.
Papel de la atención especializada.
 35. Conclusiones del curso.
Acuerdos de colaboración.
Elaboración de posibles proyectos de trabajo integrados al PNT.
-
-

Capítulo 3 - Breves reseñas históricas sobre la tuberculosis

Resumen del capítulo

Existen múltiples especulaciones sobre el origen de la TB en la especie humana. Muchas de ellas la sitúan como una de las enfermedades más antiguas que han afectado al hombre. Sin embargo, a pesar de su gran antigüedad, el desconocimiento sobre su etiopatogenia ha sido considerable hasta fechas muy recientes, lo que claramente ha influido para no conseguir su control en la comunidad. En este capítulo se realiza una especulación sobre el posible origen de *Mycobacterium tuberculosis*, así como de los esfuerzos que, a lo largo de la historia, la especie humana ha realizado para combatir esta enfermedad. Sin embargo, de todas las medidas conocidas para el control de la endemia, tan sólo la mejora de las condiciones socioeconómicas (disminución del riesgo de infección del 4-6% anual) y la quimioterapia aplicada adecuadamente (descenso adicional del 7-9% anual) han conseguido invertir su evolución. El resto de las medidas han tenido escaso impacto sobre el control de la TB en la comunidad.

Especulaciones sobre el origen de *Mycobacterium tuberculosis*

La TB es una de las enfermedades más antiguas que afectan a la especie humana. Así, el microorganismo productor de esta enfermedad es uno de los exponentes más fieles de la presión selectiva a la que han sido sometidas muchas especies y de una capacidad de adaptación a medios adversos realmente insuperable. Así, aunque las estimaciones le otorgan a *M. tuberculosis* una antigüedad de entre 15.300 a 20.400 años, en atención a su poco frecuente pérdida de diversidad de nucleótidos y a su capacidad de mutación, cada vez se acepta más que esta especie evolucionó de otros microorganismos más primitivos dentro del propio género *Mycobacterium*. Es razonable pensar que si la mayoría de los componentes de este género tiene su hábitat natural en el agua y la tierra, el origen del mismo haya estado en este medio ambiente. Diferentes especies han emergido a lo largo de la historia y presiones ambientales selectivas han condicionado cambios en su evolución. Se trataría de una capacidad de las especies para adaptarse a medios adversos lo que condicionaría cambios en el reservorio de las mismas. Si esto es así y se aplica al género *Mycobacterium*, es necesario destacar cómo a algunas

especies de micobacterias (*M. ulcerans*) se les ha atribuido una antigüedad de 150 millones de años, lo que supondría que este género habría precedido incluso al origen de los primates, *Homo sapiens* incluido. No es descabellado pensar que, en un momento de la evolución, alguna especie micobacteriana, por presión selectiva natural, pasara a tener su reservorio en animales. Esto quizás dio lugar a un anciano progenitor de *M. bovis*, aceptada por muchos como la más antigua de las especies que actualmente integran el denominado complejo *M. tuberculosis*, que incluye *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*. Siguiendo esta aceptada teoría, un siguiente escalón en la evolución del género *Mycobacterium* sería el paso de *M. bovis* a la especie humana, coincidiendo con la domesticación de los animales por parte del hombre. Aquí, probablemente, pudo surgir *M. tuberculosis* como patógeno humano, habiéndose demostrado que durante los últimos milenios sigue con una capacidad de adaptación a medios adversos similar a la que demostraron sus posibles ancestros. Así, en los últimos 100-150 años, *M. tuberculosis* ha ido desplazándose paulatinamente hacia las poblaciones más vulnerables del planeta, o sea, hacia aquellos lugares donde la extrema pobreza no sólo asegura su subsistencia y transmisión, sino también donde los escasos recursos económicos no permiten la más mínima lucha contra este microorganismo. No en vano sigue siendo, en los inicios del nuevo milenio, la enfermedad infecciosa humana más importante que existe en el mundo y el patógeno que mayor número de muertes sigue produciendo, fatídico primer puesto en el que compite con el virus del inmunodeficiencia humana (VIH) y el agente productor de la malaria, aunque sea una enfermedad controlada, no eliminada ni erradicada, en muchos de los países desarrollados.

Historia del conocimiento de la tuberculosis y de las luchas de la especie humana por combatirla

A pesar de esta notable antigüedad y de que probablemente es una de las enfermedades de las que más se ha escrito y publicado, sorprende el desconocimiento que se ha tenido sobre la misma a lo largo de la historia, hecho que escasamente ha ayudado a combatirla. Así, desde los tiempos de Hipócrates hasta mediados del siglo XIX ni siquiera se admitía la naturaleza infecciosa y contagiosa de la enfermedad (se consideraba hereditaria y diaté-sica), aunque el aire, vehículo de miasmas o de gérmenes vivos, aparece, a lo largo de toda la historia de la TB, en las posibles interpretaciones sobre el origen de la enfermedad. Es por ello que el régimen dietético de Hipó-

crates y Galeno continuó como la base del tratamiento aplicado por los médicos del Renacimiento. Esta práctica apenas cambió en el siglo XVII, aumentando tan sólo la recomendación del ejercicio y utilizándose, como en el resto de enfermedades, las nuevas sustancias medicamentosas que llegaban a Europa: quina, café, té, cacao e, incluso, tabaco.

Tan sólo hasta la última mitad del siglo XIX se empezó a aceptar la naturaleza infecciosa y transmisible de la TB, con los trabajos de Villemain (1865) y, sobre todo, de Robert Koch. Es por ello que la especie humana escasamente ha podido defenderse de esta terrible plaga a lo largo de su historia, la única opción que le quedó fue la de enfermar y morir, y sólo hasta fechas muy recientes se han podido aplicar medidas para poderla controlar en la comunidad. Fue el mismo Robert Koch el primero que empezó a hablar de la posibilidad de controlar esta endemia, en el mismo momento, 1882, en que presentó los resultados de sus investigaciones en las que demostraba que la TB era una enfermedad infecciosa y transmisible. Este ilustre médico alemán no sólo consiguió aislar el bacilo, que posteriormente llevaría su nombre, del esputo de los tuberculosos, sino que ya entonces esbozó que la principal medida que se podía adoptar para intentar controlar la TB en la comunidad era el aislamiento de los enfermos. Este fue el definitivo impulso que sirvió para que comenzase la que posteriormente se ha denominado “época sanatorial de la TB”, donde la reclusión durante largo tiempo de los enfermos en los sanatorios se institucionalizó como la única medida eficaz para intentar curar la TB y para controlar su dispersión en la comunidad.

Por todo lo expuesto, a lo largo de toda esta larga historia de la TB, el hombre sólo ha contado con sus mecanismos de defensa para enfrentarse a *M. tuberculosis*. En esta lucha han ganado, en la mayoría de los casos, las defensas orgánicas y por ello tan sólo una mínima proporción de las personas que se infectan acababan padeciendo la enfermedad. Sin embargo, cuando esta enfermedad se producía, el pronóstico era infausto en la mayoría de ocasiones. Así, el destino de los pacientes tuberculosos era realmente desolador, ya que la enfermedad llegaba a producir la muerte de más del 50% de los enfermos a los 5 años de comenzar a padecerla y un 25% habían fallecido antes de los 18 meses. La curación tan sólo se conseguía en el 25-30% de los enfermos, quedando el resto en una situación de cronicidad a lo largo de los años, diseminando la enfermedad en la comunidad. Este pronóstico desolador, conocido por todas las culturas, fue el que motivó numerosos intentos de tratamiento, la gran mayoría de ellos empíricos y sin que se pudiese probar su eficacia. Es por ello que cuando se revisa la historia del

tratamiento de la TB, es necesario realizar dos grandes divisiones, los intentos terapéuticos realizados antes de la introducción de la quimioterapia, y los últimos 50 años, en los que la posibilidad de tratar y curar con fármacos se ha hecho una realidad.

En el siglo XVIII comenzó a recomendarse al enfermo que se trasladara al campo y realizara un trabajo moderado. A la dieta se le continuaba prestando especial atención y la medicación en este período se ajustaba a la fase evolutiva de la enfermedad. En el estadio inicial o “inflamatorio” se instauraba un tratamiento “antiflogístico” consistente en sangrías, vomitivos, purgantes y una dieta suave, mientras que en la fase “ulcerativa” la terapia consistía en bálsamos, expectorantes y opio.

En los primeros años del siglo XIX, la práctica de la sangría en la TB aumentó, favorecida por la doctrina “irritativa” de Broussais, que llegó a introducir masivamente la sanguijuela como tratamiento de la TB en el primer tercio del siglo XIX. Algunos se opusieron a esta práctica, Laënnec entre ellos, ya que opinaba que la sangría no podía prevenir la formación de tubérculos ni curarlos cuando hubieran aparecido. El enfrentamiento a la terapéutica “antiflogística” (sangrías, etc) continuó en los años siguientes, pasando de nuevo a darse importancia al clima, tal como había sucedido en épocas anteriores siempre que la enfermedad se ligaba al aire impuro. Volvía a considerarse al clima, el ejercicio y la dieta como fundamentales en el tratamiento de la TB. Se hacía imprescindible, por lo tanto, mantener al enfermo en un lugar en el que pudiera hacer ejercicio al aire libre y al mismo tiempo mantuviera una dieta adecuada y una medicación acorde con la fase evolutiva de su enfermedad, todo ello bajo estricta vigilancia médica.

Nacieron así los *sanatorios* antituberculosos, que se generalizaron como base del tratamiento de la TB en todos los países ricos en la segunda mitad del siglo XIX y primera mitad del XX, y que hicieron que una de las formas por las que éstos medían su nivel sanitario era contar el número de sanatorios que tenían. Esta época sanatorial se veía reforzada por los fisiólogos de la época que apoyaban que la tisis se debía a una incapacidad del corazón para hacer circular la sangre por los pulmones, lo que favorecía el depósito de los tubérculos. Por eso se pensaba que los sanatorios construidos en altura, con disminución de la presión atmosférica, haría aumentar la función cardíaca y, con ello, la circulación pulmonar. Estas teorías tenían también un sustento epidemiológico, que evidenciaba que las comunidades que vivían en altura padecían mucho menos de TB.

Pero al margen de las curaciones milagrosas y de los casos anecdóticos, ¿cuáles fueron los resultados reales de la cura sanatorial? Quizás la mejor

estadística es la de Sabourin, en 1913, sobre los resultados de veinte años de experiencia en 1200 enfermos tratados en el sanatorio de Durtol. El porcentaje de curaciones totales había sido del 39%. Esta tasa es muy cercana a la que se ha expresado previamente de la TB dejada a su libre evolución, lo que pone muy en duda los efectos de los sanatorios en el tratamiento de la TB. Sin embargo, si se separaban los enfermos en un grupo de potencialmente curables, o sea, en fase inicial, se alcanzaba un porcentaje de curación del 71%, mientras que en el otro grupo, el de los incurables o con enfermedad muy avanzada, tan sólo se conseguía en el 7,5%. Esto ya evidenciaba la importancia del diagnóstico y el tratamiento precoz, base del control actual de la TB.

Otro periodo importante en el tratamiento de la TB fue el que utilizó múltiples procederes *quirúrgicos* para intentar vencer la enfermedad. Ya en el siglo II d.J.C., Galeno había señalado que el mayor inconveniente para la cicatrización de las úlceras pulmonares consistía en la imposibilidad de dejar en reposo el parénquima, por los continuos movimientos respiratorios. Algunas observaciones aisladas habían puesto de manifiesto que cuando, en el curso de la tisis, un pulmón se colapsaba espontáneamente, la enfermedad se curaba con más facilidad. Se trataba, por lo tanto, de conseguir el colapso pulmonar para que el parénquima pulmonar estuviese en reposo absoluto y así se pudiese curar la enfermedad. Esto llevó a múltiples procedimientos quirúrgicos como la condrotomía de la primera costilla, las toracoplastias (amputación de un número determinado de costillas para conseguir el colapso) por diferentes métodos, la cirugía de resección, la frenicectomía (seccionar el nervio frénico para conseguir una parálisis diafragmática), la escalenotomía (sección de los músculos escalenos que se insertaban en la primera costilla), la pneumolisis extrapleurale (separar el pulmón y ambas hojas pleurales), intento de llenado del espacio extrapleurale con diferentes sustancias (grasa abdominal, parafina, aire, esponjas de polietileno, bolas de lucita, cápsulas de bazo de buey, cera, etc) y, sobre todo, el neumotórax terapéutico por diferentes técnicas. Este último fue el que inició la etapa quirúrgica en el tratamiento de la TB y el que más se utilizó durante este período que va desde la últimas décadas del siglo XIX hasta bien superada la mitad del siglo XX.

No existen adecuados estudios que hayan evaluado en profundidad el impacto que pudieron tener todas estas cruentas técnicas en la posible curación de los enfermos. Lo que sí es cierto es que tenían una elevada morbilidad y mortalidad. Es necesario recordar que entonces la anestesia general estaba muy poco desarrollada y la gran mayoría de estos procederes había

que realizarlos con anestesia local. En cualquier caso, es muy probable que las curaciones no superaran el 40% (esta era la tasa conseguida por la toracoplastia hasta 1927, con una mortalidad del 16%), cifra escasamente superior a la evolución natural de la enfermedad si no se le somete a ningún tipo de tratamiento. Además, era a costa de un enorme sufrimiento personal y de una elevada mortalidad por algunos de los métodos utilizados.

El destino de los tuberculosos en el mundo cambia radicalmente con la llegada de los antibióticos al tratamiento de las enfermedades infecciosas. Así, cada uno de los nuevos antibióticos que se descubrían se probaban para la TB, el principal azote sanitario que padecían todos los países del mundo. Así, la sulfanilamida (1938) fue la primera de las sulfamidas que se utilizó frente a la TB, demostrando que, aunque tenía un efecto inhibitor en la TB experimental del cobaya, no era capaz de afectar la evolución de la enfermedad en el hombre. Algo similar ocurrió con algunas sulfamidas más complejas como la promina (1943), o con la penicilina que Alexander Fleming empezó a utilizar en la clínica en 1941. Todo comienza a cambiar con el descubrimiento de la estreptomycin (S) por Waksman y Schatz en 1943 y su uso en TB humana desde 1944. A este primer antibiótico eficaz frente a la TB le siguió la investigación y el descubrimiento de otros en los años y décadas posteriores que consiguieron que la TB se convirtiera en una enfermedad curable desde mediados de la década de los 50. Se había iniciado la fundamental era quimioterápica de la TB.

La historia del control de la tuberculosis

Sin embargo, es necesario destacar cómo aun antes de que estos avances y razonamientos científicos se produjeran, la TB había comenzado a controlarse en los países más ricos, sin que se ejecutara ninguna medida específica de control. Así, la mejora en las condiciones socioeconómicas que estaban experimentando los países desarrollados desde mediados del siglo XVIII ya había comenzado a efectuar un ligero control de la enfermedad, con un decrecer mantenido del 4-6% anual en las tasas de mortalidad y enfermedad.

No se ha podido demostrar si el aislamiento en sanatorios de los enfermos tuvo un impacto en el control de la TB y si consiguió incrementar el decrecer anual de la endemia que se producía por la mejora de las condiciones de vida. Aunque es probable que se consiguiesen beneficios en casos concretos, el largo tiempo que ya llevaban contagiando los enfermos cuando eran diagnosticados, el hecho de que tan sólo un número muy limitado de pacientes tuviesen acceso a estos sanatorios y el no poder ofrecerles un

tratamiento auténticamente eficaz, hace pensar que esta medida no tuvo un impacto epidemiológico importante en el caminar de la endemia tuberculosa. Algo parecido debió ocurrir con la generalización de los múltiples procedimientos quirúrgicos que se incorporaron al tratamiento de la TB en la primera mitad de este siglo. Con estos tratamientos, aunque se consiguieron beneficios individuales, los enfermos se mantenían contagiando y diseminando la enfermedad en la comunidad durante mucho tiempo. Es por ello que, aunque es difícil cuantificar su impacto, probablemente no consiguieran mucho más que la citada mejora del nivel socioeconómico que se iba produciendo.

El descubrimiento de la estreptomycin y el inicio de la etapa quimioterápica de la TB ha sido, a buen seguro, el avance más importante conseguido para el control de esta enfermedad, no sólo a nivel individual, sino también colectivo. Los países que desde entonces aplicaron tratamientos adecuados en la mayoría de sus enfermos, sí que consiguieron influir de forma decisiva sobre la endemia, llegando a obtener, sólo por esta medida, descensos anuales de 7-9% del riesgo de infección. De esta forma, uniendo los efectos de la mejora de las condiciones socioeconómicas y los de la quimioterapia, se pueden conseguir descensos continuos del riesgo de infección de un 12-14% anual, que es lo que han conseguido la mayoría de los países desarrollados en los últimos 30-40 años y que ha acentuado aún más las diferencias con las zonas más pobres del planeta.

Bibliografía recomendada

1. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 940-953.
2. Báguena M J. La tuberculosis y su historia. Barcelona: Fundación Uriach 1838, 1992.
3. Bates J H, Stead W W. The history of tuberculosis as a global epidemic. *Med Clin N Am* 1993; 77: 1205-1217.
4. Daniel T M. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 395-400.
5. Farer L S. The current status of tuberculosis control efforts. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 402-407.
6. Haas F, Haas S S. The origins of *Mycobacterium tuberculosis* and the notion of its contagiousness. In: Rom W N, Garay S M, eds. *Tuberculosis*. Boston, MA: Little, Brown and Co, 1996: pp 3-19.
7. Hare R. The antiquity of diseases caused by bacteria and viruses. A review of the problem from a bacteriologist's point of view. In: Brothwell D, Sandison A T, eds. *Diseases in antiquity. A survey of the diseases, injuries and surgery of early populations*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1967: 115-131.

8. Hayman J. *Mycobacterium ulcerans*: an infection from Jurassic time? Lancet 1984; 2: 1015-1016.
9. Herzog H. History of tuberculosis. Respiration 1998; 65: 5-15.
10. Kapur V, Whittam T S, Musser J M. Is *Mycobacterium tuberculosis* 15000 years old? J Infect Dis 1994; 170: 1348-1349.
11. Medina V, Sauret J, Caminero J A. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. Med Clin (Barc) 1999; 113: 621-630.
12. O'Brien R J, Geiter L J, Snider D E. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Results from a national survey. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 1007-1014.
13. Sauret J. La tuberculosis a través de la historia. Madrid: RAYMA Servicio Editorial SL, 1990.
14. Stead W W, Eisenach K D, Cave M D, et al. When did *Mycobacterium tuberculosis* infection first occur in the new world? An important question with public health implications. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1267-1268.
15. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. Adv Tuberc Res 1980; 20: 1-63.
16. Timpe A, Runyon E H. The relationship of "atypical" acid-fast bacteria to human disease. A preliminary report. J Lab Clin Med 1954; 44: 202-209.
17. Young D B. Blueprint for the white plague. Nature 1998; 393: 515-516.

Capítulo 4 - Epidemiología de la tuberculosis

Resumen del capítulo

El estudio de la epidemiología de la TB debe incluir dos grandes apartados, la cadena epidemiológica de transmisión y el análisis detallado de cómo se encuentra la endemia en el mundo y de los factores que pueden influenciar sobre ella. La cadena epidemiológica de transmisión de la TB necesita de un agente causal (complejo *M. tuberculosis*), de un reservorio (hombre sano infectado y/o enfermo, y animales) que potencialmente pueda transformarse en fuente de infección (hombre enfermo), de un mecanismo de transmisión (aerógeno) y de un huésped susceptible de enfermar.

Respecto al análisis de la situación de la endemia y su evolución, se puede cuantificar por tres parámetros: mortalidad, morbilidad e infección, siendo el seguimiento de los casos detectados en la comunidad año a año (incidencia de la enfermedad) la mejor forma de evaluar la tendencia de la TB en una comunidad. En este sentido, la OMS estimó que en el mundo se produjeron 8.417.000 nuevos casos de enfermedad (tasa global de 141/100.000) en 1999, de los que 3.724.000 eran portadores de baciloscopia positiva (tasa de 62/100.000). El 80% de esta carga de TB se localizó en 23 países concretos, que son los priorizados a nivel mundial.

Sin embargo, es bien claro que existen una serie de factores o intervenciones que pueden influir en el caminar de la endemia, de las cuales tan sólo la mejora de las condiciones socio-económicas (disminución del riesgo de infección 4-6% anual) y la quimioterapia aplicada adecuadamente (descenso adicional del 7-9% anual) han conseguido invertir su evolución, mientras que la pobreza, la epidemia de SIDA, la inmigración masiva de países de alta endemia, la mala o nula aplicación de los PNT y el crecimiento demográfico son los que están condicionando un incremento de la TB en extensas zonas del planeta.

Cadena epidemiológica

Resumen del apartado

M. tuberculosis es un microorganismo con forma bacilar que se comporta como aerobio estricto. Su crecimiento está subordinado a la presencia de oxígeno y al valor del pH circundante. Es muy resistente al frío, la congelación y a la desecación, siendo, por el contrario, muy sensible al calor, luz solar y luz ultravioleta. Su multiplicación es muy lenta (14-24 horas) y, ante circunstancias metabólicas adversas, entra en un estado latente o durmiente, pudiendo llegar a demorar su multiplicación desde varios días hasta muchos años. Estas condiciones le han ayudado claramente a subsistir en la especie humana.

El reservorio fundamental de *M. tuberculosis* es el hombre, bien el sano infectado o el enfermo, aunque no hay que olvidar que el ganado bovino lo es de *M. bovis* y que muchos animales pueden serlo también del complejo *M. tuberculosis*. La fuente de infección de esta enfermedad la constituye, casi exclusivamente, el hombre enfermo. Por su parte, el mecanismo de transmisión más importante y el que causa la casi totalidad de los contagios es la vía aerógena, siendo más contagiosos los enfermos portadores de baciloscopia positiva, los que más tosen y los que no reciben tratamiento. Por último, existen una serie de condiciones que facilitan el que el huésped tenga mayor probabilidad de enfermar si se produce el contagio, casi todas ellas ligadas a un mayor o menor grado de inmunodeficiencia. Son los denominados factores de riesgo de la TB.

Al igual que en el resto de las enfermedades infecciosas, la cadena epidemiológica de la TB necesita de: 1) un agente causal que produzca la enfermedad; 2) un reservorio y fuente de infección donde se aloje el microorganismo; 3) un mecanismo de transmisión, y 4) un huésped susceptible de enfermar.

Agente causal

Los microorganismos causales de la TB se incluyen, taxonómicamente, en el orden *Actinomycetales* y en la familia *Mycobacteriaceae*. La TB está producida por uno de los cuatro microorganismos que integran el complejo *M. tuberculosis* y que son: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*. Sin lugar a dudas, la TB producida por *M. tuberculosis* es la más importante desde el punto de vista sanitario y la que produce la gran mayoría de los cuadros clínicos de esta enfermedad. La TB por *M. bovis* es menos frecuente en los países industrializados debido al control de la TB animal y a la pasteurización de la leche, aunque constituye todavía un problema importante en los países en vías de desarrollo. *M. africanum* es responsable

de un menor número de casos de TB en Africa, debido a su posible menor virulencia. Finalmente, la infección por *M. microti* (agente causal de TB en roedores) ha sido recientemente descrita en humanos, principalmente en inmunodeprimidos. A la familia *Mycobacteriaceae* pertenecen además otros más de 90 microorganismos, que principalmente se encuentran en el medio ambiente. Estos tienen escasa capacidad patógena, pero algunos son capaces de producir enfermedad, especialmente ante situaciones de inmunodeficiencia. Aunque han recibido muchos nombres, quizás el más adecuado sea el de micobacterias ambientales ó micobacterias diferentes de *M. tuberculosis*.

A pesar de que la TB es producida por un único microorganismo, éste, desde su ingreso en el huésped, se comporta como un germen polivalente en su crecimiento. Esto está motivado porque su metabolismo es dependiente de las variaciones de la tensión de oxígeno y del pH del órgano que infectan.

De la estructura química de *M. tuberculosis* forman parte proteínas, carbohidratos, vitaminas del complejo B y ciertos minerales como el fósforo, magnesio y calcio. El componente proteico es el substrato fundamental que produce el fenómeno de la hipersensibilidad retardada y condiciona la aparición, más o menos precoz, de la reacción tuberculínica. Aunque este microorganismo carece de una cápsula cerúlea, sí posee un alto contenido en lípidos, en su mayoría químicamente complejos. De ellos, el ácido micólico es el más característico y al que se le supone la peculiaridad de su tinción, que comparte con otras especies como las nocardias y que puede modificarse según la edad del microorganismo. Su pared rica en lípidos también es responsable de varias de sus características biológicas, como la dificultad para ser destruidos por los macrófagos y su resistencia a la desecación. El componente lipídico aislado es capaz de producir respuestas idénticas a las del germen completo, incluyendo la formación de células epitelioideas y, en ocasiones, la propia caseificación. *M. tuberculosis* no tiene capacidad de producir toxinas, por lo que carece de toxicidad primaria. Sin embargo, su componente antigénico es muy elevado y complejo, lo que va a determinar una muy diferente virulencia y capacidad patógena, tal como será expuesto en el Capítulo 5 (Patogenia de la TB).

Otra de sus grandes características es su tremendamente lenta capacidad de división (60 veces inferior a la de un estafilococo), que es el origen de una clínica muy poco específica y de muy lenta instauración, y que también justifica que no sea necesario administrar los fármacos varias veces al día. El crecimiento de *M. tuberculosis* está subordinado a la presencia de oxígeno y al valor del pH circundante. Incluso, parece existir una interdependencia entre la disposición anatómica de la enfermedad y la tensión de oxígeno dis-

ponible en la zona. El ejemplo clásico es el de la TB de los lóbulos pulmonares superiores, donde el flujo sanguíneo bajo y la menor ventilación producirían un incremento de la tensión alveolar de oxígeno, que podría explicar la tendencia de la enfermedad a progresar en estas zonas a partir de las siembras post-primarias. En cualquier caso, las condiciones ideales de multiplicación del bacilo las encuentra a un pH de 7,40 y con una presión de oxígeno entre 100 y 140 mm de Hg. Sin embargo, incluso bajo estas condiciones, su multiplicación es muy lenta, oscilando entre las 14 y 24 horas.

Cuando *M. tuberculosis* no encuentra a su alrededor una situación favorable (baja tensión de oxígeno y pH bajo), éste entra en un estado latente o durmiente, pudiendo demorar su multiplicación desde varios días hasta muchos años. Este estado de latencia es también uno de los condicionantes de la perpetuación de la endemia.

Por último, *M. tuberculosis* es un microorganismo con forma bacilar, muy resistente al frío, a la congelación y a la desecación, siendo, por el contrario, muy sensible al calor, luz solar y luz ultravioleta.

Reservorio. Fuente de infección

El reservorio fundamental de *M. tuberculosis* es el hombre, bien el sano infectado o el enfermo. Tiene importancia especial el hombre sano infectado, el reservorio más importante de la enfermedad y uno de los condicionantes fundamentales de la endemia, ya que no contagian (no son fuente de infección) y no tienen ningún síntoma ni signo de enfermedad que los pueda identificar. Esta inmensa población sana infectada es capaz de ser portadora de bacilos en su interior hasta el momento de su muerte y, por lo tanto, a lo largo de años y décadas pueden pasar a ser enfermos si alguna situación de inmunodeficiencia se produce.

Aunque el reservorio fundamental de *M. tuberculosis* es el hombre, no hay que olvidar que el ganado bovino lo es de *M. bovis* y que la práctica totalidad de los animales (incluyendo monos, perros, gatos, etc) pueden serlo también del complejo *M. tuberculosis*. Sin embargo, la gran mayoría de estos animales, sobre todo los domésticos, aunque pueden padecer la enfermedad y, por lo tanto, ser reservorio de la misma, prácticamente no tienen capacidad de contagiar, debido a su escaso volumen que les hace ser portadores de una población bacilar reducida.

Sólo cuando el hombre sano infectado pasa a ser enfermo es cuando se convierte en fuente de infección. Sin embargo, estos enfermos van a tener

una diferente capacidad infectante según la localización y lo avanzado de la enfermedad. Las formas más infectantes van a ser las TB pulmonares, que son las que tienen mayor capacidad de eliminar bacilos al exterior; y, dentro de éstas, van a ser más contagiosas aquellas en las que existe una mayor carga de bacilos (tienen mayor capacidad de ser expulsados al exterior), o sea, las que dan cavernas en la radiografía de tórax o, sobre todo, son capaces de dar positiva la baciloscopia.

Mecanismo de transmisión. Condicionantes de la infección

El mecanismo de transmisión más importante y el que causa la casi totalidad de los contagios es la vía aerógena. El hombre enfermo, al hablar, cantar, reír, estornudar y, sobre todo, al toser, elimina una serie de pequeñas microgotas, en forma de aerosoles, cargadas de micobacterias. Las microgotas más grandes ($> 10 \mu\text{m}$), aunque son las que llevan mayor número de micobacterias, debido a su gran peso sedimentan o impactan en la vía aérea superior y, por lo tanto, no son infecciosas. Otro grupo de microgotas aerosolizadas, con un tamaño de $5\text{-}10 \mu\text{m}$, alcanzan las vías aéreas más proximales, sin que aquí encuentre el bacilo las condiciones idóneas para su multiplicación. Sin embargo, las microgotas de $1\text{-}5 \mu\text{m}$, formadas por condensación de las anteriores al perder parte de su contenido en agua, que contienen aproximadamente entre uno y cinco bacilos/microgota, son las realmente infecciosas, al poder llegar y depositarse en la región alveolar. Se considera que debe llegar un mínimo de 10 a 200 microgotas para que tenga lugar la infección. La zona de llegada preferente es, lógicamente, la zona mejor ventilada del pulmón, o sea, la región subpleural del lóbulo inferior. Es en esta parte distal del pulmón donde *M. tuberculosis* encuentra las condiciones ideales para multiplicarse (elevada tensión de oxígeno). Los macrófagos en primera instancia, y los linfocitos después, acudirán a la zona y en la gran mayoría de los casos lograrán detener la multiplicación, pero en otros se verán incapacitados y se producirá una TB que denominaremos primaria.

No obstante, a pesar de la importancia de la vía aerógena, existen otros infrecuentes mecanismos de transmisión como son: 1) vía digestiva, a través del ganado vacuno infectado por *M. bovis*, contagiando al hombre a través de los linfáticos faríngeos o intestinales. Esta vía también adquiere un papel primordial en la infección por el complejo *M. avium* en el paciente con SIDA; 2) vía urogenital, a través de la orina y de transmisión sexual, 3) vía cutáneo-mucosa, 4) por inoculación, y 5) vía transplacentaria (200-300 casos descritos), sobre todo en casos de TB miliar de la madre que acaba atrave-

sando el filtro de la placenta. Esta última vía es la que determina la denominada TB congénita.

El potencial de infectividad de un enfermo depende de los siguientes factores:

1. Grado de extensión de la enfermedad, considerándose altamente contagiosos los enfermos con baciloscopia positiva y los portadores de radiografía cavitaria.
2. Severidad y frecuencia de la tos, siendo más contagioso el enfermo cuanto más tose, pues genera microgotas más pequeñas.
3. Carácter y volumen de las secreciones. A menudo un esputo poco viscoso puede ser el vehículo ideal como aerosol y por lo tanto resultar más patógeno.
4. Quimioterapia antituberculosa, siendo 50 veces menos infectantes los pacientes que la reciben. A efectos prácticos se admite que el enfermo deja de contagiar cuando lleva 2 semanas de tratamiento, aunque no se puede confirmar con seguridad hasta que las baciloscopias sean negativas.
5. Características de la exposición, que vienen condicionadas por los siguientes factores: a) concentración de bacilos en la atmósfera, siendo el máximo exponente las habitaciones pequeñas y cerradas donde pasa muchas horas un paciente con TB con baciloscopia positiva, b) ventilación de la habitación, de tal forma que a mayor ventilación menor probabilidad de que existan micobacterias viables en el ambiente, y c) grado de contacto y cercanía del contacto al enfermo con TB, existiendo mayor riesgo en contactos íntimos y prolongados.

Huésped susceptible de enfermar. Factores de riesgo

Las edades límites de la vida son más vulnerables a padecer la enfermedad, sobre todo los niños menores de 5 años y los adultos mayores de 65-70 años. Esto puede estar parcialmente justificado por el discreto grado de inmunodeficiencia que se puede tener en estas edades. No es conocido, sin embargo, por qué el grupo de edad de los 6-14 años tiene una menor predisposición a padecer la enfermedad, hecho constatado epidemiológicamente en todas las zonas del mundo.

En todas las series estudiadas a nivel mundial la TB afecta más frecuentemente a varones (60-70%) que a mujeres, hecho que ha sido imputable a los distintos hábitos sociales de éstos, aunque cada vez son más los trabajos que intentan demostrar una ligera predisposición genética de la mujer.

Por último, no todas las personas poseen igual riesgo para desarrollar TB una vez adquirida la infección. Se conocen una serie de circunstancias

que facilitan el desarrollo de la enfermedad y que se denominan factores de riesgo. Estos, que conllevan un mayor o menor grado de inmunodeficiencia, incrementan hasta 1.000 veces la posibilidad de padecer TB con respecto a la probabilidad que puede tener una persona normal. Estos factores y el riesgo relativo de padecer TB con respecto a la población normal, se exponen en la Tabla 2:

Tabla 2. Factores de riesgo de padecer enfermedad tuberculosa. Riesgo relativo comparado con población normal

Infección por VIH	50-100
Cortocircuito yeyunoileal	27-63
Neoplasias sólidas	1-36
Silicosis	8-34
Neoplasia de cabeza y cuello	16
Hemodialisis	10-15
Neoplasias hematológicas	4-15
Lesiones fibróticas	2-14
Fármacos inmunosupresores	2-12
Hemofilia	9
Gastrectomía	5
Bajo peso corporal	2-4
Diabetes mellitus	2-4
Fumadores importantes	2-4
Población normal	1

Bibliografía recomendada

1. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
2. Caminero J A, Medina M V, Rodríguez de Castro F, Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero J A, Fernández Fau L, eds. *Manual de neumología y cirugía torácica*. Madrid: EDIMPSA, 1998.
3. Clancy L. Transmisibilidad de la tuberculosis. *Bol Un Intern Tuberc Enf Respir* 1990; 65: 77-78.
4. Hobby G L, Holman A P, Iseman M D, Jones J M. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1973; 4: 94-104.
5. Rieder H L, Cauthen G M, Snider D E. Epidemiology of tuberculosis in United States. *Epidemiol Rev* 1989; 11: 79-98.
6. Rieder H L. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.
7. Riley R L, Mills C C, O'Grady F, Sultan L U, Wittsadt F, Shivpuri D N. Infectiousness of air in a tuberculosis ward. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 511-525.

Parámetros de análisis de la tuberculosis

Resumen del apartado

La magnitud y evolución temporal de la TB en una comunidad se puede cuantificar por tres parámetros: mortalidad, morbilidad e infección. La quimioterapia introducida masivamente en una comunidad disminuye rápidamente la mortalidad, aunque no asegura una buena evolución de la endemia, por lo que no es un buen parámetro. Por lo tanto, la mejor forma de evaluar la tendencia de la TB en una comunidad es el seguimiento de los casos detectados en la comunidad año a año (incidencia de la enfermedad), sobre todo de los que son portadores de baciloscopia positiva. Por último, los parámetros de la infección más interesantes de conocer son la incidencia o tasa anual de infección y la prevalencia de infectados. El primero de ellos se calcula por el denominado riesgo anual de infección (RAI), que expresa el porcentaje de la población que será infectada o reinfectada en el transcurso de un año y que se calcula mediante una compleja fórmula matemática en la que se debe conocer la prevalencia de la infección tuberculosa en la comunidad a una determinada edad. Depende, por lo tanto, de los resultados de una encuesta tuberculínica en la comunidad, con la dificultad que encarna su realización y, sobre todo, su interpretación. Realizar estimaciones sobre incidencia de enfermedad y otros parámetros de la TB, a través de los datos del RAI puede conllevar un importante grado de error y dispersión y, por ello, se debe evitar.

Para cuantificar la magnitud y evolución temporal de la TB en una comunidad se pueden utilizar tres parámetros: mortalidad, morbilidad e infección. Desde el inicio de la etapa quimioterápica, la mortalidad dejó de ser un parámetro por el cual se podía seguir la evolución de la endemia, ya que los enfermos escasamente morían por la enfermedad y sí podían morir por sus complicaciones o secuelas. La quimioterapia introducida masivamente en una comunidad rápidamente disminuye la mortalidad, aunque no asegura una buena evolución de la endemia. Para esto es necesario arbitrar los mecanismos que aseguren que el tratamiento es tomado en su totalidad y se consigue la curación de la gran mayoría de los enfermos. Es por ello que en materia de TB, tratar (depende de buenos esquemas terapéuticos) y curar (depende de asegurar el cumplimiento del tratamiento), no es lo mismo.

Por lo tanto, desde la llegada de la quimioterapia a una comunidad, la enfermedad tuberculosa tan solo puede ser cuantificada correctamente por los parámetros de morbilidad (incidencia y prevalencia). Es necesario resaltar, por lo tanto, que la mejor forma de evaluar la tendencia de la TB

en una comunidad es el seguimiento de los casos detectados en la comunidad año a año (incidencia de la enfermedad). Sin embargo, este parámetro depende de las notificaciones y, por lo tanto, del sistema de información que se maneje y de la declaración de casos por parte de los profesionales que diagnostican la enfermedad. Como el diagnóstico en el nivel periférico debe basarse en la baciloscopia (Capítulos 7 y 12), el parámetro más adecuado para seguir la evolución de la endemia es el número de casos e incidencia anual de los enfermos portadores de baciloscopia positiva. En TB las tasas de incidencia (nuevos casos anuales) y prevalencia (número acumulado de casos) se expresan en número de casos por 100.000 habitantes.

A pesar de lo expuesto, también hay que reseñar como la infección tuberculosa refleja el pasado y el presente de la endemia tuberculosa en una zona y permite pronosticar el futuro al detectar a los infectados (reservorio endógeno de la enfermedad). Los parámetros de la infección más interesantes de conocer son la incidencia o tasa anual de infección y la prevalencia de infectados. El primero de ellos se ha calculado a través del denominado riesgo anual de infección (RAI), que expresa el porcentaje de la población que será infectada o reinfectada en el transcurso de un año. Esto se calcula mediante una compleja fórmula matemática en la que se debe conocer la prevalencia de la infección tuberculosa en la comunidad a una determinada edad. Depende, por lo tanto, de los resultados de una encuesta tuberculínica en la comunidad, con la dificultad que encarna su realización y, sobre todo, su interpretación. A pesar de todo lo que se ha escrito sobre el RAI, son muchos los condicionantes que influyen en su realización y resultados. Por ello, los datos obtenidos de este parámetro deben ser evaluados con mucha cautela, y es mucho más válido observar la tendencia del mismo en diferentes periodos. No debe recomendarse realizarlo hasta que un PNT no está funcionando adecuadamente y se lleven ya varios años con datos fidedignos sobre la incidencia de enfermos, la tasa de curación y abandono de casos, y sobre determinados parámetros básicos de la detección de casos (ver Capítulo 12). Es obvio, por lo tanto, que hacer estimaciones sobre incidencia de enfermedad y otros parámetros de la TB, a través de los datos del RAI, puede conllevar un importante grado de error y dispersión y, por ello, se debe evitar.

Bibliografía recomendada

1. Arnadottir Th, Rieder H L, Trébuq A, Waaler H Th. Directivas para realizar encuestas tuberculínicas en países de alta prevalencia. París: Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), 1996.
2. Caminero J A, Medina M V, Rodríguez de Castro F, Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero J A, Fernández Fau L, eds. Manual de neumología y cirugía torácica. Madrid: EDIMPSA, 1998.
3. Rieder H L. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.
4. Styblo K. Relación entre el riesgo de infección tuberculosa y riesgo de desarrollar una tuberculosis contagiosa. Bol Unión Int Tuberc Enf Respir 1985; 60: 117-119.

Estado actual de la tuberculosis en el mundo

Resumen del apartado

La TB sigue siendo la enfermedad infecciosa humana más importante que existe en el mundo. Sin embargo, la situación actual de la TB en el mundo es un fiel reflejo de las enormes diferencias económicas y sociales que existen entre los distintos países, pudiendo evidenciarse como el 95% de los casos de enfermedad y el 98% de las muertes se dan en los países con menos recursos económicos. En 1999 fueron declarados a la OMS 3.689.822 nuevos casos de enfermedad, aunque este organismo estimó que la cifra se situó alrededor de los 8.417.000 casos (tasa global de 141/100.000), de los que 3.724.000 eran portadores de baciloscopia positiva (tasa de 62/100.000). Igualmente, ese año se estimó que el 80% de la carga de TB en el mundo se estaba produciendo en 23 países concretos, que son los priorizados por la OMS.

Tal como se ha expuesto, la TB sigue siendo, al inicio de este nuevo milenio, la enfermedad infecciosa humana más importante que existe en el mundo. Esta vieja endemia, que acompaña a la especie humana desde hace milenios, no sólo puede ser considerada como la más terrible plaga que ha padecido la humanidad, sino que aun hoy se encuentra en el más absoluto descontrol epidemiológico, pudiendo observarse que las cifras de enfermos y muertos por esta causa siguen aumentando año a año en el mundo. Sin embargo, frente a esta pésima situación global, la gran mayoría de los países desarrollados consideran esta enfermedad como superada y han relajado su lucha contra ella. En realidad, la situación actual de la TB en el mundo es un fiel reflejo de las enormes diferencias económicas y sociales que existen entre los distintos países. Sin embargo, la TB es un problema global del mundo y

no podrá pensarse en su erradicación hasta que no desaparezca de la totalidad de la tierra.

En 1999 fueron declarados a la OMS 3.689.822 nuevos casos de enfermedad, que según cálculos de este organismo no suponían ni la mitad de los que realmente estaban ocurriendo en el mundo. Es conocido que en la gran mayoría de los países, sobre todo en los de medios o escasos recursos económicos, la infradetección y/o infradeclaración de casos es superior al 50%, hecho que ha llevado a la OMS a estimar que en este 1999 se produjeron 8.417.000 nuevos casos de enfermedad (tasa global de 141/100.000), de los que 3.724.000 eran portadores de baciloscopia positiva (tasa de 62/100.000). Tal como se ha expuesto, la distribución de estos casos de TB varía notablemente de unas zonas a otras (Figura 1). Así, en el continente asiático se produjeron el 63% del total de casos notificados en 1999 (41% en la región del Sudeste Asiático y 22% en la del Pacífico Occidental), seguido por Africa Sub-sahariana, que reportó el 17% de los casos, a pesar de que en tasas específicas esta fue la región con mayor incidencia. La región de las Américas declaró el 6% de los casos, Europa el 10% y la del Mediterráneo Oriental el 4%.

La distribución de casos de TB por países también difiere dentro de una misma región. De esta forma, desde hace ya varios años se ha estimado que el 80% de la carga de TB en el mundo se está produciendo en 23 países concretos (Tabla 3), que han sido declarados prioritarios por la OMS. Estos son los 23 países que tienen más TB en números absolutos (no en tasas por 100.000), por lo que también influye el hecho que suelen ser países muy poblados. A la cabeza de todos ellos se encuentra la India con 1.847.000 nuevos casos estimados en 1999, quizás el país que más ha enseñado sobre TB y en uno de los que, históricamente, se ha realizado de la peor forma la lucha antituberculosa (importante influencia de la medicina privada).

Es preocupante analizar las razones que han llevado a la pésima situación actual, a pesar de que, como ya se ha expuesto, la TB es una enfermedad curable desde hace más de 40 años y de la que se conocen los razonamientos científicos para su control en la comunidad desde hace 30 años. Aún es más triste observar las tremendas diferencias que existen entre las distintas zonas del mundo y así, mientras la enfermedad continúa en la actualidad completamente descontrolada en la gran mayoría de los países pobres, en las naciones desarrolladas la TB declina desde hace más de un siglo. Esta situación tan dispar evidencia que existe una serie de condicionantes que pueden influir de manera decisiva sobre la evolución de la endemia, o bien para aumentarla progresivamente, o bien para conseguir descensos mantenidos año a año.

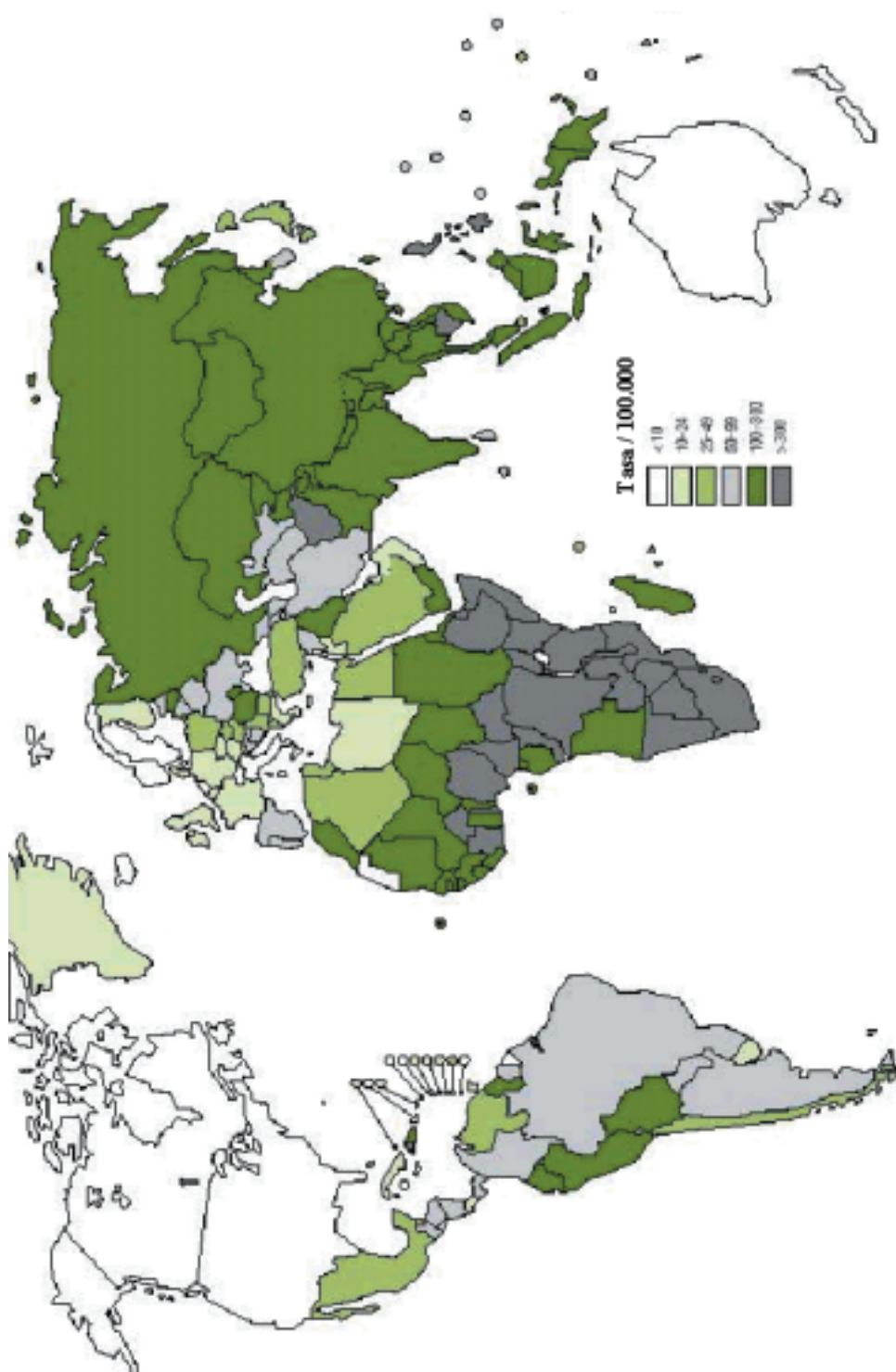


Figura 1. Mapa mundial de la distribución estimada de los casos de tuberculosis. Datos OMS 1999.

Tabla 3. Estado actual de la tuberculosis en el mundo, año 1999. Relación de los 23 países con mayor carga de enfermedad (adaptado de la referencia 6)

País	Población*	Nº de casos	Tasa/100.000
1. India	998	1.847.000	185
2. China	1266,8	1.300.000	103
3. Indonesia	209,2	590.000	282
4. Nigeria	108,9	327.000	301
5. Bangladesh	126,9	306.000	241
6. Pakistán	152,3	269.000	177
7. Filipinas	74,4	234.000	314
8. Etiopía	61	228.000	373
9. Sudáfrica	39,9	197.000	495
10. Rusia	147,1	181.000	123
11. RD Congo	50,3	151.000	401
12. Vietnam	78,7	149.000	189
13. Kenia	29,5	123.000	417
14. Brasil	167,9	118.000	70
15. Tanzania	32,7	112.000	340
16. Tailandia	60,8	86.000	141
17. Mozambique	19,2	79.000	407
18. Birmania	45	76.000	169
19. Uganda	21,1	72.000	343
20. Afganistán	21,9	71.000	425
21. Zimbabwe	11,5	65.000	562
22. Camboya	10,9	61.000	560
23. Perú	25,2	58.000	228
Total 23 países	3.760	6.700.000	178
Total mundial	5.975	8.417.000	141

* Población expresada en millones de habitantes

Bibliografía recomendada

1. Cantwell M F, Snider D E Jr, Cauthen G M, Onorato I M. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. JAMA 1994; 272: 535-539.
2. Clancy L, Rieder H L, Enarson D A, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. Eur Respir J 1991; 4: 1288-1295.
3. Raviglione M, Snider D, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 1995; 273: 220-226.
4. Raviglione M C, Rieder H L, Styblo K, Khomenko A G, Esteves K, Kochi A. Tuberculosis trends in Eastern Europe and former USSR. Tubercle Lung Dis 1994; 75: 400-416.
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 1999. Geneva: WHO, 1999.
6. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001. Geneva: WHO, 2001.

Causas del aumento de la tuberculosis en el mundo

Resumen del apartado

La pobreza y la creciente desigualdad en el reparto de la riqueza ha sido siempre el aliado histórico de la TB, y sigue siendo en la actualidad el principal condicionante de la pésima situación que existe a nivel mundial. Además, en los últimos 20 años el azote de la gran pandemia del SIDA está afectando de tal forma a la situación de la TB, sobre todo a los países más pobres, que está haciendo fracasar los ya deficitarios servicios de salud, con la certidumbre de que esta situación va a continuar empeorando en las próximas décadas. Por lo tanto, estos tres grandes aliados, pobreza, VIH y *M. tuberculosis*, unidos al crecimiento descontrolado de la población en estas zonas más pobres, caminan juntos y seguros por las partes más vulnerables del planeta, lo que asegura sus nefastas consecuencias en el futuro. Por su parte, la inmigración, aunque está siendo un problema para los países más ricos, probablemente está afectando poco a las cifras globales a nivel mundial, aunque el fenómeno de los movimientos migratorios internos masivos sí que está dificultando el control de esta enfermedad.

La lucha contra la pobreza es tremendamente compleja (depende de estrategias de globalización), y la lucha contra el VIH es, desafortunadamente, una batalla perdida en la actualidad en las zonas más pobres del planeta. Es por ello que sólo queda la posibilidad de aplicar adecuadas estrategias de control de la TB como única batalla frente a esta endemia.

Mala o nula aplicación de programas de control de la tuberculosis

La curación de casos constituye, junto con la detección precoz de los enfermos, las bases fundamentales para el control de la TB en la comunidad, medidas que han sido desigualmente aplicadas en las distintas zonas del mundo. Así, mientras en los últimos 40 años los países desarrollados han seguido acertados programas de control de la TB que se han encargado de detectar precozmente y de curar a la mayoría de los enfermos, las naciones en vías de desarrollo escasamente han luchado contra esta enfermedad y han mantenido un elevado número de casos infectantes en la comunidad al no conseguir detectarlos o curarlos. Por ello, las cohortes de personas que han nacido en los últimos 40 años han tenido que soportar muy diferentes riesgos de infección en las distintas áreas del mundo, lo que ha condicionado lo ya expuesto de que, mientras el 80% de los infectados en los países desarrollados tiene más de 50 años, en las naciones en vías de desarrollo el 75% tiene menos de esta edad. Esta diferente distribución de los infectados está

influyendo, tal como se ha razonado, en el problema añadido que está ocasionando la infección por el VIH. Se puede apreciar, por lo tanto, que a la TB se le ha dado una ventaja de varias décadas en las que se podía haber realizado un buen control a nivel mundial y no se ha llevado a cabo. Es por ello que ahora los errores cometidos en el pasado en esta lucha antituberculosa están siendo pagados muy caros en la gran mayoría de los países, sobre todo con el advenimiento de la citada epidemia del VIH.

La pésima situación de la TB a nivel mundial llevó a la OMS a declarar, en Abril de 1993, a la TB como una emergencia de salud a nivel mundial, recomendando que se intensificaran los esfuerzos para tratar de implantar una estrategia de lucha antituberculosa común, la denominada “estrategia DOTS”, que está compuesta por cinco componentes: 1) voluntad política de los gobiernos para resolver el problema de la TB, 2) diagnóstico por baciloscopia accesible a toda la población, 3) tratamiento directamente supervisado (al menos en la primera fase), 4) abastecimiento seguro y regular de fármacos y 5) disposición de un adecuado sistema de registro e información. Esta estrategia es relativamente sencilla de aplicar siempre que exista una voluntad política por aplicarla, que es el componente fundamental de la misma y, además, es lo único que se puede hacer en la actualidad para luchar contra los condicionantes que están ocasionando el incremento de la endemia. La lucha contra la pobreza es tremendamente compleja y depende de estrategias de globalización, y la lucha contra el VIH es, desafortunadamente, una batalla perdida en la actualidad en las zonas más pobres del planeta. Es por ello que sólo queda la posibilidad de aplicar adecuadas estrategias de control de la TB. Aunque la extensión de la aplicación de estas medidas de actuación ha sido constante, a finales de 1999 se reconocía que sólo el 23% de todos los casos notificados con baciloscopia positiva habían sido estudiados y tratados bajo estas directrices, aunque ya se había comenzado a implantar esta estrategia DOTS, en mayor o menor medida, en 127 países (60%). El mapa mundial de la aplicación de la estrategia DOTS en el mundo (Figura 2) evidencia cómo aún en extensas zonas del planeta no se está aplicando esta estrategia, o se está aplicando a un porcentaje muy escaso de la población.

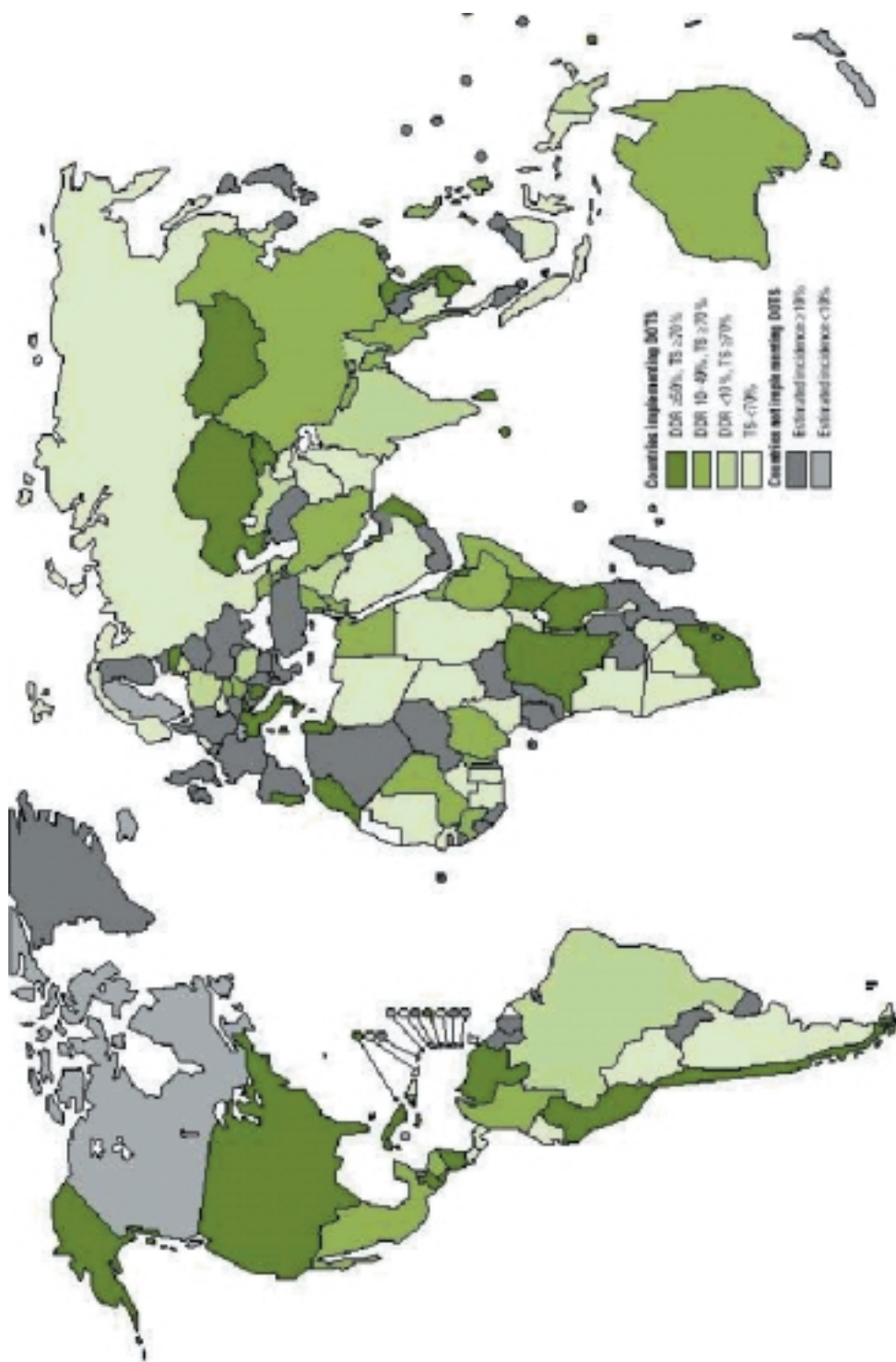


Figura 2. Mapa mundial de la aplicación de la estrategia DOTS. Datos OMS 1999. DDR = Porcentaje de los enfermos con TB a los que se aplica DOTS; TS = Porcentaje de éxito en el tratamiento.

Pobreza y aumento de la franja económica entre los más ricos y los más pobres

La mejora de las condiciones de vida que hace ya más de 150 años comenzaron a experimentar los países desarrollados, aún no se ha conseguido en la gran mayoría de las naciones más pobres. En estos casos, no sólo no se está produciendo la autoeliminación espontánea esperada, sino que la situación de extrema pobreza sigue siendo el principal aliado que sigue teniendo la TB en extensas zonas del mundo. Si se observa el mapa de la distribución de la riqueza en el mundo (Figura 3), en base a la renta per cápita media aportada por el Banco Mundial en 1998, y este se divide en tres grandes franjas, países ricos, con recursos medios y pobres, se puede apreciar cómo este mapa coincide, casi por completo, con el mapa de la TB. Además, las pequeñas variaciones que se pueden observar entre uno y otro mapa (el de la distribución de la riqueza y el de la TB) es porque la franja definida como de recursos económicos medios es muy amplia (786-9655 US\$). Sin embargo, si este segmento de países con recursos económicos medios se divide en dos grupos (Figura 4), los más pobres (786-3125 US\$) y los más ricos (3125-9655 US\$), se puede observar como la coincidencia entre el mapa de la distribución de casos de TB y el del reparto de la riqueza es, prácticamente, absoluta. Es una clara evidencia de que este aliado histórico de la TB, la pobreza, sigue siendo aún en la actualidad el principal condicionante de la pésima situación que existe a nivel mundial.

Sin embargo, este condicionante económico no sólo afecta a las naciones más pobres, sino también a los segmentos menos favorecidos de los países más ricos. Estudios llevados a cabo en Estados Unidos, Canadá y Europa Occidental han demostrado claramente que las tasas de TB se incrementan claramente en las familias donde la renta per capita es más baja, multiplicándose notablemente en el segmento de la población que se sitúa por debajo del dintel de pobreza para ese país. Estos trabajos también demostraron que existe un nivel de recursos económicos por encima del cual ya no se observa una disminución en las tasas de TB, correspondiendo a ese nivel en el que cada familia tiene acceso a alimentación segura y a un hogar propio, y en el que el nacimiento de niños por domicilio disminuye notablemente. Esta relación entre nivel socio-económico en los países ricos y TB da muestras de la extrema sensibilidad que tiene la TB como parámetro de desarrollo y situación de desigualdad y pobreza.

Analizado detenidamente este punto, es fácil poder elaborar predicciones del futuro de la TB en el mundo en las próximas décadas. Tan sólo



Figura 3. Distribución de la “renta per cápita” en los países del mundo considerados de recursos económicos medios. Datos del Banco Mundial, año 1998. Amarillo: Países más pobres entre los de recursos económicos medios. Renta per cápita: 785-3125 US\$. Verde: Países más ricos entre los de recursos económicos medios. Renta per cápita: 3125-9655 US\$.

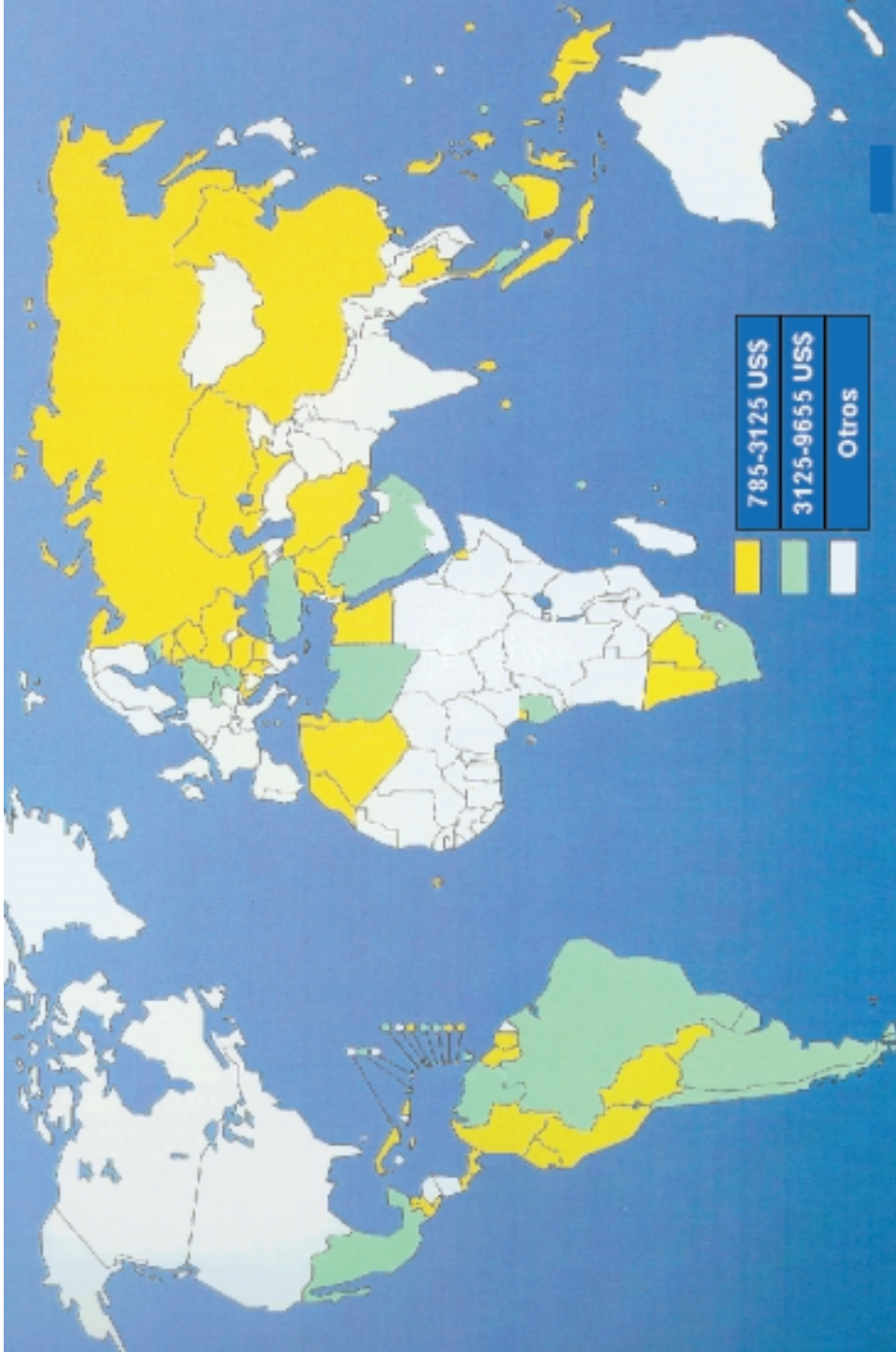


Figura 4. Distribución de la “renta per cápita” en el mundo. Datos del Banco Mundial, año 1998. Rojo: Países con escasos recursos económicos. Renta per cápita: < 785 US\$. Amarillo: países con recursos económicos medios. Renta per cápita: 785-9655 US\$. Verde: Países con recursos económicos altos. Renta per cápita: > 9655 US\$.

escuchando el informe anual de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) sobre la situación de la distribución de la riqueza en el mundo, que cada año resalta que la franja económica entre los más ricos y los más pobres sigue incrementándose, es suficiente para asegurar el caminar de la endemia en el futuro.

Impacto de la infección por el VIH

Actualmente, no existe ninguna duda de que la súbita presencia de la infección por el VIH ha complicado de forma importante el problema mundial del control de la TB, y de nuevo la situación vuelve a ser completamente diferente entre el grupo de países ricos y pobres del planeta. En realidad, si se hubiese diseñado un microorganismo que fuese capaz de comportarse como un auténtico amigo de *M. tuberculosis*, no hubiese salido tan perfecto como el VIH, capaz de atacar selectivamente, bien matándolas o alterándolas en su función, a aquellas células de nuestro sistema inmune que nos defienden de la agresión del bacilo de Koch. En la actualidad es ya bien aceptado que la más vieja endemia que afecta a la humanidad, la producida por la TB, y la más reciente pandemia instaurada en la especie humana, la producida por el VIH, están uniendo de tal forma sus efectos patógenos que ya son la primera causa de muerte en extensas zonas del mundo, estimándose que importantes regiones de los países más pobres del planeta van a quedar literalmente desiertas de población joven en las próximas décadas por la asociación mortal de estos dos patógenos.

A finales de 1999, la OMS estimaba que existían en el mundo 33,6 millones de personas que vivían con VIH/SIDA en el mundo, habiendo fallecido ya por esta causa 16,3 millones. Pero de todos es conocido que a nivel mundial esta pandemia sigue aumentando año a año, y así, en 1999 se estimó que se produjeron 5,6 millones de nuevas infecciones por VIH. Quizás el mejor reflejo de la devastadora extensión de este patógeno es apreciar que en 1999 se calculó que por esta enfermedad murieron 2,6 millones de personas, convirtiéndose de esta forma en el patógeno infeccioso que mayor número de muertes causó en el mundo, superando ya en esta fatídica clasificación a *M. tuberculosis*. Sin embargo, al igual que ocurre con la TB, la afección de las distintas zonas del mundo por el VIH es tremendamente desigual y ya el 95% de los casos se localizan en los países más pobres, algo similar a lo observado con la TB. Son, por lo tanto, dos patógenos que, paulatinamente, han ido desplazándose hacia las poblaciones más vulnerables del planeta. Así, a finales de 1999, ya se calculaba que el 70% de los casos VIH/SIDA

(23,3 millones) estaba localizado en el Africa sub-Sahariana, el 20% en el Sudeste Asiático y en el Pacífico Occidental (6,6 millones) y un 5% en América Latina y el Caribe (1,6 millones). El número de nuevas infecciones y muertes seguía una distribución similar, así como la localización de los doblemente infectados por *M. tuberculosis* y VIH. Al final, el mapa de los infectados por VIH, el más reciente aliado de la TB, es completamente superponible al mapa de los infectados y enfermos por TB, y al mapa del más viejo aliado que siempre ha tenido la TB, la situación de extrema pobreza en el mundo. Por lo tanto, estos tres grandes aliados, pobreza, VIH y *M. tuberculosis*, caminan juntos y seguros por las partes más vulnerables del planeta, lo que asegura sus nefastas consecuencias en el futuro. Así, de acuerdo a las predicciones de la División de Población de la ONU, entre los años 2010 y 2015 la expectativa de vida en los nueve países de Africa con la más alta prevalencia de infección por VIH se verá reducida en una media de 16 años. Esto añade un obstáculo más al desarrollo de estos países, donde incrementará la pobreza, ya que está afectando a la población económicamente activa.

La situación es completamente diferente en los países industrializados, donde sólo se localiza el 5% de los afectados por el VIH/SIDA y el 5% de los doblemente infectados por *M. tuberculosis* y VIH. A esto hay que sumar que estos países, al haber realizado una lucha antituberculosa correcta en las últimas décadas, el 80% de los infectados por *M. tuberculosis* son mayores de 50 años, mientras que el 85-90% de los infectados por el VIH se encuentran por debajo de esa edad. Por ello, los dos grupos poblacionales de infectados por *M. tuberculosis* y por VIH no van a coincidir, por lo que el impacto que el VIH ha tenido y va a tener sobre el problema de la TB ha sido y será limitado. Sin embargo, en las naciones en vías de desarrollo, además de que tienen un gran número de infectados por ambos patógenos, tanto los infectados por *M. tuberculosis* como por VIH están coincidiendo en los mismos grupos de edad (población de 20-49 años), lo que motiva que el impacto que el VIH está teniendo sobre el problema de la TB sea terrible. No hay duda de que esta situación va a continuar empeorando en las próximas décadas.

Además, desde el año 1996 existen tratamientos anti-VIH (antirretrovirales) de alta eficacia, combinando al menos tres fármacos entre los que se debe incluir un inhibidor de las proteasas, pero tremendamente caros, lo que limita su posible uso sólo a los países industrializados. De nuevo las zonas del planeta más afectadas por el problema no se podrán beneficiar de estos tratamientos. Son los denominados HAART (highly active antiretroviral therapy), que en español se deberían denominar TARGA (tratamiento antirretro-

viral de gran actividad), y que son capaces de producir incrementos notables y mantenidos de los linfocitos CD4+ de sangre periférica, así como de disminuir la carga viral plasmática de VIH a valores indetectables.

Inmigración masiva de países con alta endemia de tuberculosis

Los países industrializados, que han luchado bien contra la TB en las últimas 4-5 décadas, inicialmente cometieron el error de creer que la lucha contra esta enfermedad se acababa en los límites de sus fronteras y no ayudaron, en la medida que debían, a los países pobres a superar esta enfermedad. En la actualidad, con las migraciones masivas motivadas por la situación de extrema pobreza que padece una gran mayoría del planeta, y con la facilidad que existe para realizar viajes, los países industrializados están pagando el duro crédito de asistir a un incremento de sus tasas de TB, debido a la enfermedad que le están trayendo los inmigrantes de zonas donde la TB todavía es endémica. Los inmigrantes reproducen en el país de destino la misma situación endémica que tienen en sus países de origen y esta situación la mantienen aun dos y tres generaciones después de haberse establecido en el nuevo país, ya que aquí tienden a vivir en comunidades relativamente cerradas, con su misma gente, sus mismos valores culturales y muy parecidas condiciones de vida. Además, la gran mayoría de ellos viven en una situación de mayor o menor marginalidad, con lo que ello conlleva de dificultad en el acceso al sistema sanitario y a la posible detección y tratamiento de casos.

La influencia de la inmigración ha sido uno de los condicionantes fundamentales que ha hecho que las tasas de TB no disminuyan, o incluso aumenten, en la última década en la gran mayoría de los países desarrollados. En muchos de ellos, el número de casos de TB detectados en los nacidos en el país ha sido inferior a los casos de enfermedad encontrados en los que habían nacido fuera, por lo que se ha acabado convirtiendo en el principal problema que este grupo de naciones tienen para controlar sus bajas tasas de TB. Ello ha hecho que muchos de ellos hayan implantado estrategias específicas, como el examen sistemático de todos los inmigrantes a la entrada al país, para intentar superar este problema y que, sobre todo, en los últimos 5-10 años hayan multiplicado el dinero que han donado a los países más pobres para intentar solucionar el problema en su origen.

Otro fenómeno que es necesario tener en cuenta en este apartado es el de las migraciones masivas que se dan, internamente, dentro de los países pobres o con recursos medios. Estas migraciones internas se han incremen-

tado notablemente en las últimas dos décadas, motivados por causas como sequías, hambrunas, inseguridad, guerrillas, terrorismo, etc. Esto ha condicionado que la gran mayoría de estos países con recursos limitados estén cambiando, de forma demasiado rápida, las características de su población, pasando de ser eminentemente rural a predominantemente urbana. Cuando estas migraciones internas masivas se producen, llegan a la gran urbe para formar asentamientos, sin las mínimas condiciones de salubridad y con un grado de hacinamiento y pobreza que vuelve a beneficiar la transmisión de *M. tuberculosis*. Además, en estas bolsas de pobreza es muy difícil luchar contra la TB, ya que se demoran varios años en que se puedan llevar los servicios de salud.

Crecimiento demográfico de la población

Este es un factor que está condicionando un incremento del número absoluto de casos en las zonas más pobres del planeta. El mayor crecimiento demográfico en los países más pobres condiciona, de nuevo, mayores situaciones de hacinamiento y pobreza, lo que facilita la transmisión y el aumento de casos. Se estima que la población mundial se duplicará en los próximos 30 años, siempre a expensas, fundamentalmente, de los países más pobres. Si se analizan las predicciones de la OMS para África a lo largo de la década de 1990 al 2000, una parte de los nuevos casos de TB estimados son imputables a este crecimiento demográfico. Además, este factor adquiere aun más importancia si se observa como una de las características que tienen en común los 23 países que soportan el 80% de la carga de casos en TB a nivel mundial es la de ser países muy poblados y la gran mayoría de ellos con escasos recursos económicos.

Bibliografía recomendada

1. Cantwell M F, Snider D E Jr, Cauthen G M, Onorato I M. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 1994; 272: 535-539.
2. Clancy L, Rieder H L, Enarson D A, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J* 1991; 4: 1288-1295.
3. Davies R P O, Tocque K, Bellis M A, Rimmington T, Davies P D O. Historical declines in tuberculosis in England and Wales: improving social conditions or natural selection?. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 1051-1054.
4. De Cock K M, Soro B, Coulibaly M I, Lucas S B. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA* 1992; 268: 1581-1587.
5. Fauci A S. The AIDS epidemic. Considerations for the 21st Century. *N Engl J Med* 1999; 341: 1046-1050.

6. McKenna M T, McCray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. *N Engl J Med* 1995; 332: 1071-1076.
7. Murray J F. Un programa mundial contra la tuberculosis emerge: agenda de investigaciones, incluyendo el impacto de la infección VIH. *Bol Union Int Tuberc Enf Resp* 1991; 66: 229-231.
8. Narain J P, Raviglione M C, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in the developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle Lung Dis* 1992; 73: 311-321.
9. Raviglione M C, Rieder H L, Styblo K, Khomenko A G, Esteves K, Kochi A. Tuberculosis trends in Eastern Europe and former USSR. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75: 400-416.
10. Raviglione M C, Sudre P, Rieder H L, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull World Health Organ* 1993; 71: 297-306.
11. Rieder H L. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.
12. Stephenson J. HIV's origins traced to 1930s. *JAMA* 2000; 283: 1279.
13. Styblo K. Impacto de la infección VIH en la epidemiología mundial de la tuberculosis. *Bol Union Int Tuberc Enf Resp* 1991; 66: 27-33.
14. Yanai H, Uthairavit W, Pnich V, Sawanpanyalert P, Chaimanee B, Akarasevi P, et al. Rapid increase in HIV-related tuberculosis, Chiang Rai, Thailand, 1990-1994. *AIDS* 1996; 10: 527-531.

Medidas que consiguen disminuir la endemia tuberculosa en la comunidad

Resumen del apartado

De todas las medidas conocidas para el control de la endemia tuberculosa, tan sólo la mejora de las condiciones socio-económicas (disminución del 4-6% del riesgo de infección) y la quimioterapia aplicada adecuadamente (descenso adicional del 7-9% anual) han conseguido invertir su evolución. El resto de las medidas escasamente han tenido impacto sobre el control de la TB en la comunidad, incluidas la quimioprofilaxis o la vacunación BCG.

Mejora de las condiciones socio-económicas de la comunidad

La mortalidad por TB desciende en los países desarrollados, de una forma constante, desde finales del siglo XVIII, casi un siglo antes de que se reconociera que la TB era una enfermedad infecto-contagiosa y de que se descubriera *M. tuberculosis*. Por lo tanto, esta enfermedad había comenzado a controlarse en los países más ricos sin que se ejecutara ninguna medida específica de control. La mejora en las condiciones socio-económicas que estaban experimentando los países desarrollados desde mediados del siglo XVIII

ya había comenzado a efectuar un ligero control de la enfermedad, con un decrecer mantenido en las tasas de mortalidad y enfermedad. Ahora es aceptado que una vez alcanzado un nivel de desarrollo óptimo en un país, la consiguiente disminución del hacinamiento y las condiciones de pobreza tienen un impacto importante sobre la endemia de la TB. Al disminuir el hacinamiento, cada fuente transmisora no consigue provocar el número suficiente de infectados para asegurar un nuevo enfermo bacilífero. Para ello, cada caso de TB necesitaría infectar a 20 personas, de las que el 10% (dos enfermos) acabarían enfermando, la mitad de ellos con baciloscopia positiva y la otra mitad con baciloscopia negativa. Es por ello que el simple hecho de que, con el progreso, disminuya el número de personas que viven en una casa es un condicionante muy importante de la endemia. Además, la pobreza extrema condiciona desnutrición, que siempre ha sido aceptada como un factor de riesgo individual de padecer TB. Por ello, se ha calculado que la mejora de las condiciones socio-económicas acaba produciendo un declive mantenido del riesgo de infección de un 4-6% anual. De esta forma, se ha admitido que la TB podría tender a desaparecer aun sin ninguna actuación médica (autoeliminación espontánea), tan sólo con conseguir un adecuado nivel de vida global.

Quimioterapia adecuada con elevadas tasas de curación

Tras el descubrimiento de la estreptomina en 1943, le siguieron otros fármacos como ácido para-amino salicílico (PAS) e isoniacida (H), así como el razonamiento científico que permitió alcanzar una pauta terapéutica que, por primera vez a lo largo de toda la historia, podía curar la TB y hacía pensar en que ayudaría decisivamente a controlarla en la comunidad. Si se observa la evolución de la mortalidad por TB en los países desarrollados, se puede apreciar que la tendencia decreciente constante que habían adquirido desde finales del siglo XVIII se acelera notablemente a partir de la década de los 50 del siglo XX, coincidiendo con la aplicación de buenos esquemas de tratamiento. En este sentido, es necesario destacar que ninguna de las medidas de control ha conseguido modificar tanto el declive natural de la TB como la moderna quimioterapia que, aplicada adecuadamente (supone asegurar el cumplimiento de los largos tratamientos), consigue acelerar este ritmo de descenso en un 7-9%. Es, definitivamente, la única medida que de seguro va a cortar la cadena de transmisión, al conseguir que el caso contagioso se cure y deje de transmitir. Sin embargo, como ya se ha expuesto, un

buen tratamiento puede conseguir poco si no se asegura que se tome al completo y se garantice la curación. Los largos tratamientos para conseguir curar la TB hacen de este seguimiento la gran batalla a ganar si se desea obtener este impacto sobre la endemia.

Quimioprofilaxis de infectados con elevado riesgo de padecer TB

Esta medida, a pesar de que ha sido considerada como fundamental para intentar eliminar la TB en Estados Unidos, ha tenido un impacto muy limitado en los países que la han aplicado masivamente. Como se analiza detenidamente en el capítulo correspondiente, la efectividad operacional de esta medida depende de tres importantes factores: el grupo de riesgo seleccionado para administrar este tratamiento preventivo, la eficacia de la pauta empleada y la adherencia a la terapéutica. El primero y, sobre todo, este último aspecto de la adherencia (largos tratamientos en personas sanas) condicionan enormemente los resultados de esta medida. Es por ello que previo a decidirse a aplicar esta medida en la comunidad, se deberían arbitrar los mecanismos para asegurar su cumplimiento. Además, sus efectos nunca pueden equipararse a los de la quimioterapia, ya que mientras ésta ataca directamente a las fuentes de infección, la quimioprofilaxis sólo actúa sobre el reservorio (muchos de ellos, por evolución natural, no van a padecer la enfermedad). Por todo lo expuesto, a esta medida sólo se le han atribuido descensos posibles de la endemia (sólo si se aplica adecuadamente) muy limitados, probablemente inferiores al 1% anual.

Vacunación BCG

A pesar de que la medida ideal para conseguir la erradicación de una enfermedad infecciosa es la aplicación masiva de una vacuna, la escasa eficacia y efectividad evidenciada por la vacuna BCG en extensas zonas del mundo han hecho que su impacto sobre la epidemiología de la TB haya sido prácticamente nulo. Además, es necesario tener en cuenta que, en el caso de que protegiera en casos concretos de padecer TB, lo estaría haciendo, fundamentalmente, sobre población menor de 5 años, que prácticamente no contagia la enfermedad (el 95% son baciloscopia negativa).

Bibliografía recomendada

1. Báguena M J. La tuberculosis y su historia. Barcelona: Fundación Uriach 1838, 1992.
2. Bates J H, Stead W W. The history of tuberculosis as a global epidemic. *Med Clin N Am* 1993; 77: 1205-1217.
3. Haas F, Haas S S. The origins of *Mycobacterium tuberculosis* and the notion of its contagiousness. In: Rom W N, Garay S M, eds. Tuberculosis. Boston, MA: Little, Brown and Co, 1996: 3-19.
4. Rieder H L. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.
5. Sauret J. La tuberculosis a través de la historia. Madrid: RAYMA Servicio Editorial SL, 1990.
6. Young D B. Blueprint for the white plague. *Nature* 1998; 393: 515-516.

Capítulo 5 - Patogenia de la tuberculosis. Infección y enfermedad

Resumen del capítulo

El macrófago alveolar (MA) es la célula clave en la respuesta inmunológica a la TB. Este MA, habiendo ingerido el bacilo exitosamente, procesa antígenos bacterianos y los presenta a los linfocitos T específicos. Antes de que se desarrolle la acción celular inmune (4-8 semanas), los bacilos tuberculosos crecen sin ningún impedimento, lo que les permite pasar a la corriente sanguínea y diseminarse a otros lugares, fundamentalmente a la región apical de los pulmones, pero también a cualquier otro órgano, produciendo una siembra hematogena precoz.

El 90% de las personas tendrán controlados los bacilos en estado latente para toda la vida, por medio de sus defensas inmunes. Un 5% presentará TB primaria progresiva y el otro 5% presentará la enfermedad en estados tardíos de la vida, en lo que se denomina TB de reactivación. Esta situación cambia radicalmente en el SIDA, donde se estima que el 50-60% de los infectados por *M. tuberculosis* acabarán padeciendo TB activa a lo largo de su vida. A las personas portadoras de alguna situación que incremente la probabilidad de padecer TB se les considera pertenecientes a grupos de riesgo.

Por todo lo expuesto, es necesario tener en cuenta que todo infectado es un enfermo en potencia y hace que el estado de mayor protección frente a *M. tuberculosis* es el de la persona que nunca se ha infectado.

La TB es el paradigma de la interacción entre un agente exógeno y la respuesta inmunitaria del huésped. De una forma grosera se podría decir que si existen en el mundo alrededor de 1.900 millones de personas infectadas por *M. tuberculosis* (enorme reservorio que perpetúa la endemia) y sólo padecen la enfermedad 8 millones cada año, es porque los mecanismos defensivos del cuerpo humano son altamente eficaces, ya que vencen la batalla en la gran mayoría de las ocasiones.

La caracterización química de los componentes estructurales de *M. tuberculosis* ha permitido el estudio de las propiedades biológicas del mismo. Así, los componentes proteicos y peptídicos son responsables del estímulo de la respuesta inmune celular y de las reacciones de hipersensibilidad retardada. Algunos componentes polisacáridos, como arabinomananos, aunque son capaces de inducir una respuesta humoral, poseen propiedades inmunosupresoras. Por su parte, algunos glicolípidos ("cord factor" o sulfolípidos, por ejemplo) modifican las funciones macrofágicas (cord factor es un

potente quimioattractante e induce la formación de granulomas, mientras los sulfolípidos inhiben la fusión fagosoma-lisosoma).

El conocimiento de la patogenia de la TB se debe en su mayoría a la investigación llevada a cabo en modelos experimentales animales. Aunque existen múltiples modelos experimentales que ilustran diferentes aspectos de esta entidad, por su importancia es necesario destacar los de Lurie, secundados por Dannenberg, y Lefford. El primero de ellos empleó conejos singénicos sensibles y resistentes a la infección tuberculosa. En este modelo, y mediante el recuento del número de bacilos en el pulmón, se describieron tres fases de la infección tuberculosa: la que correspondía a la destrucción bacteriana (3-7 días) seguida de una fase de “simbiosis” (se producía un crecimiento exponencial de los bacilos) para terminar con un control inmunitario de la infección. Las cepas resistentes y sensibles de conejos diferían exclusivamente en la primera fase, de tal forma que los conejos resistentes destruían más rápida y efectivamente los bacilos que los sensibles. Las experiencias de Lurie y Dannenberg señalaban la importancia de la defensa natural frente al bacilo tuberculoso y el papel añadido de la respuesta inmune. Por su parte, los experimentos de Lefford, realizados en ratas, resaltaban sin embargo el papel de la respuesta inmune adquirida. Estos autores infectaron a ratas con una cepa avirulenta de *M. tuberculosis* y, al cabo de unos días, intentaron infectar a las mismas ratas con una cepa virulenta del mismo germen. Observaron que las ratas habían adquirido resistencia a la infección y que esta resistencia tenía una base celular ya que los linfocitos obtenidos por drenaje linfático protegían a ratas que no habían estado en contacto con la bacteria. Por lo tanto, estos estudios experimentales indicaban de forma clara que en la defensa antituberculosa participaban tanto mecanismos naturales como adquiridos.

Sin embargo, es necesario señalar que los resultados obtenidos en animales de experimentación deben ser interpretados con cautela, ya que las diferentes especies de mamíferos poseen características inmunológicas variables. Un ejemplo son los trabajos de Rook, en los que se observa una respuesta bactericida macrofágica radicalmente distinta en macrófagos de ratón y humanos a la administración de g-interferón y vitamina D10.

Teniendo en cuenta los elementos señalados previamente, el esquema patogénico más aceptado de la infección y enfermedad tuberculosa diferencia claramente los fenómenos de la primoinfección tuberculosa de los fenómenos post-primarios, cada uno de ellos con manifestaciones clínicas propias.

Primoinfección tuberculosa

Se define primoinfección tuberculosa como el conjunto de fenómenos biológicos que tienen lugar cuando un individuo entra en contacto por primera vez con el bacilo tuberculoso. Durante la primoinfección, el 95% de los pacientes permanecen asintomáticos (o con síntomas mínimos que recuerdan un episodio gripal) y solamente un 5% desarrollan enfermedad aparente. Lo normal en estos sujetos es que se produzca una conversión tuberculínica. Habitualmente este proceso se producía en la infancia y por ello en muchos textos se asocian los términos primoinfección y TB infantil. Sin embargo, este proceso puede tener lugar en cualquier momento de la vida y se inicia con la inhalación de partículas cargadas de bacilos por parte de una persona no expuesta previamente. Algunas de estas partículas, debido a su peso, sedimentan y, por lo tanto, no son infecciosas. Otras partículas, las gotas de Pflüger de 5-10 μ , o bien sedimentan, o bien son aclaradas por los mecanismos de defensa de las vías aéreas. Por condensación de las anteriores, al perder parte de su contenido en agua, se forman unas partículas de 1-5 μ , que contienen aproximadamente tres bacilos/partícula, que son las realmente infecciosas. Los mecanismos de defensa de las vías aéreas superiores (tos, sistema mucociliar) evitan la llegada de las partículas superiores a 5 μ m al parénquima pulmonar, de una forma inespecífica. En condiciones infectivas, sin embargo, algunas partículas de 1-5 μ m llegan a la vía aérea distal. Se considera que deben llegar al menos 10-200 para que tenga lugar la infección. La zona de llegada preferente es, lógicamente, la zona mejor ventilada del pulmón y corresponde a la región subpleural del lóbulo inferior.

Los bacilos tuberculosos se encuentran en la región alveolar con tres tipos de células que potencialmente se oponen a la infección: los macrófagos alveolares (MA) en la luz y las células "natural killer" (NK) y los linfocitos T gamma/delta (γ/δ) en el parénquima pulmonar. El papel de las células NK parece ser poco relevante en las fases iniciales de la infección e incluso se ha demostrado que determinados lípidos micobacterianos modulan negativamente la función de esta estirpe celular. Más controvertido es el papel de las células T (γ/δ). En animales experimentales (ratones) se ha observado que la exposición a aerosoles de antígenos micobacterianos o la inmunización con *M. tuberculosis* da lugar a un notable aumento de esta estirpe celular en el pulmón y ganglios regionales. Por otro lado, los linfocitos T (γ/δ) son capaces de reconocer determinados epítomos de *M. tuberculosis*. A pesar de ello, y con algunas excepciones puntuales, los estudios realizados en humanos han sido incapaces de detectar un aumento de esta estirpe celular en sangre o en los granulomas de pacientes tuberculosos. Sin embargo, todos

los estudios se han realizado fuera de la primo-infección y, por lo tanto, es muy difícil extrapolar resultados.

Por ello, en humanos, los MA van a ser las células clave en la interacción inicial con el bacilo tuberculoso, por lo que es necesario resaltar algunas características importantes de los mismos: 1) estos MA tienen su origen en médula ósea y llegan al alvéolo tras contacto con la circulación general, por lo que diversos factores generales y locales pueden influir sobre sus características funcionales, por ejemplo, el VIH es capaz de infectar a estos MA y de esta forma incrementar la sensibilidad a la infección tuberculosa, 2) la capacidad presentadora de antígenos de estos MA es baja en humanos y diferente a la de otras especies animales, 3) los MA son células que viven en un medio rico en oxígeno por lo que, teóricamente, su capacidad de generación de radicales libres de oxígeno es elevada. Sin embargo, y probablemente para evitar la toxicidad por estas sustancias, aunque los MA generan radical superóxido, no poseen mieloperoxidasa, 4) poseen una rica dotación en enzimas lisosomales.

La interacción inicial entre *M. tuberculosis* y los MA se produce por fagocitosis inespecífica de las partículas y su inclusión en la vacuola de fagocitosis. Si se tiene en cuenta que los MA no se encuentran “primados” por citocinas linfocitarias y que varios componentes de las micobacterias inhiben los sistemas bactericidas de estas células, se puede comprender que en esta fase predomine el crecimiento bacteriano. Prácticamente todos los mecanismos bactericidas macrofágicos son anulados por productos derivados de las micobacterias. Así, los glicolípidos inhiben la fusión fagolisosomal, otros componentes peor caracterizados alteran el pH ácido lisosomal dificultando la acción enzimática, la catalasa destruye al peróxido de hidrógeno y diversos componentes micobacterianos inhiben la generación de superóxido. Esta fase termina con la destrucción de los MA y el crecimiento intracelular de los bacilos. La resistencia natural a la infección radica, fundamentalmente, en esta fase.

Los productos bacterianos “cord factor”, etc, y la activación de otros factores quimiotácticos (complemento) poseen una potente acción química atrayente de monocitos sanguíneos, que ingieren los bacilos liberados. En ese momento se establece una relación simbiótica en la que ni los bacilos ni los macrófagos jóvenes se destruyen uno al otro. Los monocitos no han sido activados y los bacilos no son tóxicos, al menos de forma aguda. Se produce un crecimiento exponencial del número de bacilos similar en las razas susceptibles y en las resistentes. En el pulmón tiene lugar una intensa alveolitis a expensas de células jóvenes del sistema mononuclear fagocítico.

El tercer fenómeno esencial de esta fase es el escape de micobacterias, por vía linfática, hacia los ganglios regionales. En esta región tiene lugar la

respuesta inmunológica del organismo a la infección tuberculosa. Probablemente, en algunos casos esta respuesta inmunológica es suficiente para frenar la progresión de la infección, pero en un elevado número de casos los bacilos escapan hasta el conducto linfático y entran en la circulación pulmonar, accediendo al intersticio y, atravesando el filtro pulmonar, pueden llegar a todos los órganos de la economía. Los principales focos metastáticos son los órganos muy irrigados: sistema nervioso central, hueso esponjoso, hígado, riñón y región genital. En cada uno de estos órganos los bacilos son fagocitados por las células locales del sistema mononuclear fagocítico.

En la mayor parte de los casos, en este periodo se produce un control inmunológico de la infección debido a dos mecanismos, la inmunidad mediada por células y la reacción de hipersensibilidad retardada. La consecuencia desde el punto de vista bacteriológico es que cesa abruptamente la curva de crecimiento micobacteriano, tanto en sujetos susceptibles como en resistentes. La respuesta celular mediada por células no es responsable de esta detención de la infección ya que los sujetos susceptibles tienen una débil respuesta celular y los resistentes no han desarrollado todavía la respuesta inmune efectiva. La hipersensibilidad retardada es la que produce una destrucción de los macrófagos que contienen bacilos, formando un foco de necrosis caseosa. Aunque en el seno del foco caseoso pueden persistir los bacilos tuberculosos durante años, estos bacilos no pueden reproducirse debido a la acidosis, la falta de oxígeno y la presencia de ácidos grasos inhibitorios. Los principales factores que influyen en la reacción de hipersensibilidad retardada son los linfocitos T citotóxicos, aunque otros factores como citocinas (TNF- α), especies reactivas de oxígeno y óxido nitroso pueden jugar un papel esencial. Así pues, esta necrosis inicial es beneficiosa para el control de la infección. Sin embargo, la hipersensibilidad retardada debe ser “reforzada” por la inmunidad mediada por células, ya que los animales susceptibles, que poseen una respuesta inmune poco potente además de no controlar la infección, presentan granulomas con más necrosis, probablemente debido a proteínas micobacterianas.

Los animales resistentes, igual que los pacientes inmunocompetentes, evitan la salida de los bacilos del foco tuberculoso en una segunda fase, gracias al desarrollo de una potente respuesta inmune celular – a expensas de linfocitos T helper – que activa a los macrófagos. Desde el punto de vista clínico, los sujetos inmunocompetentes desarrollan un equilibrio entre el bacilo y el organismo que actúa toda la vida, hasta que una circunstancia predisponente sea capaz de reactivar el foco. La forma indirecta de demostrar este fenómeno inmunológico es la respuesta cutánea a la tuberculina. Los individuos inmunodeficientes, que no son capaces de controlar la infec-

ción, desarrollan enfermedad y no se hacen positivos para la reacción tuberculínica. Además de la presencia de inmunodeficiencia previa, uno de los factores que influye claramente en la conversión de infección en enfermedad es la edad en la que se produce la primoinfección, aumentando en niños y ancianos debido a la disminución de la inmunidad en edades extremas de la vida y, de forma poco aclarada, durante la adolescencia y juventud.

Reactivación tuberculosa

La reactivación tuberculosa es la aparición de enfermedad tuberculosa en un paciente que ya había estado en contacto con el bacilo tuberculoso. Aunque existen casos bien probados de reinfección exógena, aún se admite que la mayor parte de los casos de reinfección son por reactivación endógena. Sin embargo, puede que este concepto tradicional cambie en los próximos años, a tenor de publicaciones recientes al respecto.

Se ha calculado que solo una minoría de las personas que son infectadas por *M. tuberculosis* son capaces de progresar a enfermedad clínica. Se puede decir, en términos generales, que el 90% de las personas tendrán controlados los bacilos en estado latente para toda la vida, por medio de sus defensas inmunes. Un 5% presentará TB primaria progresiva y el otro 5% presentará la enfermedad en estados tardíos de la vida, lo que se denomina TB de reactivación o post-primaria (Figura 5). Esta situación cambia radicalmente en el

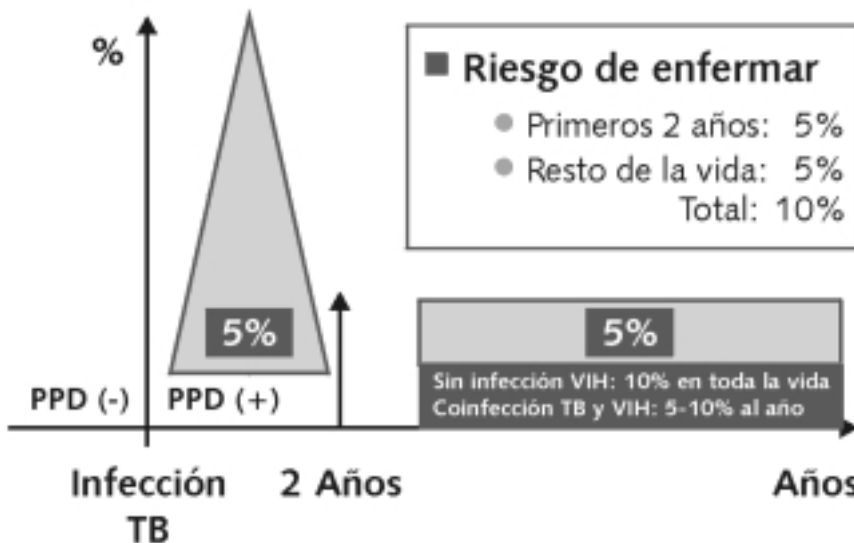


Figura 5. Riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa en una persona infectada por *M. tuberculosis*.

SIDA donde se estima que el 50-60% de los infectados por *M. tuberculosis* acabará padeciendo TB activa a lo largo de su vida. A las personas portadoras de alguna situación que incremente la probabilidad de padecer TB, se les considera pertenecientes a grupos de riesgo, siendo obligación del médico el realizar búsqueda activa en estas circunstancias. Los grupos de riesgo de padecer TB se han ido ampliando a lo largo de la historia, incluyendo en la actualidad a algunos en los que, aunque no se ha probado la deficiencia inmunológica, sí existen fundamentos epidemiológicos para incluirlos. Los grupos de riesgo aceptados actualmente se detallan en la Tabla 2 (Capítulo 4).

En los individuos resistentes, el control de los focos de siembra hematogena por el sistema inmune depende de factores locales y generales. Algunos factores sistémicos (infección por VIH, corticoterapia, desnutrición, etc.) explican razonablemente la reactivación tuberculosa, pero es menos claro cómo pueden condicionarla otros factores locales. Se ha especulado con la disminución de la producción de g-interferón y el papel que los arabinomananos juegan en esta disminución o en la generación de una respuesta supresora específica. De cualquier forma, uno de los fenómenos patogénicos importantes de la reactivación es la licuefacción del caseum. Aunque se desconocen todos los factores implicados en esta licuefacción, se ha atribuido a enzimas lisosomales liberadas por los macrófagos y a una reacción de hipersensibilidad retardada frente a productos de las micobacterias. La consecuencia inmediata de la licuefacción es la formación de un medio de crecimiento excelente para los bacilos, que comienzan a replicarse de forma espectacular y liberan productos similares a la tuberculina, con una gran capacidad tóxica. Estos productos liberados rompen, en el caso del pulmón, la pared de los bronquios adyacentes formando una cavidad y extendiendo por vía broncogena los bacilos.

Por todo lo expuesto con anterioridad, es necesario tener en cuenta que todo infectado es un enfermo en potencia y hace que el estado de mayor protección frente a *M. tuberculosis* es el de la persona que nunca se ha infectado. El gran problema actual de la TB es que nos encontramos frente a un elevadísimo número de infectados que nunca están libres de padecer la enfermedad. Éstos, aunque en cualquier momento de sus vidas pueden pasar a ser enfermos, sobre todo si se afectan por alguna situación de inmunodeficiencia, se acepta que tendrán sus linfocitos de memoria en alerta en caso que se produzca la exposición posterior a otra fuente de bacilos. Esto, teóricamente, les conferirá una protección relativa frente a esta posible reinfección exógena. Esto ha llevado a especular sobre si la situación ideal es la del

sujeto infectado, quien estaría más protegido frente a posibles reinfecciones exógenas, razonamiento completamente erróneo, ya que es mucho más probable la posibilidad de padecer TB por reactivación endógena en los sujetos infectados que por infección exógena en los no infectados.

Bibliografía recomendada

1. Bhardwaj V, Colston M J. The processing and presentation of mycobacterial antigens by human monocytes. *Eur J Immunol* 1988; 18: 691-696.
2. Caminero J, Pena M J, Campos-Herrero M I, et al. Exogenous reinfection of tuberculosis on an European Island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 717-720.
3. Dannenberg A M. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 2 (Suppl 2): S369-S378.
4. Edwards D, Kirkpatrick C H. The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1062-1071.
5. Ellner J J, Wallis R S. Immunologic aspects of mycobacterial infections. *Rev Infect Dis* 1989; 2 (Suppl 2): S455-S459
6. Kauffman S H E. In vitro analysis of the cellular mechanisms involved in immunity to tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 2 (Suppl 2): S448-S454.
7. Lefford M J. Transfer of adoptive immunity to tuberculosis in mice. *Infect Immun* 1975; 11: 1174-1181.
8. Lowrie D B, Andrew P W. Macrophage antimycobacterial mechanisms. *Br Med Bull* 1988; 44: 624-634.
9. Rook G A W. Role of activated macrophages in the immunopathology of tuberculosis. *Brit Med Bull* 1988; 44: 611-623.
10. Skamene E. Genetic control of susceptibility to mycobacterial infections. *Rev Infect Dis* 1989; 2 (Suppl 2): S394-S399.

Capítulo 6 - Diagnóstico de la infección tuberculosa. Prueba de la tuberculina

Resumen del capítulo

La prueba de la tuberculina (PT) pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a las proteínas del bacilo tuberculoso que se adquiere, la mayoría de las veces, después de una infección producida por *M. tuberculosis*, aunque también puede ser ocasionado por vacunación BCG o por infección por micobacterias ambientales. Esta PT da lugar a una reacción inflamatoria con una importante infiltración celular de la dermis, lugar donde es depositada la tuberculina, que se puede detectar mediante una induración visible y palpable en la zona, pudiéndose acompañar de edema, eritema y a veces vesiculación, necrosis y linfadenitis regional.

Para la realización de la PT se deben utilizar dos unidades de tuberculina PPD RT-23 o 5 unidades de PPD CT-68, ambas dosis bioequivalentes a 5 unidades de PPD-S, que es considerada la estándar internacional, o sea aquella contra la que se deben efectuar estudios de bioequivalencia. El resultado debe ser expresado en milímetros de induración, debiendo tenerse en cuenta que la interpretación del mismo es tremendamente compleja y que depende de múltiples variables que pueden condicionar no sólo diferentes tamaños en la reacción, sino también falsos negativos y positivos en el caso de vacunación BCG sobre todo. En cualquier forma, es necesario reseñar que la PT no sensibiliza a los no infectados, por muchas veces que se repita.

En los países de bajos y medios recursos económicos la dificultad para conservar la tuberculina en los centros periféricos y la vacunación masiva con BCG prácticamente imposibilitan el manejo de la PT en el nivel periférico, por lo que su uso se debería limitar a centros que dispongan de pediatra y a los hospitales de referencia. Aquí, la indicación de la PT se limita a los niños con sospecha de TB (enfermedad, no infección), al personal sanitario para intentar detectar a los convertidores recientes, y a muy seleccionados casos de inmunodeficiencias severas. No puede, por lo tanto, ser usada la PT como prueba discriminatoria para la indicación de tratamiento preventivo o quimioprofilaxis. Por último, hay que reseñar que no se debe repetir la PT si existe el antecedente de que ésta ya se ha realizado y fue positiva, independientemente del diámetro de la induración, y que una segunda prueba puede dar lugar a un efecto “booster” y amplificar su resultado, llevando a conclusiones erróneas.

Por último, en aquellos casos en los que se realice la PT, su límite de positividad debe ponerse en 5 mm, en base al elevado valor predictivo positivo que tiene este tamaño en los grupos de alto riesgo de padecer TB. Estos grupos de alto riesgo constituyen la única indicación de la PT, ya que son los únicos en los que, de su realización, se puede derivar una intervención (tratamiento o quimioprofilaxis).

El único método disponible para diagnosticar la infección tuberculosa es la prueba de la tuberculina (PT), uno de los temas de los que más se ha escrito en la historia de la medicina y que han suscitado más interés y polémica. Aun hoy sigue siendo una prueba extensamente utilizada, cuando, por las limitaciones que se van a analizar a continuación, debería tener un uso mucho más reducido, sobre todo en los países con escasos y medios recursos económicos, todos ellos con una elevada prevalencia de infección por *M. tuberculosis* y con coberturas muy elevadas de vacunación BCG al nacer. Sin embargo, a pesar de ser una técnica muy antigua, aún no ha sido superada por ninguna otra prueba en su finalidad de diagnóstico de la infección tuberculosa. Recientemente han existido intentos por encontrar otras pruebas que fuesen capaces de evaluar la infección tuberculosa con mayor especificidad que la PT. De todos ellos, quizás el más prometedor puede ser la detección del antígeno ESAT-6 (secretado por los linfocitos T) a través de un ELISA para interferon gamma (ELISPOT).

La historia de la PT se remonta al mismo Robert Koch, que elaboró la primera tuberculina en su búsqueda incansable por encontrar una vacuna frente a esta enfermedad. Desafortunadamente, sus primeras conclusiones, expuestas en el X Congreso Internacional de Medicina celebrado en Berlín en 1890, le llevaron a cometer un grave error y a empañar parcialmente, con un estrepitoso fracaso, una vida colmada de éxitos. No en vano, Robert Koch obtuvo un extracto (“linfa de Koch”), obtenido a partir de cultivos de bacilos tuberculosos, pero con fines de poder curar la enfermedad. En 1905, von Pirquet (el inventor de la palabra “alergia” para designar algunos fenómenos inmunológicos de la TB) introdujo la cuti-reacción y más tarde, en 1908, Mantoux y Mussou la intradermorreacción, que es el sistema más utilizado en la actualidad.

Fundamentos patogénicos de la prueba de la tuberculina (PT)

En los ganglios linfáticos regionales de la puerta de entrada de *M. tuberculosis* proliferan linfocitos T específicamente sensibilizados. A las 2-8 semanas, estos linfocitos pasan a la circulación, donde van a permanecer por un largo periodo de tiempo. La PT consiste en la administración de tuberculina por vía intradérmica. Cuando la tuberculina penetra en la piel, en parte desaparece por vía linfática, pero el resto permanece localizado y es fagocitado por los macrófagos. Esto produce una reacción inflamatoria, de leve a mediana intensidad, con participación de polimorfonucleares y de alguna

célula mononucleada. En los individuos no sensibilizados esta reacción inflamatoria desaparece pronto. Sin embargo, en las personas sensibilizadas por infección micobacteriana previa, se incrementa la respuesta inflamatoria inicial y aparece una importante infiltración perivascular linfomonocitaria, que ha sido reclutada por las linfocinas de los linfocitos T circulantes, específicamente sensibilizados frente a los antígenos bacterianos, que han reconocido la tuberculina administrada en la dermis. Esta reacción inflamatoria, con una importante participación infiltrativo-celular, al ocurrir precisamente en la dermis y en el sitio donde se ha administrado la tuberculina, permite su apreciación por una induración visible y palpable (Figura 6), que se puede acompañar de edema y eritema, por alteración de la permeabilidad de los vasos englobados en la inflamación. Las reacciones más intensas pueden presentar vesiculación y necrosis, acompañarse de linfadenitis regional y, en ocasiones, de síndrome febril. La respuesta a la tuberculina comienza a las 5-6 horas, suele alcanzar su mayor grado a las 48-72 horas y persistir varios días. Es una reacción inmunológica de tipo retardado mediada por células.

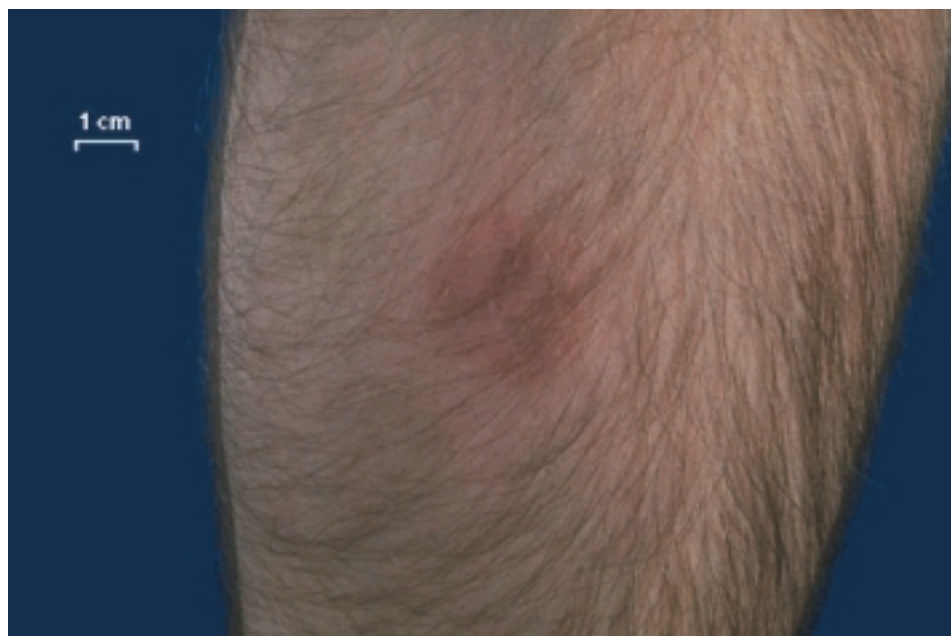


Figura 6. Prueba de la tuberculina realizada con 2 unidades de PPD RT-23, que evidencia una induración de 22 mm a las 72 horas.

Sin embargo, desde el inicio de la utilización de la PT existieron múltiples limitaciones para poder comparar sus resultados, que se fueron haciendo más importantes a medida que se comenzó a usar de forma masiva

esta técnica. Esto hizo necesario el tener que estandarizar la técnica (tuberculina a emplear, dosis, método de administración, lectura e interpretación del resultado), así como evaluar las importantes limitaciones de su conservación y posibles falsos positivos y negativos de la prueba. Estos aspectos van a condicionar enormemente su uso y, sobre todo, su interpretación.

Condicionantes del resultado de la PT

Estandarización de la PT

Tuberculina

La tuberculina se obtiene de un filtrado de cultivo de *M. tuberculosis* esterilizado y concentrado. Las primeras tuberculinas que se usaron, todas ellas denominadas viejas tuberculinas (old tuberculin, OT), contenían impurezas por el medio de cultivo y el desarrollo micobacteriano, y su composición no era la misma de un lote a otro, con la dificultad consiguiente para poder comparar los resultados. En 1934 Seibert obtuvo un derivado proteínico purificado conocido por PPD (purified protein derivative). La mayor parte de los componentes de esta sustancia son proteínas de pequeña masa molecular y su multiplicidad explicaría la incompleta especificidad del PPD, porque alguno de los constituyentes antigénicos de este producto, obtenido de un cultivo de *M. tuberculosis*, son compartidos por el resto de micobacterias ambientales. En 1951 este PPD fue adoptado por la OMS bajo la denominación PPD-S como estándar internacional, por lo que, respecto a esta tuberculina, se deben estandarizar todos los preparados comerciales de PPD, que, junto a estas siglas, pueden llevar otras (nunca la S) que los identifican (PPD-RT21, PPD-RT23, PPD-CT68, etc). El PPD más utilizado a nivel mundial y el recomendado por la OMS es el PPD-RT23.

Dosis

La dosis de tuberculina a administrar debe ir vehiculizada en 0,1 cc de disolvente, que es el volumen a inyectar dentro de la dermis. Fueron muchos los trabajos que se realizaron para hallar una dosis de PPD con la que se consiguiera el mayor número posible de reactores verdaderos (infectados por *M. tuberculosis*) y el menor de falsos reactores. Estos concluyeron que el ideal eran 5 UT de PPD-S. Como la equivalencia biológica de PPD-RT23 es más del doble que PPD-S, cuando se emplee PPD-RT23 se utilizarán sólo 2 UT de RT23, bioequivalentes a 2 UT de PPD S.

Método de administración

Charles Mantoux introdujo y desarrolló un método intracutáneo (intradermoreacción de Mantoux) que se fue generalizando y ha persistido hasta la actualidad. Este método es el recomendado, tanto por su precisión como por el importante grado de concordancia obtenido en las reacciones a 5 UT de PPD-S (o sus dosis bioequivalentes con otros PPD) cuando se realiza la PT en individuos que, con seguridad, están infectados por *M. tuberculosis* (enfermos tuberculosos bacteriológicamente confirmados).

La intradermoreacción de Mantoux se realiza con una jeringuilla graduada en décimas de centímetro cúbico (como las de insulina) y con una aguja de acero corta y biselada (de 27 g o 0,4/12). La jeringuilla puede ser de cristal o, preferiblemente, de plástico desechable. El lugar de la inyección debe ser la cara anterior o posterior del antebrazo, aunque puede realizarse en cualquier otra zona cutánea. Se recomienda que la inyección se aplique lejos de las venas y que la piel esté libre de lesiones. La inyección se ha de practicar justamente por debajo de la piel y con el bisel de la aguja hacia arriba (Figura 7). La seguridad de que la tuberculina se administra intradérmicamente reside en la aparición de una elevación pálida de la piel (ampolla) en el sitio donde se aplica la prueba, que persiste algún tiempo después de la inyección.



Figura 7. Fotografía de la realización de una prueba de la tuberculina.

Lectura del resultado

Antes de conocer los condicionantes de la especificidad de la PT, su resultado se expresaba sólo como negativo si no se observaba ninguna reacción, o positivo si había reacción apreciable. Posteriormente, se intentó cuantificar la reacción por medio de cruces (+, ++...). Pero cuando la dosis de la tuberculina fue estandarizada y podía administrarse con bastante precisión por el método de Mantoux, se comenzó a valorar el tamaño de la reacción, sobre todo cuando se observó que el diámetro de este tamaño adoptaba una distribución como la normal (campana de Gauss). Además, mientras esto ocurría, se iba conociendo el carácter infiltrativo-celular de la respuesta del individuo sensible a la tuberculina.

Por lo tanto, el resultado de la PT practicada con 5 TU de PPD-S o su bioequivalente en otras PPD, mediante la técnica de Mantoux deberá expresarse, siempre, midiendo en milímetros la induración obtenida, por el diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo. Se debe observar, o leer, el resultado de la prueba a las 48-72 horas de su realización, que es cuando la induración es más evidente, aunque puede permanecer casi igual durante 4-7 días, para ir debilitándose después. Esta induración es visible, palpable y medible (Figura 6 y Figura 7).

La maniobra de medir la induración utilizando un bolígrafo se ha denominado método de Sokal, pero su sensibilidad no es superior a la palpación directa y cuidadosa, ya que de esta forma se detecta mejor el escalón de comienzo de la induración. La correcta medición del diámetro es fundamental, pues en su cuantificación se basa la interpretación del resultado de la PT. No se debe medir el diámetro longitudinal, ya que no se ha valorado en ninguno de los estudios epidemiológicos en los que se basan los conocimientos de la interpretación de la respuesta a la tuberculina. Si no se obtiene induración, lo correcto es registrar el resultado como 0 mm, y aunque el uso ha consagrado la denominación de negativo, es más apropiado sustituirla por la de no reactor. Con frecuencia, la induración se acompaña de eritema que suele exceder a la induración, pero sólo hay que registrar el tamaño de ésta, teniendo en cuenta que si sólo hay eritema sin induración, el registro debe ser 0 mm, es decir, no reactor. Cuando la reacción es muy intensa, puede acompañarse de vesiculación, necrosis (Figura 8) y, en ocasiones, de linfagitis y adenopatía satélite. Estas circunstancias deben registrarse, pues son altamente específicas de una reacción por infección por *M. tuberculosis*.

Al final, la causa más frecuente de lectura errónea de la PT es interpretarla como positiva o negativa, en vez de leer su resultado. Como después se analizará, un mismo resultado puede interpretarse como positivo o negativo

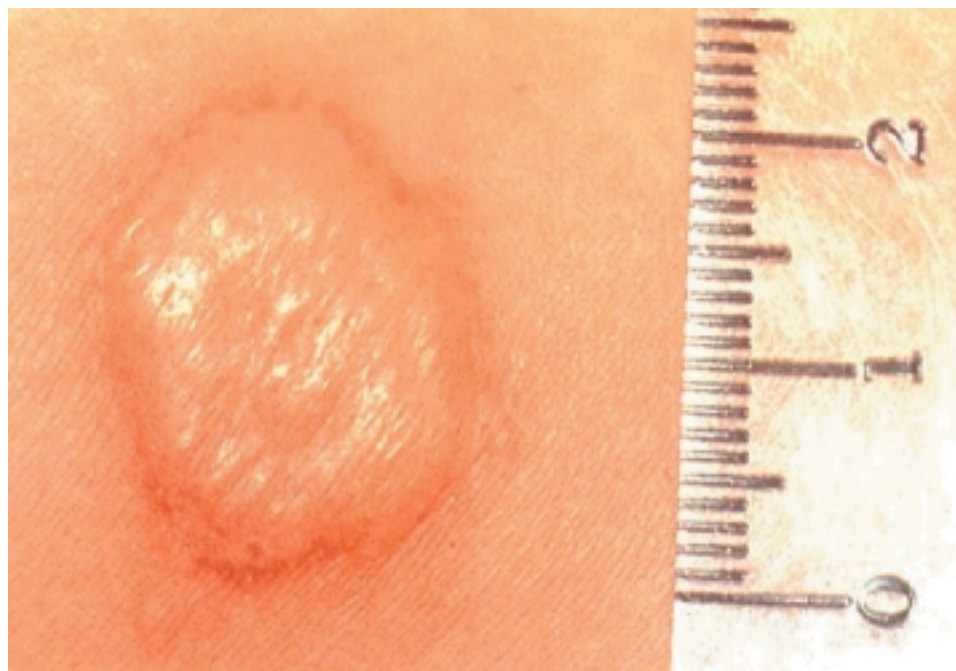


Figura 8. Prueba de la tuberculina realizada con 2 unidades de PPD RT-23, que evidencia una induración de 30 mm a las 72 horas, junto con vesiculación y necrosis.

dependiendo de múltiples circunstancias. Así, el informe de una PT debería incluir cada uno de los pasos expresados en este capítulo de estandarización de la prueba, a saber, debe expresar el tipo de tuberculina empleada, la dosis a administrar, la técnica de administración y los milímetros de induración detectados. De esta forma, el informe de una PT podría ser: “se realiza intradermorreacción tuberculínica con 2 U PPD RT-23, que evidencia una induración de --- milímetros a las 72 horas”.

Conservación de la tuberculina

La tuberculina necesita ser conservada a una temperatura de 4-8°C, ya que fuera de estas temperaturas pierde actividad con el tiempo. Este aspecto es muy importante, sobre todo en extensas zonas tropicales de los países pobres, donde, para conservarla, se necesita al menos un frigorífico y energía eléctrica continua. Además, la tuberculina también se desnaturaliza con la exposición a la luz solar. Estos aspectos, por sí mismos, prácticamente imposibilitan su uso en el nivel periférico de la gran mayoría de los países con escasos y medios recursos económicos.

Falsos negativos y falsos positivos de la PT

Resultados falsos negativos de la PT

Con cierta frecuencia, en infectados por *M. tuberculosis*, la PT puede resultar negativa. Este hecho se ha observado hasta en un 25% de los enfermos con TB en el momento del diagnóstico. En muchos casos los enfermos con PT negativa presentan una TB típica, aunque es más frecuente en las formas graves y diseminadas. Los enfermos con TB que presentan la PT negativa se curan todos con tratamiento adecuado y positivizan su respuesta a la PT en más del 50% de los casos. Los enfermos tuberculosos con PT negativa reaccionan, sin embargo, a los antígenos del multitest de inmunidad celular en aproximadamente el 50%. La falta de respuesta cutánea a la tuberculina se ha atribuido a una depresión de los linfocitos T circulantes, cuantitativa o cualitativa, mediada por células supresoras (monocitos o macrófagos). Esta acción sólo se produce en la zona donde se aplica la tuberculina (distante del foco activo), sin efecto inhibitorio de la respuesta adecuada en el área de inflamación. Existe una amplia documentación clínica y experimental que apoya que la sensibilidad retardada al PPD, aunque ligada a la función inmune celular, está separada de la verdadera y eficaz inmunidad celular.

Otras causas potenciales de falsos negativos de la PT son las relacionadas con la tuberculina a administrar, su conservación y la técnica de realización. Este aspecto es muy importante ya que se ha estimado que un sanitario sin experiencia realiza mal la técnica y/o lectura de la PT en un 75% de las ocasiones. Además, existen otras condiciones que afectan a la inmunidad celular y que pueden ocasionar falsos negativos de la PT, encabezados por la infección VIH que, dependiendo del grado de inmunodepresión, puede llegar a dar esta PT negativa hasta en más del 50% de los casos. Los factores que pueden dar lugar a falsos negativos de la PT se exponen en la Tabla 4.

Además es necesario recordar que, tras la infección, son necesarias 2-12 semanas para que los linfocitos T sensibilizados puedan reconocer la tuberculina depositada en la dermis. Durante este tiempo, aunque exista infección, no se obtiene respuesta a la PT. En el recién nacido no se puede detectar la positividad de una PT hasta las 8-12 semanas de vida en algunos casos y hasta los 6 meses en la totalidad. También hay que destacar que la capacidad de respuesta a la tuberculina no permanece invariable durante toda la vida, se debilita con el tiempo pues llegando a ser imperceptible en pacientes de edad avanzada que se infectaron en su juventud. En este caso, para detectar el denominado efecto “booster” (empuje), que se explicará en el siguiente apartado, se volverá a practicar una nueva prueba 7-10 días des-

pués, siendo el resultado de esta segunda PT el que clasifique a la persona como reactor o no reactor.

Tabla 4. Factores que pueden dar lugar a resultados falsos negativos de la prueba tuberculina

-
-
1. Factores relacionados con la persona a quien se le hace la prueba:
 - Fiebre elevada de cualquier origen
 - Desnutrición
 - Infección vírica: VIH, sarampión, parotiditis, varicela
 - Infección bacteriana: tuberculosis, en especial las formas graves y las de localización pleural, fiebre tifoidea, brucelosis, tos ferina, lepra
 - Blastomycosis
 - Vacunación con virus vivos. Sarampión (no deprime la respuesta en las primeras 48 h después de la vacunación), poliomielitis, parotiditis, varicela, fiebre amarilla
 - Vacunación oral antitifoidea
 - Insuficiencia renal crónica
 - Leucemia. Linfomas. Enfermedad de Hodgkin
 - Sarcoidosis
 - Recién nacido. Edades avanzadas
 - Stress. Cirugía. Quemaduras. Enfermedad mental
 - Medicación inmunosupresora. Corticoides
 2. Factores relacionados con la tuberculina empleada:
 - Almacenaje inapropiado (exposición a la luz o calor).
 - Diluciones inapropiadas
 - Desnaturalización química
 - Adsorción por el envase que la contiene (parcialmente controlada por detergente Tween 80)
 3. Factores relacionados con el método de administración:
 - Administración de escaso antígeno
 - Inyección subcutánea
 - Retraso en la administración después de ser extraída del frasco
 - Inyección demasiado próxima a otros antígenos
 4. Factores relacionados con el registro del resultado:
 - Inexperiencia del lector
 - Errores
-
-

Resultados falsos positivos de la PT

Los falsos positivos de la PT pueden producirse por múltiples motivos, aunque el más importante es la interpretación de una infección tuberculosa cuando en realidad se trata de infección por otras micobacterias ambientales o de vacunados con BCG. En ocasiones, se puede interpretar como induración la existencia de un hematoma o de un pequeño absceso en el sitio donde se ha aplicado la PT, como consecuencia del traumatismo de la inyección o de una infección sobreañadida.

Cuando se sospeche infección por una micobacteria ambiental, lo ideal sería disponer de la sensitina específica de esa micobacteria para realizar un test dual. Si la respuesta a la sensitina es mayor que al PPD, se podría atribuir la infección a la micobacteria ambiental y no a *M. tuberculosis*. Sin embargo, esto en la práctica es muy difícil de realizar, debido a la escasa disponibilidad de sensitinas, y de interpretar, además de que el resultado del test dual tiene sus limitaciones.

Especial importancia tiene la vacunación BCG, sobre todo en los países con escasos y medios recursos económicos, donde esta vacuna al nacer es una de las prioridades de sus políticas de salud. Para una adecuada interpretación de la PT se debe indagar el antecedente de vacunación y, especialmente, detectar la cicatriz post-vacunal en la zona deltoidea, o en alguna otra zona dérmica. La cicatriz post-vacunal es pequeña, está en el mismo plano de la piel que la rodea, es de aspecto anacarado y lisa, y al comprimirla con los dedos forma pliegues finos. Sin embargo, no todos los que se vacunan se convierten en reactores a la tuberculina y las induraciones que en ellos se obtienen suelen alcanzar un diámetro inferior que en los infectados por *M. tuberculosis*. Además, la hipersensibilidad a la tuberculina adquirida por la BCG se debilita antes que la debida a infección por *M. tuberculosis*, aunque no es posible delimitar claramente cuando desaparece esta reacción, ya que existen trabajos que han demostrado como un porcentaje importante de los vacunados presentan una PT positiva, achacable a la vacuna, después de 25 años. Por lo tanto, la sensibilidad tuberculínica que ocasiona la BCG no tiene un límite preciso en el tiempo y, aunque en un número importante de casos desaparece, en otros persiste y puede interferir con la interpretación del resultado de la PT, aunque el límite de positividad se sitúe en 15 mm.

Es por ello que en aquellos países con elevadas coberturas de vacunación BCG al nacer (prácticamente todos los de escasos y medios recursos económicos) se debería desistir de utilizar la PT como prueba diagnóstica discriminatoria para la posible indicación de un tratamiento preventivo. En estos casos debe prevalecer el criterio del antecedente epidemiológico y la edad. De esta forma, un niño que es conviviente con un caso de TB con baciloscopia positiva siempre deberá recibir este tratamiento preventivo, independientemente del resultado de la PT.

Interpretación del resultado de la PT

Este es quizás el aspecto más complejo de la PT y el que más se ha tratado de simplificar, aunque con poco éxito en muchas ocasiones.

La PT, como cualquier test diagnóstico, tiene su sensibilidad (S) y especificidad (E), que variará notablemente según el nivel donde se sitúe el umbral de positividad. Cuanto más cercano a 5 mm se sitúe el punto de corte, la sensibilidad será mayor y diagnosticará a más infectados por *M. tuberculosis*, pero a costa de un posible mayor número de falsos positivos, o sea, perdiendo especificidad. En cambio, se perderá sensibilidad, aumentando los falsos negativos, y se ganará en especificidad a medida que el corte se sitúe en tamaños mayores, sobre todo si se acerca al valor de 16-17 mm, moda de la distribución normal de los enfermos tuberculosos. Por esta razón, cuando es importante el diagnóstico de infección por *M. tuberculosis*, porque quién la padezca tiene un riesgo elevado de desarrollar TB, convendrá que el corte se establezca de modo que la prueba tenga la máxima sensibilidad (5 mm), y no dé lugar a falsos diagnósticos negativos que no se beneficiarían del tratamiento preventivo. Sería como asumir que más vale dar un tratamiento preventivo de más – si fuese un falso positivo por infección por micobacterias ambientales al emplear un punto de corte tan bajo en un sujeto de alto riesgo de padecer TB – que renunciar a este beneficio y arriesgarse a que el sujeto pueda padecer una TB que podría haber sido prevenida. Por contra, si no hay riesgo especial para enfermar, el corte se debería poner en un punto (15 mm) que conlleve el mínimo número posible de falsos diagnósticos positivos, o sea, se buscaría la máxima especificidad en perjuicio de una sensibilidad que aquí no es tan importante, porque el riesgo de padecer TB es tan bajo que no estará indicado administrar un tratamiento preventivo. En realidad, en este grupo no estaría indicada la PT.

Este aspecto expuesto previamente guarda estrecha relación con el valor predictivo positivo (VPP) de la PT, que sería la probabilidad de que un individuo que la presente positiva esté realmente infectado por *M. tuberculosis*. En realidad este VPP es lo auténticamente importante en la interpretación del resultado de la PT. Es bien sabido que el VPP guarda una relación muy directa con la prevalencia de la condición que se investiga, por lo que en la población formada por contactos de enfermos tuberculosos contagiantes (portadores de baciloscopia positiva), al ser la prevalencia de infectados muy superior a la de la población general, el corte en 5 mm aporta un VPP del 99%. De esta forma, se ha calculado el VPP de la PT para diversas prevalencias de infección por *M. tuberculosis*, según sea la especificidad de la prueba del 99% (la estimada cuando no existe reacción cruzada con otras micobacterias ambientales ni con vacunación BCG) o del 95%, si existe interferencia por estas micobacterias ambientales.

Así pues, el punto de corte que se establezca en determinada área geográfica deberá tener en cuenta no solo su situación en cuanto a la infección

por micobacterias ambientales que incrementará la posibilidad de falsos positivos, sino también respecto a la prevalencia de la infección tuberculosa en cada grupo poblacional estudiado, que influye sobre el VPP. Si se trata de poner un límite exacto para toda la población, sin evaluar el riesgo de padecer TB de cada colectivo, es necesario razonar que este límite es diferente para cada población (depende de la prevalencia de la infección) y que, incluso, cambia en las diferentes comunidades a lo largo de los años, sobre todo ligado a los cambios que se producen en sus prevalencias de la infección.

Por todo lo expuesto, es prácticamente imposible imponer un punto de corte exacto para la PT, ya que en esta no sólo influye el tamaño de la reacción, sino también el VPP de la misma, íntimamente ligado a la prevalencia de la infección y el riesgo de desarrollar TB por parte de la persona a quien se le realiza.

Repetición de la PT. Conversión tuberculínica. Efecto “booster”

Antes de iniciar este apartado, es necesario reseñar que la PT no sensibiliza a los no infectados, por muchas veces que se repita. En ocasiones se ha de practicar la PT más de una vez debido a la existencia de un riesgo más o menos continuado de infección tuberculosa, como es el caso de los trabajadores sanitarios.

Al hecho de que la PT dé lugar a una respuesta en quien previamente había sido clasificado como no reactor, se denomina conversión tuberculínica. Este diagnóstico es de suma importancia si el tiempo transcurrido entre las dos pruebas es inferior a 2 años, pues significa que el sujeto se ha infectado a lo largo de este periodo de tiempo y que, por tratarse de un infectado reciente, tiene un riesgo elevado de enfermar, con absoluta indicación de tratamiento preventivo. La conversión tuberculínica consiste, por lo tanto, en la detección de un resultado de la PT igual o superior a 5mm, en una persona que previamente no había mostrado respuesta a la tuberculina. Este límite no es aceptado unánimemente, ya que algunas sociedades científicas de prestigio han establecido este límite de viraje en 6 ó 12 mm. En cualquier caso, este hecho supone la adquisición de la infección tuberculosa, si previamente se ha descartado el efecto “booster”.

Con el paso del tiempo, en el infectado por *M. tuberculosis* se debilita su capacidad de respuesta a la PT, por pérdida de capacidad de los linfocitos T de memoria. Esto daría lugar a una PT negativa en un infectado. Pero,

como la capacidad de respuesta existe, el PPD empleado en la primera PT puede actuar como estímulo (efecto “booster”, que significa efecto estimulador o de empuje) y, así, una segunda PT puede ser positiva por este fenómeno de recuerdo, pudiendo calificar a la persona como convertora, cuando no lo es. El efecto “booster”, si se produce, no es detectable hasta los 7 días después de la PT considerada negativa y puede perdurar años. Por lo tanto, para descartar que la falta de respuesta a la PT no sea por ausencia de infección sino por un debilitamiento de la capacidad de respuesta, la PT debería repetirse 7 a 10 días después y aceptarse como definitivo el resultado de esta segunda PT, que si es positivo evitará el posible falso diagnóstico de convertor reciente. Como la infección tuberculosa, por lo general, se suele adquirir en la infancia y juventud, este debilitamiento de la capacidad de respuesta a la PT se observa con una mayor frecuencia en edades avanzadas. Por ello, en los países desarrollados, se recomienda practicar una segunda PT a los mayores de 55 años que la presenten negativa, para descartar o confirmar el desencadenamiento del efecto “booster” por el PPD empleado en la PT que resultó negativa. Sin embargo, aunque con menos frecuencia, este debilitamiento también puede darse en edades no avanzadas, por lo que está indicado descartar este “booster” en algunos grupos concretos como el personal sanitario.

La sensibilidad a la tuberculina debida a la vacunación BCG se debilita con más rapidez que la adquirida tras infección natural por *M. tuberculosis*, por lo que en los vacunados de cualquier edad que presenten un resultado negativo a la PT se les debe repetir una segunda a los 7 a 10 días con el fin de descartar o detectar el efecto “booster”. Esto impone muy importantes limitantes en el manejo de los contactos en los países con escasos y medios recursos económicos con una vacunación masiva por BCG. De nuevo, este aspecto prácticamente imposibilita el uso de la PT como prueba diagnóstica discriminativa de infección tuberculosa en el manejo de los contactos de los países con escasos o medios recursos económicos.

Por último, hay que reseñar que no se debe repetir la PT si existe el antecedente de que ésta ya se ha realizado y fue positiva, independientemente del diámetro de la induración, y que una segunda prueba puede dar lugar a un efecto “booster” y amplificar su resultado, llevando a conclusiones erróneas.

Indicaciones de la prueba de la tuberculina

La PT, como toda prueba diagnóstica, tan sólo debería ser usada en aquellas personas en que de su resultado pueda derivarse una intervención terapéu-

tica. En TB sólo existen dos posibilidades de intervención terapéutica, la del tratamiento de los enfermos y la de la quimioprofilaxis o tratamiento preventivo de los infectados con alto riesgo de padecer TB. Para ayuda al diagnóstico de enfermedad tuberculosa, la PT sólo tiene un elevado VPP en los niños y, bastante menor, en pacientes portadores de inmunodeficiencias. Con respecto a la posibilidad de indicar un tratamiento preventivo, en caso de detección de infección tuberculosa, éste tan sólo estará indicado en los grupos poblacionales de alto riesgo de padecer TB, en los que el VPP de la PT es muy elevado. En realidad, en los países con escasos o medios recursos económicos, estos grupos de alto riesgo se limitan sólo a los convivientes de pacientes portadores de baciloscopia positiva, y a los infectados por VIH. Sin embargo, ya se ha razonado como en el primero de estos grupos, los convivientes, la PT no está indicada por la importante interferencia que supone la vacunación BCG, debiendo decidirse este posible tratamiento preventivo en base a los antecedentes epidemiológicos. Igualmente, en los infectados por VIH, la PT pierde gran parte de su utilidad, ya que la marcada inmunodeficiencia que conlleva esta condición es una causa muy frecuente de falsos negativos. Dado que los países con escasos o medios recursos económicos tienen elevadas prevalencias de infección por *M. tuberculosis*, ante un paciente infectado por VIH está indicado un tratamiento preventivo independientemente del resultado de la PT. Es obvio que esta recomendación, aceptada por la OMS, es discutida por algunos autores, en base a que es posible que bastantes pacientes anérgicos no se beneficien de este tratamiento preventivo, y en base a que también tienen una no despreciable probabilidad de no haberse infectado.

En base a todo lo expuesto, en los países con escasos y medios recursos económicos, la PT sólo estará indicada en:

1. *Niños con síntomas sugestivos de TB.* Aquí la PT tiene un elevado VPP para el diagnóstico de enfermedad. Sin embargo, no se debe utilizar para el diagnóstico de infección ni para el manejo de los contactos. Debe ser manejada por especialistas en pediatría.
2. *Inmunodeficiencias severas,* también para el apoyo al diagnóstico de enfermedad por TB. Debe ser manejada en el hospital de referencia.
3. *En los trabajadores sanitarios,* sobre todo cuando inician su trabajo en relación con la sanidad. Si la PT es positiva, se puede asumir que la infección previa es capaz de aportar un grado de protección frente a exposiciones posteriores de *M. tuberculosis*, y no sería necesario hacer nada más. Sin embargo, en el personal sanitario que tiene la PT negativa se debería realizar cribajes tuberculínicos periódicos (cada 6-12 meses,

dependiendo del riesgo), para captar el momento en que esta PT se hace positiva. En este momento se habrá evidenciado la conversión reciente y será indicación de tratamiento preventivo.

Indicaciones y criterio de positividad de la PT en los países con escasos y medios recursos económicos

Lo expuesto previamente conllevaría poner más de un límite para la PT, en base al riesgo de padecer TB, lo que complica enormemente su aplicabilidad en el terreno, ya que las personas que trabajen en el nivel periférico deberán decidir en base a los factores de riesgo de cada sujeto. Realmente, los diferentes puntos de corte sólo podrían ser aplicables en los centros de referencia y por personal muy experto, pero no en el nivel periférico. No obstante, si se sigue un razonamiento lógico y se toma a la PT como un método diagnóstico más, sus indicaciones deberían ser muy precisas, y no aplicarla masivamente, como desgraciadamente está ocurriendo en muchos países. Tal como se ha expuesto previamente, la PT sólo debería ser indicada con el fin de adoptar una decisión clínica o para estudios epidemiológicos. Lo más importante es definir las indicaciones clínicas, ya que la realización de encuestas tuberculínicas es muy compleja y sólo deben ser adecuadamente diseñadas por personal muy experto. Bajo el punto de vista del apoyo a una decisión clínica, tal como se ha expuesto, la PT sólo está indicada en aquellas personas en las que el resultado de la misma conlleve una intervención, que no puede ser otra que la de un tratamiento curativo, si se diagnostica TB o preventivo, sólo indicado en los grupos de alto riesgo de padecer TB. Como en los sujetos infectados que no tienen un riesgo incrementado de padecer TB no se les va a indicar un tratamiento preventivo, aunque tengan una PT positiva, la realidad es que esta PT debería estar contraindicada en estos grupos, salvo muy raras excepciones. Es por ello que se deberían limitar las indicaciones de la PT sólo a los grupos poblacionales de alto riesgo de padecer TB y, para simplificar todo lo expuesto, poner un sólo límite de positividad de esta prueba en 5 mm, que tiene un VPP del 99% en estos grupos. Si por un caso excepcional se realiza una PT a una persona con bajo riesgo de padecer TB no pasará nada porque se sigue utilizando este nivel de corte, ya que aunque exista la posibilidad de un falso positivo, no estará indicada ninguna intervención. De esta manera se simplifica la interpretación de esta prueba y se facilita su posible uso.

Sobre lo expuesto también es necesario razonar que en los países de bajos y medios recursos económicos, además de que existe una más precaria distribución de centros sanitarios y de la dotación de los mismos, con la imposibilidad que ello puede conllevar de poder conservar la tuberculina en los centros periféricos, la población está masivamente vacunada con BCG. Esto prácticamente imposibilita el manejo de la PT en el nivel periférico, tanto desde el punto de vista de su conservación como de su interpretación. Es por ello que, en base a lo razonado previamente, en estos países tan solo debería estar indicada la PT en aquellos centros en los que al menos exista un pediatra y se atiendan niños con sospecha de TB, así como en los hospitales de referencia para ayuda en el diagnóstico de enfermos con inmunodeficiencia, debiendo estar contraindicado el tener la PT en los centros del nivel periférico. No puede, por lo tanto, ser usada la PT como prueba discriminatoria para la indicación de tratamiento preventivo. Como se verá en su capítulo, la indicación de tratamiento preventivo se deberá razonar, en este importante grupo de países, en base al riesgo que tienen los diferentes grupos de padecer enfermedad y en las posibilidades de asegurar un cumplimiento del mismo, sin realización de la PT.

Bibliografía recomendada

1. Comstock G W, Livesay V T, Woolpert S F. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescents. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 131-138.
2. Edwards L B, Acquaviva F A, Livesay V T. Identification of tuberculous infected. Dual test and density of reaction. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1334-1339.
3. Lalvani A, Pathan A A, Durkan H, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific cells. *Lancet* 2001; 357: 2017-2021.
4. Lordi G M, Reichman L B. Tuberculin skin testing. In: Schloesberg, ed. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. Fourth ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999: 65-70.
5. March P. Micobacterias no tuberculosas en Barcelona. (I) Sensibilizaciones comparativas entre tuberculina RT 23 con sensitinas de *Mycobacterium avium* y *scrofulaceum*. *Rev Clin Esp* 1984; 175: 141-147.
6. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 15-21.
7. Miret P, Pina J M. La prueba de la tuberculina en los vacunados con BCG. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 421-424.
8. Pesanti E L. The negative tuberculin test. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1699-1709.
9. Pina J M, Martín A, González P, López J L, Miret P. La prueba de la tuberculina. *Medicina Integral* 1989; 13: 330-344.

10. Tuberculin skin test. In: American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
11. Villarino M, Brennan MJ, Nolan C M, et al. Comparison testing of current (PPD-S1) and proposed (PPD-S2) reference tuberculin standards. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1167-1171.

Capítulo 7 - Diagnóstico de la tuberculosis

Resumen del capítulo

El diagnóstico de la TB se debe basar en un conjunto de métodos accesorios al diagnóstico por un lado, y por otro en la confirmación del mismo mediante técnicas microbiológicas. Los métodos accesorios al diagnóstico son todos muy inespecíficos e incluyen las manifestaciones clínicas, la radiología (altamente sensible), la anatomía patológica (más específica que el resto) y el escaso aporte que puede suponer la PT en este sentido. Por todo ello, se deben realizar todos los esfuerzos para que el diagnóstico pueda confirmarse por baciloscopia (se acepta en términos de programa de control) y/o cultivo.

En este paso de la agresión de *M. tuberculosis* al organismo ya se está ante un paciente enfermo, que va a presentar una clínica que lo va a llevar a consultar a un médico. Es necesario conocer, por lo tanto, las manifestaciones clínicas de la TB, así como los métodos diagnósticos indicados a realizar. Sin embargo, hay que destacar como dentro de estos métodos diagnósticos el estudio microbiológico de las muestras es, con diferencia, el más importante y el único que puede aportar la certeza de la enfermedad. Es por ello que no es desacertado llamar al estudio microbiológico como el método diagnóstico de la TB, y al resto como métodos accesorios al diagnóstico. A continuación, se va a exponer cada uno de estos métodos, pero empezando previamente por la clínica, que será la que condicione la consulta y la que ocasione la sospecha diagnóstica.

Valoración clínica

Resumen del apartado

La TB carece de síntomas, hallazgos exploratorios, o datos analíticos propios que permitan diferenciarla con claridad de otras enfermedades respiratorias. El comienzo es, la mayoría de las ocasiones, insidioso y poco alarmante, por lo que pueden pasar varios meses hasta que se llegue al diagnóstico. De ahí la importancia de que el médico ponga en marcha las exploraciones complementarias ante la más mínima sospecha clínica y de que sea necesario conocer a la perfección los síntomas y signos sugestivos de la TB, hecho que conllevará una mayor sospecha de enfermedad y un diagnóstico más precoz. Es, por lo tanto, muy importante en las estrategias para aumentar la detección de casos.

La TB puede presentar cualquier síntoma o signo en cualquier parte del organismo. Sin embargo, como la forma más frecuente de presentación y la que conlleva mayor capacidad de contagio es la pulmonar, y los síntomas más frecuentes de esta afección son la tos y la expectoración prolongada, a efectos de intentar incrementar la detección de casos y de disminuir la demora en el diagnóstico, se debe sospechar TB en todo paciente que presente tos y/o expectoración durante más de 2-3 semanas, a los que se denominará sintomáticos respiratorios. En estos pacientes, y en todos aquellos en los que se presenten síntomas y signos sugestivos de TB se deben realizar las pruebas pertinentes para descartar esta enfermedad, que deben incluir al menos baciloscopias seriadas de esputo.

Síntomas clínicos

La TB carece de manifestaciones clínicas propias que permitan diferenciarla de otras enfermedades respiratorias. El comienzo es, la mayoría de las ocasiones, insidioso y poco alarmante por lo que pueden pasar varios meses hasta que se llegue al diagnóstico de certeza. De ahí la importancia de que el médico ponga en marcha las exploraciones complementarias ante la más mínima sospecha clínica y de que sea necesario conocer a la perfección los síntomas y signos sugestivos de la TB, hecho que conllevará una mayor sospecha de enfermedad y un diagnóstico más precoz. De esta forma se consigue un doble beneficio: individual, al permitir tratar y curar antes al enfermo, que no muere y tendrá menos secuelas, y colectivo, al disminuir en el tiempo su capacidad de contagio en la comunidad. Por lo tanto, conocer bien la clínica de la TB nos permitirá seleccionar el grupo de enfermos en los que estará indicado descartar esta enfermedad. Este es un aspecto fundamental para intentar incrementar la detección de casos, una de las dos medidas más importantes (la otra es la curación de casos) para el control de esta enfermedad infecciosa.

Como ya se ha expuesto, *M. tuberculosis* puede diseminarse a cualquier parte del organismo desde las primeras fases de su agresión al organismo. Es por ello que la TB puede afectar a cualquier órgano o tejido, aunque la localización más frecuente es la pulmonar, la vía de entrada del bacilo y que se presenta en el 80-85% de los casos en pacientes inmunocompetentes. Por lo tanto, la clínica de la TB va a depender, fundamentalmente, de la localización de la enfermedad, aunque todas tienen la característica común de unos síntomas vagos y nada específicos. Así, en el diagnóstico diferencial de cualquier síndrome clínico es posible incluir la TB, independientemente de su localización y de su presentación. O sea que cualquier síntoma o signo, en cualquier localización, puede corresponder a TB.

Aparte de la afección pulmonar, las localizaciones extrapulmonares más frecuentes son, por este orden, pleural, linfática, urogenital, osteoarticular y meníngea, aunque, como ya se ha expuesto, cualquier órgano o tejido del organismo puede ser afectado. En pacientes inmunocompetentes la frecuencia de presentación de la TB extrapulmonar no supera el 15-20%, aunque este porcentaje aumenta claramente ante situaciones de inmunodeficiencia, especialmente en los enfermos de SIDA, en los que puede llegar a estar presente hasta en un 50-60% de los casos de TB.

Además de los síntomas locales, la TB presenta, con frecuencia, síntomas y signos generales, de entre los que destacan la febrícula, sudoración profusa, astenia, anorexia, pérdida de peso, etc., todos ellos en relación con lo que es una enfermedad infecciosa crónica.

La primoinfección suele ser subclínica, o con síntomas tan inespecíficos como tos, febrícula, etc. Es por ello que la persistencia de síntomas respiratorios en el niño durante más de 15 días hace aconsejable practicar una radiografía de tórax, en especial si se acompañan de manifestaciones sistémicas o extrapulmonares, como anorexia, pérdida de peso, eritema nodoso, etc.

Por su parte, la TB del adulto o post-primaria suele tener, con frecuencia, un comienzo solapado en forma de tos, expectoración mucopurulenta, sudoración nocturna, cansancio fácil, etc. En algunas ocasiones, el inicio puede ser agudo, con fiebre alta, escalofríos, expectoración hemoptoica o hemoptisis franca, lo que suele conllevar una consulta médica más precoz y un diagnóstico menos tardío. Una forma especial de comienzo es la neumonía por TB, con un síndrome clínico-radiográfico similar al de la neumonía bacteriana. Las diseminaciones pulmonares extensas cursan con disnea progresiva e insuficiencia respiratoria, que en los casos graves puede llegar al distress respiratorio del adulto.

Por su parte, la TB miliar, que siempre representa una diseminación hematógena de la enfermedad y, por tanto, una situación de gravedad, a pesar de que a veces el enfermo pueda tener pocos síntomas, presenta fundamentalmente síntomas y signos generales y, con frecuencia, es necesario realizar el diagnóstico diferencial con la fiebre de origen desconocido, sobre todo si en el período inicial no se ve el patrón miliar en la radiografía.

Para una buena detección de casos es fundamental una adecuada sospecha diagnóstica, por lo que es de suma importancia el definir los casos que son sospechosos de padecer TB. Esto permite reducir la población de estudio y aumentar, por lo tanto, el valor predictivo positivo y negativo de las pruebas diagnósticas a realizar después.

Por todo lo expuesto, como la forma más frecuente de presentación de la TB y la que conlleva mayor capacidad de contagio es la TB pulmonar,

los esfuerzos deben ir dirigidos, preferentemente, a detectar estos casos de enfermedad. Como los síntomas más frecuentes de la TB pulmonar son la tos y la expectoración prolongada, a efectos de intentar incrementar la detección de casos y de disminuir la demora en el diagnóstico, se debe sospechar TB en todo aquel paciente que presente tos y/o expectoración durante más de 2 a 3 semanas, a los que se denominará sintomáticos respiratorios (SR). Estos síntomas, además de ser los más frecuentes de la forma de presentación más frecuente (TB pulmonar), son los que ocasionan mayor capacidad de contagio (el enfermo contagia más cuanto más tose) de la forma de presentación que más contagia. En estos pacientes, y en todos aquellos en los que se presenten síntomas y signos sugestivos de TB, se deben realizar las pruebas pertinentes para descartar esta enfermedad.

Un aspecto especial a considerar es el de los casos de TB con infección por VIH. Si estos no han desarrollado todavía una inmunodeficiencia importante, los síntomas suelen ser similares a los observados en los demás pacientes. Sin embargo, en el enfermo inmunodeprimido por SIDA, el cuadro clínico inicial acostumbra a ser inespecífico, con predominio de síntomas generales (fiebre nocturna, astenia, pérdida de peso, adenopatías periféricas, etc.), con un elevado porcentaje de casos con la PT negativa y con una elevada tasa de localizaciones extrapulmonares. Es por ello que en todo enfermo de SIDA siempre se debe realizar una búsqueda activa de casos o infectados de TB.

Exploración física

La exploración física del enfermo con TB es igualmente inespecífica y, con frecuencia, aporta muy poco al diagnóstico. En muchas ocasiones es, en apariencia, normal. No obstante, debe realizarse siempre de manera sistemática y buscar signos de valor orientativo, entre los que se pueden incluir:

- crepitantes en el espacio infraclavicular o en la zona interescápulo-vertebral, en relación con lesiones exudativas y cavitarias;
- estertores bronquiales uni o bilaterales (roncus, sub-crepitantes) en las diseminaciones broncogénicas;
- si existe afectación pleural: matidez a la percusión, ausencia o disminución del murmullo vesicular, etc.;
- signos de localizaciones extratorácicas:
 - eritema nodoso;
 - adenopatías y fístulas cervicales y submaxilares, fístulas de ano, afectación osteo-articular, etc.;
- si el enfermo presenta disfonía, practicar laringoscopia indirecta;
- si se sospecha diseminación hematogena, explorar el sistema nervioso central y el fondo de ojo.

Analítica general

El estudio analítico general tampoco ofrece datos característicos, aunque, igualmente, se debe realizar siempre, con fines de diagnóstico y, en ocasiones, de seguimiento del enfermo durante el tratamiento. Aunque muy inespecíficos, se pueden observar los siguientes datos:

- moderada anemia e hipoproteïnemia si la evolución es prolongada;
- velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada, aunque no suele exceder los 50-60 mm a la primera hora;
- alteración de las pruebas de coagulación;
- en las formas agudas y febriles puede haber leucocitosis con neutrofilia, aunque es más frecuente la linfocitosis en las formas subagudas y crónicas;
- a veces, antes de empezar el tratamiento, se observan alteraciones hepáticas (aumento de transaminasas y/o GGT [gamma glutamil transferasa]). Con frecuencia no se debe a infiltración del hígado, sino al estado tóxico o a la frecuente asociación con alcoholismo;
- algunos casos diseminados graves pueden cursar con hiponatremia e hipocloremia, por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética;
- la presencia de hematuria sin dolor cólico y piuria con urocultivo negativo hacen aconsejable descartar TB renal.

Pruebas a realizar ante un paciente sospechoso de padecer tuberculosis

Ante un paciente con sospecha de TB en el nivel periférico se le debe realizar siempre un seriado de tres baciloscopias de esputo. Si estas son positivas, se asume el diagnóstico y se pasa al PNT para iniciar tratamiento. La actitud a seguir si estas baciloscopias son negativas es variable en función de los recursos y métodos diagnósticos disponibles. Sin embargo, lo más razonable para los países con escasos y medios ingresos económicos es que al enfermo se le recomiende entonces una pauta de tratamiento antibiótico de amplio espectro para ver su respuesta evolutiva. Si después de este ciclo persiste la clínica, entonces estaría indicado recoger otro seriado de esputos para realizarle baciloscopia y cultivar una de las muestras en medio sólido. Si existe disponibilidad, en este paso también se debería incluir la radiografía de tórax. Por su parte, en el niño también estaría indicado realizar una PT. Otras técnicas diagnósticas no están indicadas nada más que en muy raras ocasiones.

En las Figuras 9 y 10 se expone un esquema del árbol de decisiones a adoptar para intentar llegar al diagnóstico de la TB en un paciente sintomático respiratorio.

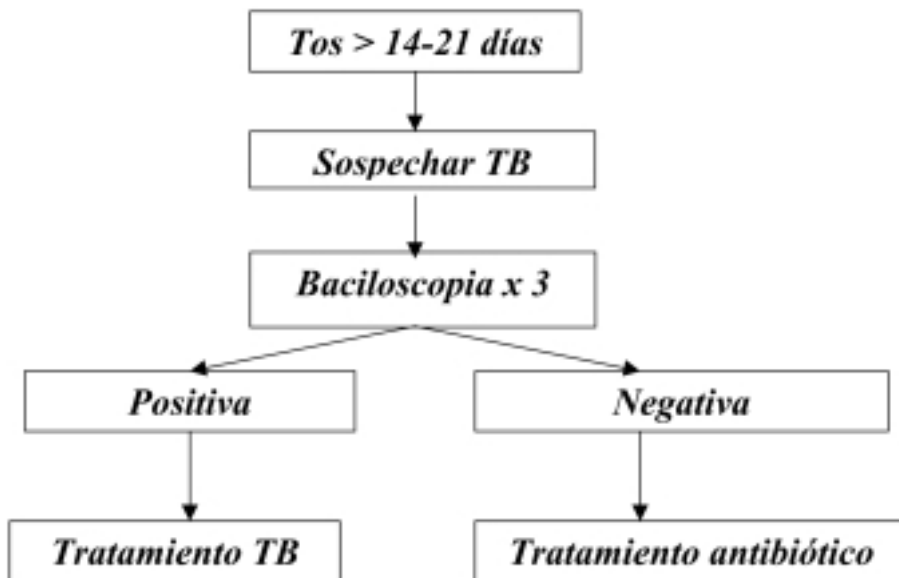


Figura 9. Actitud a adoptar ante un paciente sintomático respiratorio (SR). Primera consulta.

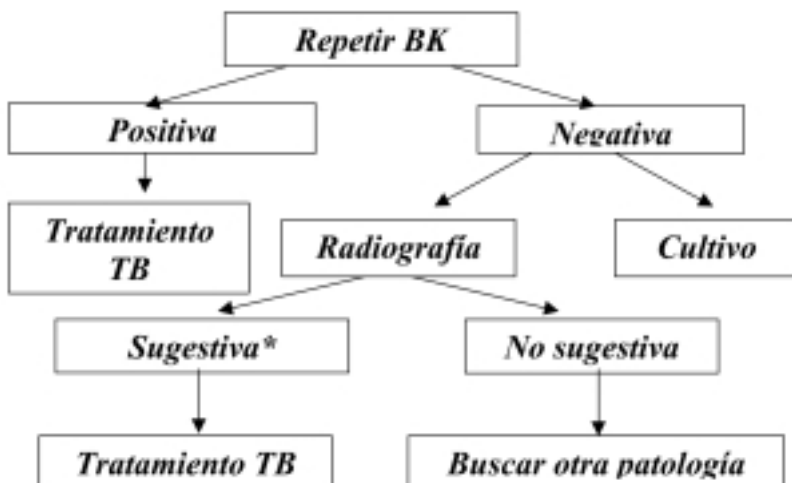


Figura 10. Actitud a adoptar ante un paciente sintomático respiratorio (SR). Segunda consulta (paciente sigue con tos). * Si la radiografía es sugestiva de tuberculosis se debe proceder según disponibilidad de recursos. Si se está en el nivel periférico, sin otros recursos disponibles, en condiciones de programa de control, se puede iniciar tratamiento frente a la TB. Sin embargo, si el enfermo está en un centro de referencia, con otras posibilidades diagnósticas, previo a iniciar el tratamiento se debe valorar el recurrir a la obtención de muestras mediante otras técnicas, incluso pudiendo recurrir a métodos invasivos (broncoscopia, biopsias, etc.).

Bibliografía recomendada

1. American Thoracic Society: Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 725-735.
2. Caminero J A, Casal M, Ausina V, Pina J M, Sauret J. Normativa SEPAR sobre diagnóstico de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 85-99.
3. Caminero J A, Medina M V, Rodríguez de Castro F, Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero J A, Fernández Fau L, eds. *Manual de neumología y cirugía torácica*. Madrid: EDIMPSA, 1998.
4. Khan M A, Kovnat D M, Bachus B, Whitcomb M E, Brody J S, Snider G L. Clinical and roentgenographic spectrum of pulmonary tuberculosis in the adult. *Am J Med* 1977; 62: 31-38.

Diagnóstico microbiológico

Resumen del apartado

La recogida y manipulación de la muestra influye claramente en la sensibilidad de las diferentes técnicas microbiológicas. Deben recogerse, siempre que sea posible, antes de iniciar la quimioterapia y en espacios abiertos o en habitaciones bien ventiladas. El enfermo tiene que ser instruido sobre la forma de recoger el esputo y si tiene dificultad, se intentará obtener esputo inducido mediante clapping y/o aerosol con suero fisiológico, sin rechazarse ninguna muestra, aunque esta sea saliva. Salvo en ocasiones excepcionales no se recomienda recurrir a la broncoscopia. En los niños que no expectoran y están ingresados se puede recurrir a obtener tres lavados gástricos en 3 días consecutivos. En la TB pulmonar se tiene que realizar un estudio seriado de recogida de tres muestras de esputo en 2 días consecutivos, que deben ser perfectamente identificadas y enviadas lo antes posible al laboratorio, debiendo mantenerse refrigeradas durante la espera. Por su parte, todas las muestras de biopsia deben remitirse también al laboratorio de microbiología, sin fijar, con unas gotas de agua destilada, lo que evita su desecación, y no en formol.

A pesar de los avances que se han producido en los últimos 20 años en las técnicas microbiológicas para el diagnóstico de la TB, de éstos sólo se pueden beneficiar una mínima parte de la población mundial. La base del diagnóstico y el seguimiento de la TB en los países con escasos y medios recursos económicos sigue siendo la baciloscopia mediante la técnica de Ziehl-Neelsen, en base a su sencillez, rapidez, reproductibilidad, bajo costo y porque detecta los casos contagiosos de la comunidad. Su principal inconveniente es su baja sensibilidad, que está condicionada por el grado de afectación de la enfermedad, la calidad de la muestra y el tiempo que dedica el observador para informar una baciloscopia como negativa. Sin embargo, su especificidad es muy elevada (cercana al 100% en los países de alta y media endemia), tan sólo limitada por los falsos positivos que pueden aportar otras micobacterias ambientales.

La otra técnica básica en el diagnóstico de la TB es el cultivo, único método que puede asegurar la certeza de TB y el único que es completamente válido para evaluar el seguimiento del enfermo y asegurar la curación. Tiene además la importante ventaja de una mayor sensibilidad que la baciloscopia. Sin embargo, los inconvenientes de la larga espera necesaria para obtener el resultado 6-8 semanas mínimo – su mayor costo y su mayor complejidad de realización y mantenimiento, hacen que no sea posible llevarlo hasta el nivel más periférico de atención, limitando tremendamente su utilidad. Por ello, operativamente, en condiciones de programa, la técnica diagnóstica y de seguimiento de elección es la baciloscopia, a pesar de sus limitaciones ya analizadas. Todo lo expuesto motiva que la indicación de cultivo dependa de la endemia de TB de la zona y de los recursos e infraestructura sanitaria disponible. Así, mientras es recomendable su uso generalizado y amplio en los países industrializados, este debe ser muy restrictivo en las naciones más pobres y algo más extenso en las de recursos medios, donde debería incluirse en el algoritmo diagnóstico de los casos con baciloscopia negativa (Figura 10). Sin embargo, es necesario destacar que los métodos de cultivo en medio sólido deben ser los únicos indicados para realizar de rutina en los países con escasos o medios recursos económicos.

Referente a la identificación de las diferentes especies de micobacterias, esta se puede realizar por técnicas bioquímicas, por cromatografía y por sondas genéticas. Sin embargo, sólo las primeras son las indicadas a realizar de rutina en los países con escasos y medios recursos económicos, sobre todo por su menor costo, a pesar de su complejidad, lentitud y falta de reproductividad. Es necesario destacar que la importancia de esta identificación es muy relativa, en comparación con la baciloscopia y el cultivo, ya que, en los países de alta y media endemia de TB, más del 99% de los casos con baciloscopia positiva son producidos por *M. tuberculosis*. Aquí, los casos de micobacterias ambientales son tan excepcionales que tan sólo se justificaría un laboratorio, con capacidad de realizar esta identificación por técnicas bioquímicas, por cada país.

Por último, el estudio de sensibilidad a fármacos debe realizarse, en los países con escasos o medios recursos económicos, mediante el método de las proporciones de Canetti, sobre medio de Löwenstein-Jensen. Su tiempo de lectura es de 4-5 semanas y el laboratorio debe informar al clínico acerca de la cuantía del crecimiento que se ha producido en los medios con fármacos antituberculosos en comparación con los medios sin fármaco. De nuevo, la indicación de su realización va a depender de los recursos disponibles y de la endemia de cada zona, aunque se debería realizar siempre en fracasos, recaídas y abandonos de tratamiento, así como en la monitorización periódica del nivel de resistencias. Sin embargo, estos antibiogramas presentan, en realidad, una muy importante limitación práctica para su uso en países pobres, porque aportan una información muy tardía (4 a 5 meses), no siempre confiable (no buena correlación *in vitro* e *in vivo*) y además sobre un grupo de enfermos (los vueltos a tratar), que nunca serán la prioridad epidemiológica (lo serán siempre los casos iniciales con baciloscopia positiva).

El aporte de la microbiología al diagnóstico de la TB va a depender claramente de la calidad de las muestras recogidas para examen y de las diferentes técnicas que se empleen. Es por ello que en este capítulo se van a revisar, en primer lugar, las normas básicas sobre recogida, transporte y procesamiento de muestras, y, posteriormente, se analizarán las diferentes técnicas que se pueden realizar sobre las mismas. En este apartado sólo se hará referencia a las técnicas diagnósticas convencionales, las únicas recomendables de rutina en los países con escasos o medios recursos económicos. El resto de las técnicas diagnósticas microbiológicas u otras se expondrán en el Capítulo 8. Todas estas técnicas tienen el denominador común de que su uso no está indicado en este grupo de países, salvo en las condiciones excepcionales que serán analizadas.

Importancia de la recogida y procesamiento de las muestras

Existen una serie de normas sobre recogida, mantenimiento y envío de las muestras que deben ser conocidas y seguidas, ya que influirán claramente sobre la sensibilidad de las diferentes técnicas microbiológicas. Estas recomendaciones básicas sobre las muestras se pueden resumir en:

1. Deben recogerse, siempre que sea posible, antes de iniciar la quimioterapia.
2. Recogerlas en espacios abiertos, o en habitaciones bien ventiladas, alejado de otras personas.
3. Los esputos y la orina deben enviarse en frascos limpios de vidrio o plástico de boca ancha y tapón a rosca hermético. No es necesario que sean estériles.
4. Si las muestras se obtienen por manipulación directa (punción de abscesos, líquido cefalo-raquídeo [LCR], biopsias, etc.), es necesario asepsia en la técnica y colocar el material en un envase estéril.
5. Identificar el envase con los datos personales del paciente antes de su envío al laboratorio. Preferiblemente la identificación se debe realizar tanto en el envase como en el tapón.
6. Realizar estudio seriado para mayor rentabilidad. En la baciloscopia directa del esputo, por termino medio, una sola muestra tan sólo dará el 85% de los positivos, dos el 95% por lo tanto (la segunda muestra incrementará la posibilidad de positividad en un 10%) y tres el 100%. Es por ello que se recomienda enviar tres muestras por enfermo. El enviar más de tres muestras en un seriado prácticamente no aporta beneficios adicionales.

7. Como la muestra de esputo más rentable es la recogida cuando el enfermo se levanta por la mañana, en enfermos hospitalizados se recomienda obtener las tres muestras en 3 días consecutivos, a primera hora de la mañana. Sin embargo, este proceder tiene importantes limitaciones en el nivel periférico, ya que sería necesario que el enfermo acuda al centro de salud 4 días consecutivos, el de la consulta y para entregar las tres muestras, por lo que, operativamente y en condiciones de programa, se recomienda obtener la primera en el momento de la consulta, dándole entonces un segundo frasco para que recoja una muestra de la primera hora de la mañana del día siguiente. Cuando al día siguiente acuda al laboratorio a entregar esta segunda muestra, en ese momento se le recogerá la tercera. Así se recogen las tres muestras, incluida una de primera hora de la mañana, con tan sólo dos desplazamientos del enfermo al centro de salud. Con las muestras de orina se seguirá igual proceder.
8. Se remitirán inmediatamente al laboratorio. Si esto no es posible, deben guardarse en frigorífico, aparato que tampoco existe en muchos centros periféricos de países pobres. En este caso puede ser recomendable realizar la tinción en el lugar y enviar la lámina para su examen, en lugar de la muestra. En cualquier caso, si lo que se solicita es una baciloscopia solamente, no pasa nada si la muestra se mantiene 7 a 10 días previo a su envío. El problema se ocasiona cuando se desea realizar un cultivo. En este caso, no se debe demorar más de 4 a 5 días el envío de la muestra y durante ese tiempo hay que mantenerla refrigerada. Si no es así, la sensibilidad del mismo disminuye notablemente, ya que los bacilos morirán y no serán capaces de crecer en los cultivos, aunque sí se podrán ver en la baciloscopia directa.
9. El enfermo tiene que ser instruido sobre la forma de recoger el esputo. Si tiene dificultad, se intentará obtener esputo inducido mediante clapping y/o aerosol con suero fisiológico.
10. Se deben realizar esfuerzos para recoger la mejor muestra posible, pero si el enfermo sólo expectora saliva, ésta nunca se debe rechazar, por dos motivos. El primero de ellos es meramente operacional, ya que la obtención de saliva exige un esfuerzo del enfermo por obtener una muestra y también asegura que el programa está cumpliendo con los requisitos sobre recogida de estas muestras. Si esta saliva no se recoge resulta muy difícil evaluar si es por la mala calidad de la muestra o se está fallando en esta parte importante de la detección de casos. El segundo motivo es porque, aunque la rentabilidad de la saliva es muy baja, ésta no es nula y en múltiples estudios se ha demostrado que puede aportar un porcen-

taje de positividad, que aunque bajo, no debe ser rechazado. Tampoco se deben rechazar los esputos manchados de sangre, ya que también aportan rentabilidad.

11. Si el paciente no expectora, se debe recurrir al esputo inducido con aerosol con suero salino, debiendo realizarse éste en habitaciones bien ventiladas o en espacios abiertos. Debido a la elevada prevalencia de la TB en los países con escasos y medios recursos económicos, ante un cuadro clínico-radiológico compatible con esta enfermedad, pero con seriados de baciloscopia negativos, se puede asumir el diagnóstico e instaurar un tratamiento, excepto si no se han realizado los seriados de baciloscopia. Por lo tanto, y a pesar de la reconocida rentabilidad del lavado broncoalveolar y de otras muestras obtenidas por broncoscopia, esta no está indicada en este grupo de países, salvo en casos excepcionales, sobre todo aquellos en que existan fundamentos suficientes para valorar otros diagnósticos alternativos. En cualquier caso, si se obtienen estas muestras, deben remitirse y ser procesadas inmediatamente, teniendo en cuenta que la lidocaina – anestésico usado habitualmente en la broncoscopia – inhibe el crecimiento de *M. tuberculosis*.
12. En los niños que no expectoran se puede recurrir a obtener tres lavados gástricos en 3 días consecutivos. Los estudios microbiológicos sobre estas muestras han demostrado su rentabilidad, ya que el niño deglute durante la noche sus secreciones respiratorias. Sin embargo, el gran inconveniente es que para obtener una rentabilidad adecuada se debe realizar el lavado gástrico en el momento de despertar al niño, ya que si se demora algo de tiempo, el peristaltismo intestinal hará que desaparezcan rápidamente las secreciones deglutidas durante toda la noche. Es por ello que para obtener estas muestras se necesita tener al niño ingresado y, salvo por la posible gravedad del cuadro clínico, no está justificado ingresar a los niños sólo para realizar este lavado gástrico.
13. Todas las muestras de biopsia deben remitirse también al laboratorio de microbiología, sin fijar, con unas gotas de agua destilada, lo que evita su desecación; y no en formol, que es la substancia ideal para la parte de la muestra enviada al laboratorio de anatomía patológica.
14. En los enfermos con SIDA, en los que la TB diseminada es mucho más frecuente, se debe valorar el recoger todas las muestras posibles para confirmar el diagnóstico. Éstas incluirían esputo, orina, líquido cefalorraquídeo, biopsias de diferentes órganos, etc. En aquellos enfermos con inmunodeficiencia severa y fiebre de origen desconocido se puede obtener rentabilidad realizando tres hemocultivos para *M. tuberculosis*.

Evolución de las técnicas microbiológicas usadas en el diagnóstico de la tuberculosis

La evolución de estas técnicas, desde que Robert Koch utilizase por primera vez la baciloscopia en 1882, ha seguido, por diferentes razones, cuatro etapas bien diferenciadas, en las que los progresos han sido muy heterogéneos. Una primera etapa, muy prolongada, se extendió hasta la mitad de la década de los 1970 y se caracterizó por sus escasos avances. Los laboratorios utilizaron una tecnología convencional con evidentes limitaciones de acuerdo a las necesidades de la clínica, evidenciadas por la baja sensibilidad de la baciloscopia y la excesiva lentitud en las técnicas de cultivo, identificación y antibiograma. La falta de progresos notables en esta época se debió no sólo a razones de tipo técnico, más o menos insuperables hasta fechas recientes, sino también a que al ser la TB una enfermedad en franco declive en los países desarrollados, no existió una presión excesiva para impulsar nuevas técnicas más rápidas y sensibles. Esta etapa se superó en los países desarrollados, pero aún sigue vigente en los países con escasos y medios recursos económicos, por lo que la población que se está beneficiando de los avances que han marcado las restantes etapas esta siendo escasa.

La segunda etapa abarcó la segunda mitad de la década de los 1970 y se caracterizó por la introducción de una nueva tecnología de cultivo, aún no superada, los sistemas radiométricos de detección de crecimiento. La limitación más importante de este nuevo sistema era la necesidad de trabajar con isótopos radiactivos, limitación muy importante para muchos laboratorios que no disponían de licencias necesarias para almacenar y trabajar con estos compuestos.

La tercera etapa se desarrolló a lo largo de la década de los 1980 y se caracterizó por dos hechos importantes que condicionaron mucho la evolución de las técnicas diagnósticas. Por un lado, la aparición del SIDA y, por otro, el acelerado desarrollo de nuevas tecnologías. La aparición del SIDA a comienzos de la década de los 1980 provocó el aumento de los casos de TB y las infecciones diseminadas por micobacterias ambientales en enfermos severamente inmunodeprimidos. La evolución de las técnicas diagnósticas en esta época se caracterizó por el desarrollo de técnicas rápidas de cultivo no radiométricas, la estandarización de sistemas eficaces para aislar micobacterias de la sangre (hemocultivo), y el desarrollo de técnicas rápidas de identificación (sondas genéticas, cromatografía, etc.) alternativas a las técnicas bioquímicas tradicionales. Se llega así a la cuarta etapa, que abarca a los últimos 10 años, en la que lo más característico ha sido el desarrollo y aplicación de nuevas técnicas de amplificación genética en el diagnóstico rápido de la TB.

Sin embargo, estos importantes avances en el diagnóstico microbiológico, prácticamente, sólo se están pudiendo utilizar en los países más ricos, ya que los limitantes de su precio y de su complejidad en algunos casos imposibilita su uso en las naciones que tienen la mayor carga del problema de la TB.

Técnicas microbiológicas convencionales en el diagnóstico de la tuberculosis

Las técnicas microbiológicas convencionales en el diagnóstico de la tuberculosis son las únicas recomendadas de rutina para su aplicación en los países con escasos y medios recursos económicos. Tan sólo en casos excepcionales, que posteriormente se analizarán, puede estar indicado el realizar otras técnicas.

El diagnóstico microbiológico convencional de la TB se basa en cuatro etapas sucesivas: la tinción de la muestra para la visión directa a través del microscopio (baciloscopia), el cultivo en medio sólido, la identificación por técnicas bioquímicas y las pruebas de sensibilidad a fármacos.

Baciloscopia

M. tuberculosis es, desde el punto de vista tintorial, un germen gram-positivo o frecuentemente incoloro, por lo que habitualmente no es visualizado en muestras procesadas de forma rutinaria.

El hallazgo de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en extensiones teñidas y examinadas al microscopio es la primera evidencia de la presencia de micobacterias en una muestra clínica. La característica de la ácido-alcohol resistencia se la debe al alto contenido lipídico de la pared micobacteriana (ver Capítulo 4, Cadena epidemiológica). Es el procedimiento más fácil y rápido que se puede efectuar y aporta al clínico una confirmación preliminar del diagnóstico que, en condiciones de programa, sirve para iniciar el tratamiento y confirmar el caso. Además tiene una importancia vital en términos de salud pública, ya que localiza a los casos contagiosos de la comunidad y, por lo tanto, ofrece la posibilidad de eliminar las fuentes infectantes mediante la terapéutica.

La aconsejable es la técnica clásica de Ziehl-Neelsen, en la que *M. tuberculosis* se ve como pequeños bastones curvados (bacilos) de color rojo sobre un fondo de tonos azulados (Figura 11). Esta técnica es sencilla, muy económica y reproducible en cualquier medio, por muy pobre que sea. Se practica a 1.000 aumentos con aceite de inmersión y su examen debe

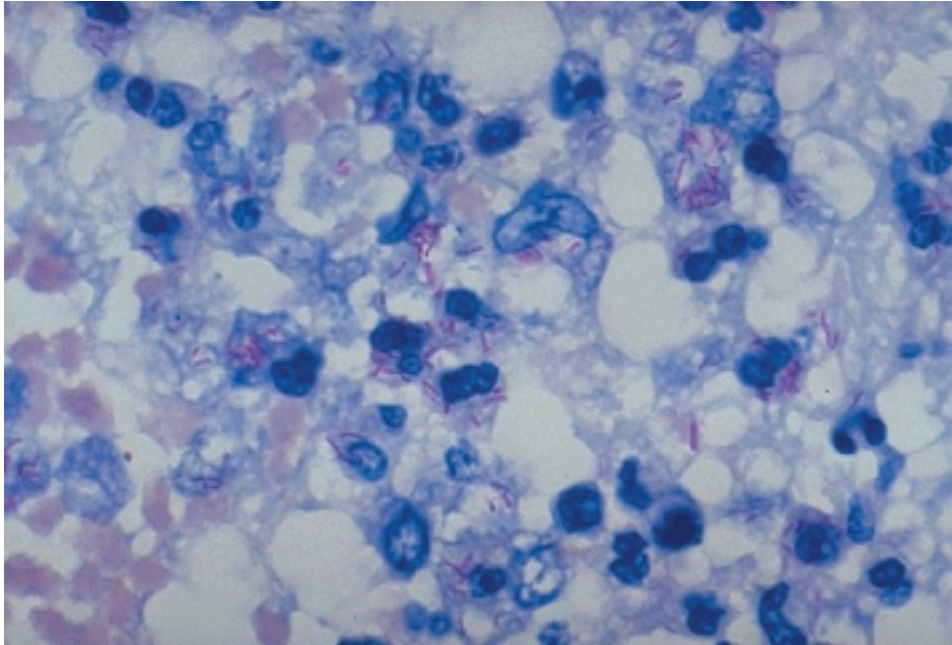


Figura 11. Baciloscopia directa de esputo por la técnica de Ziehl-Neelsen. *M. tuberculosis* se ve como pequeños bastones de rojo oscuro sobre fondo azulado.

durar un mínimo de 10-15 minutos. Al informar los resultados del examen microscópico, el microbiólogo debe proporcionar al clínico una estimación aproximada del número de BAAR detectados. La reducción del número de bacilos emitidos por el enfermo orienta sobre la eficacia del tratamiento. Se debe informar, preferiblemente, en un sistema de cruces como el que se expone:

- (-) Ausencia de BAAR/100 campos
- (+) 1-9 BAAR/100 campos. Informarlos numéricamente
- (+) 10-99 BAAR/100 campos
- (++) 1-10 BAAR /campo (sólo necesario observar 50 campos)
- (+++)+10 BAAR/campo (sólo necesario observar 20 campos)

La baciloscopia es la técnica de elección en el diagnóstico de la TB, en todos los medios, por cinco características básicas que aún no han sido superadas por el resto de las técnicas, por avanzadas que éstas sean. Estas cinco características son: sencillez y reproductibilidad en cualquier medio, rapidez, bajo costo, elevada especificidad, y la delimitación de contagiosidad. Es por ello que a un método que desee suplantar a esta baciloscopia, se le debe exigir un mínimo de estas cinco cualidades, además de que mejore su sensibilidad. Efectivamente, la gran limitación de baciloscopia es su relativamente baja

sensibilidad, que hace que la gran mayoría de los casos que se detectan por esta técnica sean bastante avanzados. Así, la no observación de BAAR en una muestra clínica no descarta el diagnóstico de TB, ya que la concentración más baja de microorganismos que se puede detectar es de 10.000/ml de muestra, por lo que, en realidad, sólo puede detectar TB muy avanzadas y contagiosas. Si el esputo contiene sólo 5.000 BAAR/cc, lo que sigue siendo una elevada cantidad de bacilos, como en la lámina se extiende 0,01 cc, supondría que en total habría 50 bacilos, o lo que es lo mismo, 1 bacilo por cada 200 campos. Si el técnico examina 100 campos, sólo tendrá un 50% de probabilidad de ver un bacilo.

La sensibilidad de la baciloscopia es relativamente baja. Esto supone que un resultado negativo no descarta la enfermedad, porque puede aportar muchos falsos negativos. Esta posibilidad de aportar falsos negativos (sensibilidad) puede estar influenciada, principalmente, por tres factores. El primero de ellos está en relación con lo avanzado de la enfermedad. Así, la sensibilidad es elevada (80-90%) si se está ante una TB con patrón cavitario en la radiografía de tórax, pero decrece claramente en las TB que sólo tienen infiltrados (50-80%) y, sobre todo, en las que se presentan como formas nodulares o masas (< 50%). El segundo factor está relacionado con la calidad de la muestra y con la realización de la técnica. Ya se ha expuesto la importancia de obtener las mejores muestras posibles, siendo múltiples los trabajos que han evidenciado que la sensibilidad mayor se obtiene con los esputos purulentos, seguida de los muco-purulentos, mucosos y saliva. Este factor, el de la calidad de la muestra, con frecuencia no es tenido en cuenta y es fundamental para intentar mejorar la principal debilidad de esta importante técnica. Por último, el tercer factor, también muy importante, tiene que ver con el tiempo que dedica el observador a estudiar esta baciloscopia. Es sabido que 100 campos de la lámina es el 1% del frotis, 200 campos el 2% y 300 campos el 3%. Pues bien, observar 300 campos, que sería lo necesario para poder informar con un alto grado de certeza que la baciloscopia es negativa, puede suponer 15-20 minutos, tiempo que, en múltiples ocasiones no dedica el observador. Si la baciloscopia es claramente positiva (++ o +++) (Figura 11), con muy poco tiempo de observación se podrá informar como tal, pero el problema son las negativas, que suponen la mayoría de las láminas y sobre las que si no se dedica el tiempo suficiente se pueden dar informes falsos negativos, lo que supondría dejar casos contagiosos sin tratar en la comunidad. Esta limitación del tiempo hace que un técnico dedicado a tiempo completo para ver baciloscopias pueda examinar un máximo de 25-30 láminas en su jornada laboral.

La especificidad de la baciloscopia, aunque es muy elevada, puede estar condicionada porque la ácido-alcohol resistencia es una propiedad común a todas las especies del género *Mycobacterium* y a algunos hongos. Por ello, el resto de micobacterias ambientales se verán exactamente igual en la visión del microscopio, y, aunque sin forma bacilar, algunos hongos, nocardias, o incluso restos de comida, suciedad o rayaduras en la lámina, pueden confundir al técnico poco experto. Esto puede disminuir ligeramente la especificidad aunque, en los países de alta y media endemia, más del 99% de los casos en los que se obtiene una baciloscopia positiva corresponde a *M. tuberculosis*. Es por ello que, en condiciones de programa, una baciloscopia positiva sirve para admitir un caso de TB e indicar tratamiento, sin necesidad de realizar más técnicas en los países con escasos o medios recursos económicos.

Además, en algunos pacientes se negativizan antes los cultivos que las baciloscopias, debido a que los bacilos que se siguen eliminando pueden estar muertos por el tratamiento y, por lo tanto, no son capaces de crecer. Esto da lugar a lo que se llaman “falsos positivos” por los denominados “bacilos inviábiles”. A pesar de la “positividad” de la baciloscopia, estos pacientes tienen muy escasa capacidad contagiante y su evolución es buena. Tal como se expresará más adelante, el único método completamente válido para evaluar el seguimiento del enfermo y asegurar la curación es el cultivo, no la baciloscopia, aunque por los limitantes operacionales de este cultivo, en condiciones de programa sólo se puede realizar seguimiento mediante la más asequible baciloscopia, a pesar de que su correlación con la evolución de la enfermedad puede ofrecer algunas discrepancias en casos concretos (baciloscopia positiva y cultivo negativo).

Cultivo de las micobacterias

El cultivo de las micobacterias es el único método que puede asegurar un diagnóstico de certeza de TB – con la identificación correspondiente – y el único que es completamente válido para evaluar el seguimiento del enfermo y asegurar la curación. Es por ello que, en los países con suficientes recursos económicos, todas las muestras clínicas sospechosas de contener micobacterias se deberían sembrar en medios de cultivo adecuados. Sin embargo, existe una serie de limitantes que reducen su posible aplicabilidad en países con escasos o medios recursos económicos.

Los resultados del cultivo dependen en gran parte de los pasos previos de digestión y descontaminación de las muestras. La mayor parte de muestras clínicas contienen gran cantidad de microorganismos de la flora comensal que crecen con mayor rapidez que *M. tuberculosis*. Es necesario eliminar

de la muestra estos microorganismos contaminantes que impedirían el desarrollo de las micobacterias. También es importante conseguir la licuefacción de los restos orgánicos (tejidos, moco, suero y otros materiales proteínicos) que rodean a los microorganismos, para que los agentes descontaminantes puedan destruir las bacterias no deseadas. Así, sobrevivirán las micobacterias y podrán tener acceso a los nutrientes del medio. Las micobacterias son más resistentes a los ácidos y bases fuertes que otros microorganismos, lo que permite utilizar con éxito estas técnicas de digestión-descontaminación. Pero si éstas no se utilizan adecuadamente pueden afectar también la viabilidad de las micobacterias presentes en la muestra y dar lugar a falsos cultivos negativos (por exceso de descontaminación) o a un número elevado de contaminaciones (por defecto de descontaminación).

El cultivo tiene una serie de importantes ventajas que lo sitúan como el “patrón oro” del diagnóstico y seguimiento de los casos de TB. Estas ventajas son:

1. Los cultivos son mucho más sensibles que la baciloscopia, pudiendo detectar una cantidad tan pequeña como 10 bacterias por cc de muestra
2. El aislamiento en cultivo puro es necesario para poder identificar correctamente las cepas aisladas (ya se ha comentado que las otras micobacterias se ven igual que *M. tuberculosis* en la baciloscopia directa).
3. Permite asegurar, con certeza, la negativización y curación del paciente con el tratamiento. En todos los casos de los países pobres en que por problemas terapéuticos (sospecha de resistencias, etc.) sea necesario realizar seguimiento mediante cultivos, es necesario cuantificar el número de colonias obtenidas, de vital importancia en el seguimiento del tratamiento y a la hora de evaluar un posible fracaso terapéutico. Esto es extensible a todos los casos de TB de los países ricos.

Sin embargo, sus inconvenientes hacen que se tenga que limitar mucho su uso, sobre todo en los países más pobres. Estas limitaciones son, fundamentalmente:

1. El mayor inconveniente del cultivo convencional se deriva de la lenta capacidad de división de *M. tuberculosis*. Este hecho motiva que el tiempo transcurrido entre la recepción de la muestra y la emisión del resultado no sea inferior a 4-6 semanas en los medios sólidos convencionales (mucho más en los países pobres), tiempo excesivamente elevado para esperar un diagnóstico de certeza.
2. Su costo es muy superior al de la baciloscopia y para realizarlo se necesitan unos medios específicos y una posterior conservación en estufa. Además, el entrenamiento del personal para realizar estos cultivos debe ser más específico.

Por todo lo expuesto, no es posible llevar el cultivo hasta el nivel más periférico de atención, donde sí se puede llevar la baciloscopia. Esto motiva que ante una sospecha clínica de TB y una baciloscopia positiva esté indicado iniciar tratamiento y aceptar al enfermo como un caso.

Por lo tanto, la indicación de realización de cultivo va a depender de la epidemia de TB de la zona y de los recursos e infraestructura sanitaria disponibles. De una forma general se puede concluir que en los países desarrollados, que tienen muchos años de realizar un buen diagnóstico de los casos con baciloscopia positiva, pocos enfermos, muchos centros sanitarios y laboratorios y que no tienen problemas de recursos económicos, se debería realizar ante cualquier muestra clínica procedente de un enfermo con sospecha de TB. Sin embargo, en el polo opuesto, en los países más pobres, donde el principal problema sigue siendo que todos los sintomáticos respiratorios tengan acceso a baciloscopia, y con muchos enfermos, pocos centros sanitarios y laboratorios y con severo déficit de recursos, el cultivo tan sólo estará indicado en casos muy excepcionales debiendo priorizarse la baciloscopia y el tratamiento. Estos casos incluirían sólo a aquellos enfermos con sospecha de resistencias (a veces es necesario evaluar esta indicación, sobre todo si no existe disponibilidad de fármacos de segunda línea), pero casi nunca estará indicado incluir este cultivo en el algoritmo diagnóstico de los enfermos iniciales con baciloscopia negativa. En una posición intermedia se sitúan los países con recursos económicos medios, donde en muchos de los casos ya se está trabajando bien con los enfermos con baciloscopia positiva y donde el déficit de recursos no es tan severo. Aquí el cultivo debería realizarse siempre que exista mala evolución terapéutica del enfermo inicial (sospecha de fracasos, abandono, recaída, etc.) y también debería incluirse en el algoritmo diagnóstico de los casos con baciloscopia negativa. De esta forma, en aquellos pacientes en los que persisten los síntomas respiratorios después de un primer seriado de baciloscopias negativo y un tratamiento antibiótico de amplio espectro, se debería recoger un nuevo seriado de baciloscopias, sembrando una de las muestras. En este mismo nivel del algoritmo diagnóstico se debe poner la radiografía de tórax (Figura 10).

Los métodos de cultivo tradicionales siempre se han efectuado en medio sólido, utilizando como base el huevo coagulado (Löwenstein-Jensen, Coletsos, etc.), o el agar (7H10 y 7H11 de Middlebrook). Estos deben ser los únicos indicados a realizar de rutina en los países con escasos o medios recursos económicos, preferentemente en el medio de Löwenstein-Jensen (Figura 12). Algunas micobacterias, muchas de ellas relacionadas con el SIDA como *M. hamophilum*, *M. malmoense*, *M. genavense* y *M. avium subs. paratuberculosis*,



Figura 12. Cultivo en medio sólido de Löwenstein-Jensen evidenciando crecimiento de colonias (rugosas, en miga de pan) de *M. tuberculosis*.

exigen suplementar los medios de cultivo con factores de crecimiento especiales como hemina, sangre, micobactina o citrato amónico férrico. La incubación de los medios sembrados en una atmósfera enriquecida con un 5-10% de CO₂ favorece el crecimiento de *M. tuberculosis*.

Estos métodos sólidos ofrecen las ventajas de su mayor sencillez de realización, la posibilidad de realizar conteo de colonias, con la importancia que ello conlleva en el seguimiento del tratamiento de pacientes con mala evolución bacteriológica y de detectar crecimientos mixtos, más de una micobacteria en la muestra clínica y, sobre todo, su coste. Sin embargo, tiene el inconveniente ya expuesto de su lento crecimiento y de su lectura manual que puede ser la causa de algunos errores. Estos inconvenientes han llevado a la búsqueda de técnicas más rápidas y sensibles, y han permitido introducir nuevos métodos de cultivo, entre los que destacan los métodos radiométricos (sistema Bactec), los medios de cultivo bifásicos (MB-Septi-Check) y las técnicas usadas para aislar micobacterias de la sangre (hemocultivo). Estos métodos serán analizados en el capítulo de métodos no convencionales y nuevas técnicas microbiológicas en el diagnóstico de la TB.

Identificación de las micobacterias

Las micobacterias integrantes del complejo *M. tuberculosis* pueden ser diferenciadas fácilmente empleando un escaso número de pruebas bioquímicas, ya que son niacina positiva, reducen nitratos a nitritos, poseen pirazinamidas (permite la diferenciación de *M. tuberculosis* de *M. bovis*) y poseen una catalasa termolábil. Por lo demás, cualquier estrategia de identificación que pretenda ir más allá de la simple separación de *M. tuberculosis* del resto de micobacterias exige la práctica de pruebas de identificación complejas que sean capaces de aportar un mínimo de 10-20 rasgos diferenciales. Las principales limitaciones de las técnicas bioquímicas son su complejidad, lentitud y falta de reproductividad, con la ventaja de su marcado menor costo. Estas limitaciones han estimulado el desarrollo de técnicas de identificación rápidas alternativas, como la cromatografía y las sondas genéticas (ver Capítulo 8). Sin embargo, sólo las pruebas bioquímicas son las indicadas a realizar de rutina en los países con escasos y medios recursos económicos.

Es necesario destacar que la identificación, a pesar de ser uno de los pasos secuenciales del diagnóstico microbiológico de la TB, tiene una importancia muy relativa en comparación con el cultivo y, sobre todo, la bacilosco-
pia. Como ya se ha expuesto, en los países de alta y media endemia de TB, la práctica totalidad de los países con escasos o medios recursos económicos, alrededor del 99% de los casos con bacilosco-
pia positiva son produ-

cidos por *M. tuberculosis*, por lo que aquí, desde un punto de vista operacional, ante todo caso con baciloscopia positiva se puede asumir el diagnóstico de TB sin necesidad de cultivo ni, por supuesto, de identificación.

En los países con escasos o medios recursos económicos los casos de enfermedad producida por micobacterias ambientales son tan excepcionales que tan sólo se justificaría un laboratorio, con capacidad de realizar esta identificación por técnicas bioquímicas, por cada país. Además, en la gran mayoría de los casos que en estos países está indicado la realización de cultivos, tan sólo será necesario identificar *M. tuberculosis*, que es mucho más sencillo que identificar el resto de micobacterias ambientales. La identificación de estas otras micobacterias sólo estaría indicada en aquellos enfermos con mala evolución bacteriológica a pesar de recibir un tratamiento inicial y un retratamiento estándar. Si embargo, el porcentaje de enfermedad producida por otras micobacterias aumenta ligeramente en los países más ricos, sobre todo si tiene un impacto considerable de SIDA, que, además, disponen de técnicas más sencillas y automatizadas, aunque también mucho más caras, por lo que la identificación puede estar justificada en todos los enfermos con TB con cultivo positivo.

Estudios de sensibilidad in vitro (antibiograma) de M. tuberculosis

Pueden realizarse directamente a partir de la muestra recibida en el laboratorio, cuando en ella se observan abundantes BAAR en el microscopio (método directo), o a partir de un cultivo en fase exponencial de crecimiento (método indirecto). Los métodos estandarizados para el estudio de sensibilidad *in vitro* son: el de las proporciones y diluciones múltiples de Canetti, el de la concentración absoluta de Meissner y el del nivel de resistencias de Mitchison; todos ellos en medio de Löwenstein-Jensen. Los Centers for Disease Control (CDC) de los Estados Unidos recomiendan el método de las proporciones, pero en medio semisintético 7H10 de Middlebrook. Actualmente, pueden realizarse estudios de sensibilidad por técnica radiométrica (Bactec), utilizando una variable simplificada y adaptada del método de las proporciones de Canetti. De todos ellos, el único recomendado para su uso de rutina en los países con escasos o medios recursos económicos es el de las proporciones de Canetti, sobre medio de Löwenstein-Jensen.

El tiempo de lectura de un antibiograma en medio de Löwenstein-Jensen es de 4-5 semanas, en medios semisintéticos (7H10 ó 7H11 de Middlebrook) de 2-4 semanas, y en el Bactec de 5-8 días. Es necesario destacar que estos test de susceptibilidad tardan este tiempo porque se realizan sobre el cultivo

positivo, no sobre la muestra directa (método directo). Por lo tanto, a este tiempo expuesto aquí hay que sumar el tiempo que tarda el cultivo en dar positivo, que será de 3-6 semanas en el caso de los medios sólidos y de 12-21 días en el Bactec. Al final, un test de sensibilidad por este último método se puede tener en menos de 1 mes, mientras que en los medios sólidos este tiempo supera, en la práctica, los 3 meses.

El laboratorio debe informar al clínico acerca de la cuantía del crecimiento que se ha producido en los medios con fármacos antituberculosos, en comparación con los medios sin fármaco. En un antibiograma realizado adecuadamente, el control tendrá colonias contables. Así, el recuento de colonias en el medio con fármaco y en el control permitirá calcular la proporción de bacilos resistentes en la población total, y expresarse en porcentaje. En general, cuando el 1% o más de la población bacilar se hace resistente a la concentración crítica de un fármaco, el agente no es útil para continuar el tratamiento, porque la población resistente será dominante en poco tiempo.

De nuevo, en este importante punto, la indicación de su realización va a depender de los recursos disponibles y de la epidemia de cada zona. Así, en los países ricos, con pocos casos de TB y amplia disponibilidad de fármacos de segunda línea, está indicado al menos en todos aquellos enfermos que presentan una mala evolución bacteriológica, así como en los fracasos, recaídas y abandonos del tratamiento. Existe controversia sobre si a todos los enfermos iniciales se les debe realizar este antibiograma previo al inicio del tratamiento. Los CDC así lo recomiendan desde 1994, a raíz de la alarma que cundió el país por el notable aumento de sus tasas de resistencia. Sin embargo, muchos otros países industrializados opinan que esto no es necesario, que basta monitorizar las tasas de resistencia realizando estudios representativos periódicos, aconsejables cada 5 años. En los países con escasos o medios recursos económicos tan sólo estaría indicado en los fracasos, recaídas y abandonos de tratamiento, así como en la monitorización periódica de su nivel de resistencias. Sin embargo, en algunos países muy pobres donde la situación de la TB es alarmante quizás sería necesario razonar si conviene invertir dinero en este punto a expensas de otras prioridades como el asegurar el tratamiento inicial y que todos los SR tengan acceso a baciloscopia.

Estos antibiogramas presentan, en realidad, una muy importante limitación práctica para su uso en países pobres, porque aportan una información muy tardía, no siempre confiable y, además, sobre un grupo de enfermos, los vueltos a tratar, que nunca serán la prioridad epidemiológica – lo serán siempre los casos iniciales con baciloscopia positiva. Como lo recomendable es realizarlos sobre el medio de Löwenstein-Jensen, hay que calcular que un

antibiograma puede demorarse en aportar su resultado 4-5 meses, dos para el cultivo, uno para la identificación, uno para el antibiograma y hasta otro mes que se pierde en el terreno entre el envío de la muestra, resultados, etc. Como además la correlación *in vitro* (resultado del antibiograma) e *in vivo* (como se comporta de verdad el fármaco en el organismo enfermo) sólo es cercana al 100% para INH y RMP, la realidad es que, ante un enfermo vuelto a tratar, muchos meses antes de que el antibiograma aporte su información y se pueda interpretar, ha sido necesario decidir sobre la pauta terapéutica a utilizar.

Bibliografía recomendada

1. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
2. Ausina V, Manterola J M, Padilla E. Nuevas perspectivas en el diagnóstico bacteriológico. En: J Sauret, ed. *Tuberculosis, visión actual*. Madrid: Aula Médica Ediciones, 2001: 23-58.
3. Ausina V. Actualidad de la tuberculosis. Una visión crítica de las nuevas técnicas diagnósticas. *Enf Infect Microbiol Clin* 1992; 10: 249-254.
4. Caminero J A, Casal M, Ausina V, Pina J M, Sauret J. Normativa SEPAR sobre diagnóstico de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 85-99.
5. Caminero J A, Medina M V, Rodríguez de Castro F, Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero J A, Fernández Fau L, eds. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Madrid: EDIMPSA, 1998.
6. Farga V. Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. En: Farga V, ed. *Tuberculosis*. Santiago de Chile: Edit. Mediterráneo, 1992: 103-117.
7. Heubner R E, Good R C, Tokars J I. Current practices in mycobacteriology: results of a survey of state public health laboratories. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 771-775.
8. Hopewell P C. Mycobacterial diseases. In: Murray J F, Nadal J, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W B Saunders Co, 1988.
9. Roberts G D, Koneman E W, Kim Y K. Mycobacterium. In: Balows A, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. 5ª ed. Washington DC: American Society of Microbiology, 1991: 304-339.
10. Enarson D A, Rieder H L, Arnadottir T, Trébuq A. Manejo de la Tuberculosis, Guía para los Países con escasos recursos económicos. 5ª ed. Paris: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, 2000.
11. Wolinsky E. Conventional diagnostic method for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 396-401.

Técnicas de imagen

Resumen del apartado

La radiografía es una técnica muy sensible para el diagnóstico de TB pulmonar en pacientes inmunocompetentes, aunque es completamente inespecífica, ya que no hay ningún signo patognomónico, por muy sugestivo que parezca. Es por ello que, aunque existan lesiones radiológicas altamente sugestivas de TB, esto sólo indicará que se deben realizar los estudios microbiológicos oportunos para confirmar el diagnóstico. Tampoco el pronóstico y la respuesta al tratamiento se pueden valorar decisivamente por la evolución radiológica, puesto que la regresión de las lesiones puede producirse en un período entre 3 y 9 meses.

El lugar donde situar la radiografía de tórax en el algoritmo diagnóstico de la TB va a depender, de nuevo, de los recursos y la situación epidemiológica de cada zona. Mientras en los países ricos sería recomendable realizarla ante toda sospecha de TB, junto con baciloscopias, en las naciones con escasos o medios recursos económicos habría que situarla en un segundo lugar, sólo para usarse en los casos con dos seriados de baciloscopia negativos y en los que un ciclo de antibióticos no ha resuelto los síntomas. Aquí, de nuevo, hay que recordar que la prioridad es el enfermo con baciloscopia positiva, que se diagnostica fácilmente, en el nivel periférico, por esta técnica.

Salvo en casos muy excepcionales, la tomografía computarizada y otras técnicas de imagen no están indicadas en el diagnóstico de la TB. Por lo tanto, debe desaconsejarse su uso en condiciones de rutina.

La TB, tanto pulmonar como extrapulmonar, no presenta ningún signo radiológico patognomónico. Así, aunque existan lesiones radiológicas altamente sugestivas de TB (cavitaciones de lóbulos superiores) y se acompañen de clínica compatible y una situación epidemiológica favorable, nunca se debe admitir el diagnóstico de esta enfermedad con un simple estudio radiológico y éste sólo indicará que se deben realizar los estudios microbiológicos oportunos. Son múltiples las ocasiones en que sólo en base a imágenes radiográficas se emiten diagnósticos de TB en enfermos que no la padecen (Figura 13) o, por el contrario, no se diagnostica esta enfermedad cuando sí existe (Figura 14).

Tampoco el pronóstico y la respuesta al tratamiento se pueden valorar decisivamente por la evolución radiológica, puesto que la regresión de las lesiones puede producirse en un período entre 3 y 9 meses. Puede, incluso, haber un incremento paradójico de las lesiones en el primer mes de tratamiento, sin que ello suponga un fracaso de la medicación. Por todo ello, a todo paciente con TB no complicada, aún en el caso de tener libre disponibi-



Figura 13. Radiografía de tórax de un enfermo de 72 años que, en base a esta prueba, fue diagnosticado de TB pulmonar activa y no la padecía. Tuberculosis residual inactiva.



Figura 14. Radiografía de tórax que evidencia una gran masa pulmonar en lóbulo superior derecho. La sospecha clínica inicial fue de carcinoma broncogénico, pero estudio anatómico-patológico y el cultivo de la biopsia transbronquial confirmaron el diagnóstico de tuberculosis.

lidad de esta técnica, sólo está indicado realizarle dos estudios radiográficos, uno al inicio y el otro al finalizar la terapéutica. No deben solicitarse radiografías en cada una de las revisiones, a no ser que existan complicaciones.

Sin embargo, a pesar de lo expuesto, hay que reconocer que en la TB pulmonar la principal sospecha diagnóstica se fundamenta en una radiología sugestiva. Es, por lo tanto, una técnica muy sensible, aunque inespecífica. Tan sólo en algunas formas de TB primarias, en escasos casos de detección muy temprana de la enfermedad y, más frecuentemente en infectados por el VIH severamente inmunodeprimidos, se pueden encontrar radiografías de tórax normales en pacientes con TB pulmonar. En el resto de enfermos, que incluyen la práctica totalidad de los casos de TB del adulto, es prácticamente una constante el encontrar lesiones radiológicas ante este proceso.

La TB primaria, cuando se manifiesta radiográficamente, suele ser como infiltrado alveolar, con o sin adenopatías, hiliares o mediastínicas (Figura 15), o bien como afectación ganglionar sin lesión parenquimatosa (Figura 16). Además, también se puede encontrar radiografía de tórax normal, consolidación pulmonar, adenopatías (generalmente unilaterales), cavitación (rara y de forma aislada), derrame pleural (más frecuente en jóvenes y adolescentes) e, incluso, atelectasia de determinados lóbulos por compresión de adenopatías mediastínicas (más frecuente en niños y adolescentes).

En la TB postprimaria, la afectación parenquimatosa pulmonar es un hallazgo constante en esta fase de la enfermedad y se localiza, con mayor frecuencia, en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores, o en el segmento apical de los lóbulos inferiores (Figuras 17 y 18). La cavitación es frecuente (Figuras 17 y 18) así como la diseminación broncogena a otras áreas del pulmón (Figura 19) y el derrame pleural (Figura 20). También pueden encontrarse tuberculomas (nódulos de diferente tamaño) con variaciones en su morfología y de localización preferente en los lóbulos superiores (Figura 21). Sin embargo, es necesario destacar que, aunque la localización más frecuente de afectación es la reseñada, cualquier parte del pulmón puede ser afectada, reproduciendo en estos lugares las mismas lesiones que en los lóbulos superiores (Figuras 22 y 23). Es necesario tener en cuenta que, en ocasiones, la radiografía puede mostrar una consolidación parenquimatosa indistinguible de una neumonía de otra etiología (Figura 24), hecho que puede conllevar un retraso diagnóstico, sobre todo si la presentación clínica es abrupta y no larvada. Por último, a veces es necesario realizar radiografía de tórax en hiperlordosis para visualizar mejor pequeñas lesiones en ambos vértices pulmonares (Figura 25).



Figura 15. Radiografía de tórax de un paciente de 42 años que evidencia lesiones típicas de tuberculosis primaria, con adenopatías hiliares derechas e infiltrado parahiliar. Diagnóstico de tuberculosis confirmado por cultivo del esputo.

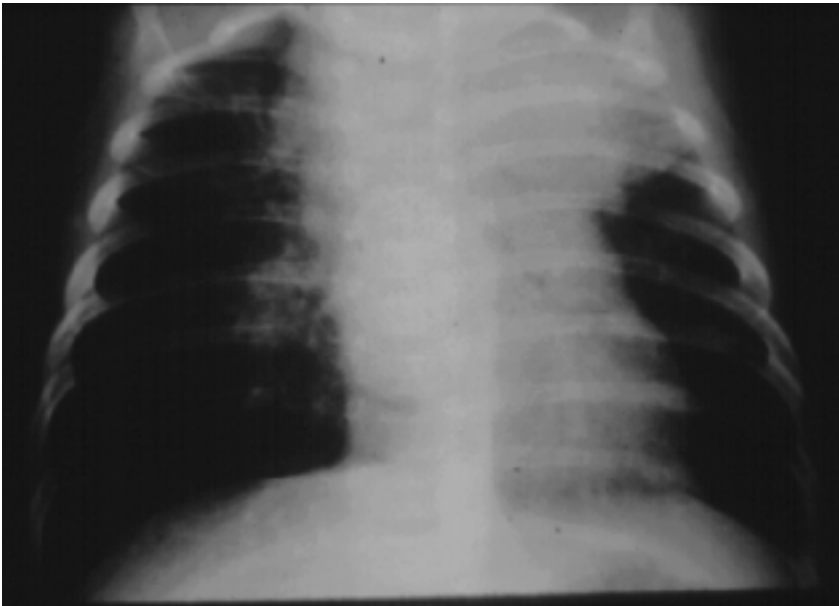


Figura 16. Radiografía de tórax de un niño de 7 meses de edad, con lesiones típicas de tuberculosis primaria. Gran masa de adenopatías mediastínicas que produce colapso de lóbulo superior izquierdo. Diagnóstico de tuberculosis confirmado por estudio anatómico-patológico y por cultivo de la pieza de biopsia obtenida por broncoscopia.



Figura 17. Radiografía de tórax de un paciente de 36 años de edad, que evidencia lesiones típicas de tuberculosis post-primaria. Infiltrados, con necrosis y cavitación, en ambos lóbulos superiores, con retracción de estructuras hacia dicha zona. Diagnóstico de tuberculosis confirmado por baciloscopia y cultivo.



Figura 18. Radiografía de tórax de un paciente de 39 años de edad, que evidencia lesiones típicas de tuberculosis post-primaria. Infiltrados, con necrosis y cavitación, en ambos lóbulos superiores. Siembra broncógena en lóbulo inferior izquierdo. Diagnóstico de tuberculosis confirmado por baciloscopia y cultivo.



Figura 19. Radiografía de tórax de un paciente de 52 años de edad, que evidencia lesiones típicas de tuberculosis post-primaria. Infiltrados, con necrosis y cavitación, en ambos lóbulos superiores, con retracción de estructuras hacia dicha zona. Siembra broncógena en el resto de lóbulos de ambos pulmones. Diagnóstico de tuberculosis confirmado por baciloscopia y cultivo.



Figura 20. Radiografía de tórax de un paciente de 18 años de edad, que evidencia un gran derrame pleural izquierdo. Diagnosticado de tuberculosis pleural por estudio anatómico-patológico de pieza de biopsia percutánea.



Figura 21. Radiografía de tórax de un paciente de 49 años de edad, que evidencia un nódulo, deflecado y con márgenes mal delimitados, en lóbulo superior derecho. La sospecha inicial fue de carcinoma broncogénico, pero el cultivo del esputo confirmó el diagnóstico de tuberculosis.



Figura 22. Radiografía de tórax de una paciente de 24 años de edad, que evidencia un infiltrado cavitado en lóbulo inferior derecho. Diagnosticada de tuberculosis pulmonar por baciloscopia y cultivo del esputo.



Figura 23. Radiografía de tórax de un paciente de 73 años de edad, que evidencia un nódulo, deflecado y con márgenes mal delimitados, en lóbulo inferior derecho. La sospecha inicial fue de carcinoma broncogénico, pero la anatomía patológica y el cultivo de la biopsia obtenida por toracoscopia confirmaron el diagnóstico de tuberculosis.

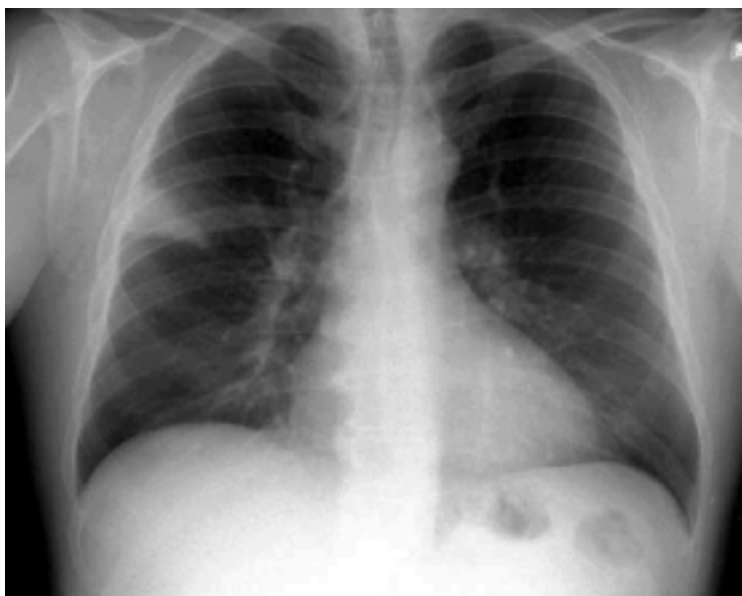


Figura 24. Radiografía de tórax de un paciente de 24 años de edad, que evidencia una condensación segmentaria en lóbulo superior derecho. La sospecha inicial fue de neumonía adquirida en la comunidad, pero la baciloscopia y el cultivo confirmaron el diagnóstico de tuberculosis.



Figura 25. Radiografía de tórax de un paciente de 42 años de edad. La presente proyección está realizada con el enfermo en hiperlordosis (radiografía lordótica). Esta proyección permite apreciar un nódulo, en lóbulo superior derecho, que no se había podido objetivar en la proyección postero-anterior ni lateral, al confluir la imagen del nódulo con la clavícula. El cultivo del esputo confirmó el diagnóstico de tuberculosis.

La TB miliar puede ser tanto una manifestación de enfermedad primaria como postprimaria. El patrón radiográfico típico son múltiples nódulos finos, menores de 3 mm, generalmente más profusos en lóbulos inferiores (Figuras 26 y 27) y para cuya visualización es de gran utilidad la identificación del espacio retrocardíaco en la radiografía lateral (Figura 28). A veces estos nódulos pueden observarse mejor con aparatos que consiguen ampliar determinadas partes de la radiografía (Figura 29). Es necesario conocer como estos nódulos finos pueden persistir en el tiempo, incluso después de haber curado la enfermedad.

En los infectados por el VIH, la expresión de las distintas imágenes va a depender del grado de inmunodepresión que padezca el enfermo. Si esta no es severa y el enfermo había sido infectado en el pasado, lo más normal es que ocurra una reactivación endógena de estos bacilos y se producirán las lesiones típicas de la TB postprimaria (Figura 30). Si, por el contrario, la inmunodepresión es severa, cualquier exposición a una fuente de contagio e, incluso, una reactivación endógena, no encontrará apenas oposición por parte de las defensas del organismo y se producirán, predominantemente, las lesiones típicas de la TB primaria, con frecuente afección linfática (Figura 31)



Figura 26. Radiografía de tórax de una paciente de 21 años de edad, que evidencia un patrón miliar diseminado. El diagnóstico de tuberculosis miliar se confirmó por el estudio anatómico-patológico y el cultivo de la pieza de biopsia transbronquial.



Figura 27. Radiografía de tórax de una paciente de 18 años de edad, que evidencia un patrón miliar diseminado. El diagnóstico de tuberculosis miliar se confirmó por el estudio anatómico-patológico y el cultivo de la pieza de biopsia transbronquial.



Figura 28. Radiografía de tórax, en proyección lateral, de una paciente de 18 años de edad, que evidencia un patrón miliar diseminado. Este patrón miliar se puede objetivar mejor en el espacio retroesternal y retrocardíaco. El diagnóstico de tuberculosis miliar se confirmó por el estudio antomo-patológico y el cultivo de la pieza de biopsia transbronquial.

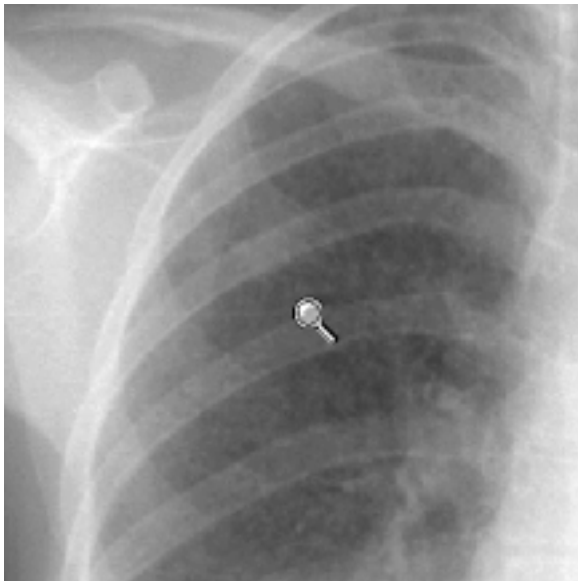


Figura 29. Ampliación de la zona del lóbulo superior derecho de una radiografía de tórax de una paciente de 18 años de edad, que evidencia un patrón miliar diseminado. El diagnóstico de tuberculosis miliar se confirmó por el estudio antomo-patológico y el cultivo de la pieza de biopsia transbronquial.



Figura 30. Radiografía de tórax de una paciente de 28 años de edad, afecta de SIDA, que evidencia un infiltrado cavitado en lóbulo superior derecho. El conteo de linfocitos T CD4 fue de 468/ml. Diagnosticada de tuberculosis pulmonar por baciloscopia y cultivo del esputo.



Figura 31. Radiografía de tórax de un paciente de 25 años de edad, afecto de SIDA, que evidencia una gran masa de adenopatías mediastínicas e hiliares derechas. No se objetivan lesiones intraparenquimatosas. El conteo de linfocitos T CD4 fue de 84/ml. Diagnosticado de tuberculosis pulmonar por baciloscopia y cultivo de muestra obtenida por punción aspiración con aguja fina (Wang), a través de carina traqueal (broncoscopio).

y diseminaciones hematógenas. En éste último caso son frecuentes las radiografías de tórax normales (Figura 32) y la frecuente participación extrapulmonar.

Las manifestaciones radiográficas pulmonares de las micobacterias ambientales son muy parecidas a la TB, cuando afectan a huéspedes inmunocompetentes (Figuras 33, 34 y 35). La única diferencia que parece encontrarse es la ausencia de lesiones sugestivas de TB primaria y el hecho que algunas de estas infecciones por micobacterias ambientales pueden presentarse como nódulos pulmonares solitarios (Figura 36). Una forma relativamente frecuente de presentación de afección pulmonar por *M. avium* es la de pequeños micronódulos en el lóbulo medio, para cuya visualización puede ser de gran ayuda la realización de una tomografía computarizada.

Para una valoración más correcta del mediastino puede ser de gran utilidad la tomografía computarizada. Sin embargo, salvo en casos muy excepcionales, la tomografía computarizada y otras técnicas de imagen no están indicadas en el diagnóstico de la TB. Por lo tanto, debe desaconsejarse su uso en condiciones de rutina, aunque es necesario repasar como la TB puede dar una serie de imágenes características con esta técnica (Figuras 37, 38 y 39). También puede ser útil para localizar los territorios afectados accesibles a punción diagnóstica en los casos dudosos (Figura 40).

A la hora de evaluar el lugar donde situar la radiografía de tórax en el algoritmo diagnóstico de la TB, es necesario valorar no sólo su comentada buena sensibilidad y baja especificidad, sino también que es una técnica más costosa y menos accesible que la baciloscopia. Es por ello que su lugar en el algoritmo diagnóstico de a TB va a variar, de nuevo, de los recursos y la situación epidemiológica de cada zona. De esta forma, en los países ricos, con pocos casos de TB, sin problemas con los recursos y servicio de radiografía accesible a toda la población, ante una sospecha de TB sería ideal combinar la buena sensibilidad de la radiografía y la buena especificidad de la baciloscopia. Esto haría recomendable que ante toda sospecha de TB en estos países siempre se realice radiografía y baciloscopias seriadas, teniendo muy claro que se debe perseguir la confirmación en el diagnóstico mediante los cultivos.

Sin embargo, en los países con escasos o medios recursos económicos, la prioridad es el enfermo con baciloscopia positiva, que se diagnostica fácilmente en el nivel periférico por esta técnica. Además, aquí existen extensas zonas sin acceso a radiografía y su coste la hacen situar en un segundo escalón diagnóstico, sólo para usarse en los casos con dos seriados de baciloscopia negativos y en los que un ciclo de antibióticos de amplio espectro no ha resuelto los síntomas (Figura 10).



Figura 32. Radiografía de tórax de un paciente de 45 años de edad, afecto de SIDA, que no evidencia lesiones significativas. Se puede etiquetar de normal. El conteaje de linfocitos T CD4 fue de 43/ml. Diagnosticado de tuberculosis pulmonar por baciloscopia y cultivo del esputo.



Figura 33. Radiografía de tórax de una paciente de 75 años de edad que evidencia un infiltrado en lóbulo medio y lóbulo inferior derecho. Tractos fibrosos en lóbulo superior derecho y llingula, con calcificaciones en la zona. La baciloscopia positiva inicial llevó al diagnóstico de tuberculosis, pero el enfermo no evolucionó bien con el tratamiento anti-tuberculoso. El cultivo confirmó el diagnóstico de micobacteriosis por el complejo *M. avium*.



Figura 34. Radiografía de tórax de una paciente de 48 años de edad que evidencia un infiltrado cavitado en lóbulo superior derecho. La baciloscopia positiva inicial llevó al diagnóstico de tuberculosis, pero el enfermo no evolucionó bien con el tratamiento anti-tuberculoso. El cultivo confirmó el diagnóstico de micobacteriosis por *M. kansasii*.



Figura 35. Radiografía de tórax de una paciente de 58 años de edad que evidencia dilataciones bronquiales en lóbulo inferior derecho. Sugestivo de bronquiectasias. La baciloscopia positiva inicial llevó al diagnóstico de tuberculosis, pero el enfermo no evolucionó bien con el tratamiento anti-tuberculoso. El cultivo confirmó el diagnóstico de micobacteriosis por *M. abscessus*.



Figura 36. Radiografía de tórax de una paciente de 52 años de edad que evidencia un nódulo en lóbulo superior izquierdo. Consultó por hemoptisis y la sospecha diagnóstica inicial fue la de carcinoma broncogénico, pero el cultivo del broncoaspirado confirmó el diagnóstico de micobacteriosis por *M. xenopi*.

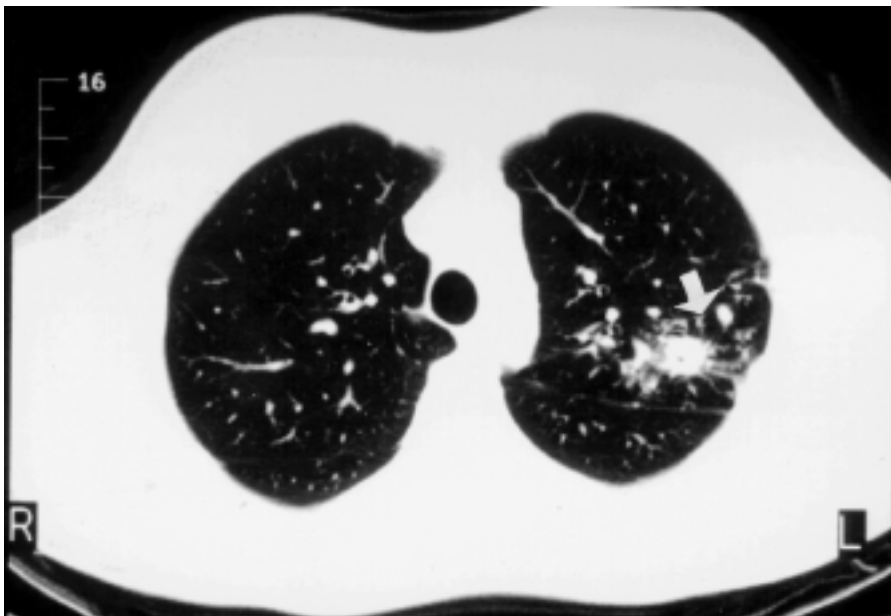


Figura 37. Tomografía computarizada de un paciente de 35 años de edad que evidencia una lesión cavitada y macronódulos. Diagnosticado de tuberculosis por cultivo del esputo.

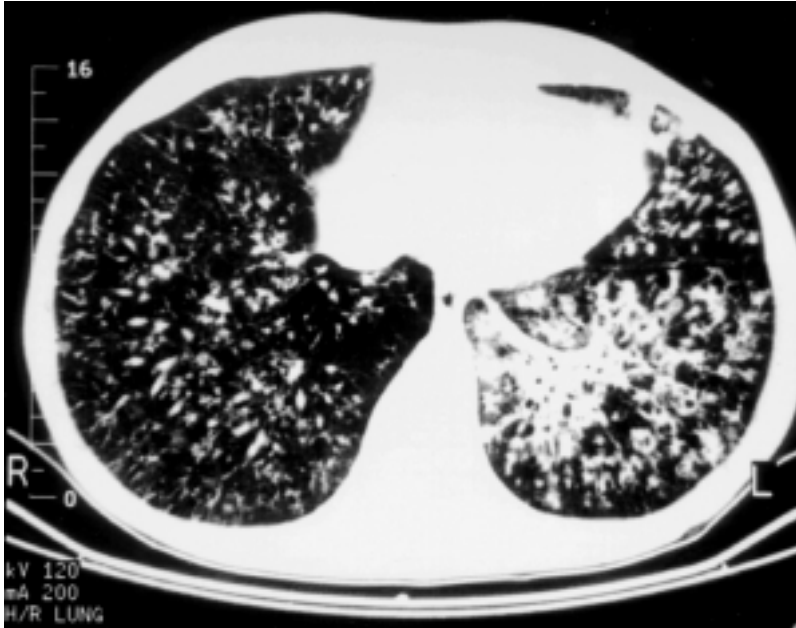


Figura 38. Tomografía computarizada de un paciente de 28 años de edad que evidencia diseminación broncogena, en forma de nódulos centrolobulillares. Diagnosticado de tuberculosis por baciloscopia y cultivo del esputo.



Figura 39. Tomografía computarizada de un paciente de 32 años de edad que evidencia infiltrado y cavitación. La flecha evidencia las lesiones conocidas como "tree in bud". Diagnosticado de tuberculosis por baciloscopia y cultivo del esputo.

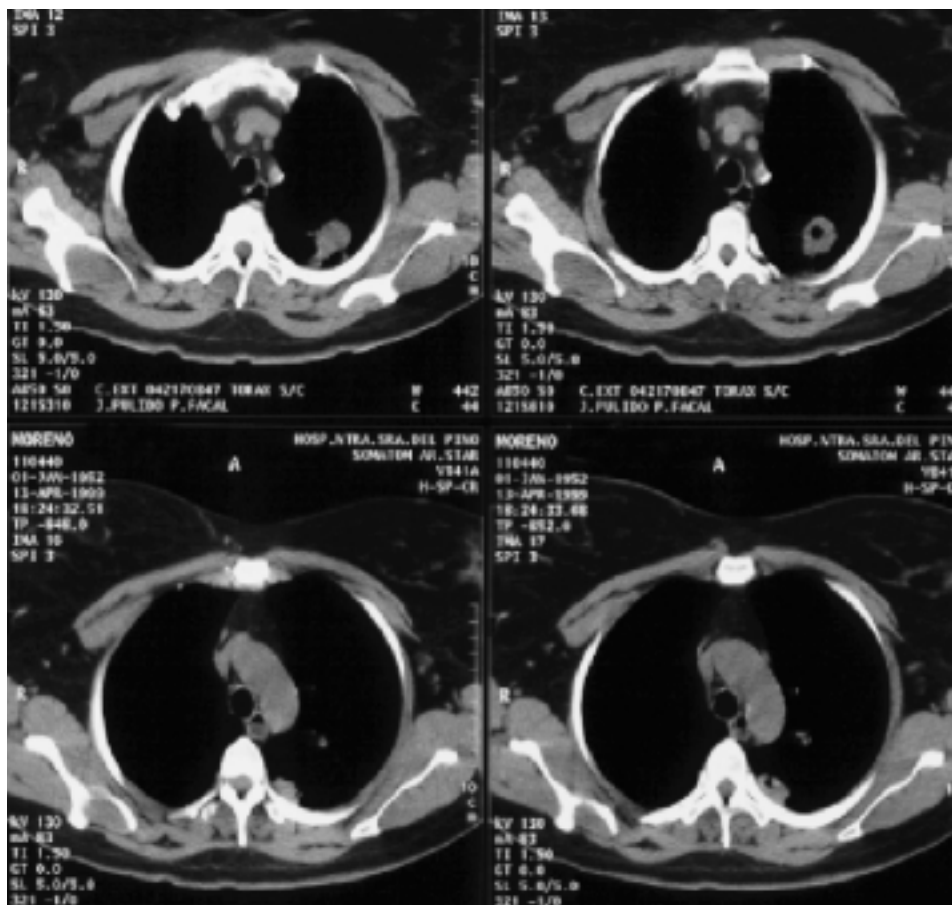


Figura 40. Tomografía computarizada de un paciente de 56 años de edad que evidencia una cavitación. El diagnóstico de tuberculosis se realizó por estudio anatómico-patológico y cultivo de muestra obtenida por punción aspiración con aguja fina a través de pared torácica. La tomografía computarizada sirvió para guiar la punción.

Bibliografía recomendada

1. Caminero J A, Casal M, Ausina V, Pina J M, Sauret J. Normativa SEPAR sobre diagnóstico de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 1996; 32: 85-99.
2. Daley C L. The typically “atypical” radiographic presentation of tuberculosis in advanced HIV disease. Tubercle Lung Dis 1995; 76: 475-476.
3. Im J G, Itoh H, Han M C. CT of pulmonary tuberculosis. Semin Ultrasound CT MR 1995; 16: 420-434.
4. Jerajani-Kamath H, Ambarasu A, Merchant S A, Jankharia B. High-resolution computed tomography findings in adult pulmonary tuberculosis: pictorial essay. Can Assoc Radiol J 1999; 50: 337-342.
5. Khan M A, Kornat D M, Bachus B, Whitcomb M C, Brody J S, Snider G L. Clinical and roentgenographic spectrum of pulmonary tuberculosis in the adult. Am J Med 1977; 62: 31-38.

6. Koh D M, Bell J R, Burkill G J, Padley S P, Healy J C. Mycobacterial infections: still a millenium bug – the imaging features mycobacterial infections. *Clin Radiol* 2001; 56: 535-544.
7. López Facal P. Técnicas de imagen en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. En: Caminero Luna J A, ed. *Tuberculosis*. Madrid: Gráficas Letra SA, 1992: 87-104.
8. Marciniuk D D, McNab B D, Martin W T, Hoepfner V P. Detection of pulmonary tuberculosis in patients with a normal chest radiograph. *Chest* 1999; 115: 445-452.
9. McAdams H P, Erasmus J, Winter J A. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 655-678.
10. Pirroni T, Cecconi L, Sallustio G, Meduri A, Macis G. Diagnostic imaging of pulmonary tuberculosis. *Rays* 1998; 23: 93-114.
11. Rottemberg G T, Shaw P. Radiology of pulmonary tuberculosis. *Br J Hosp Med* 1996; 56: 196-199.

Prueba de la tuberculina

Resumen del apartado

La PT tiene un valor muy limitado en el diagnóstico de enfermedad tuberculosa. Sin embargo, en niños, sobre todo en menores de 5 años, donde la prevalencia de la infección por *M. tuberculosis* es muy baja, la presencia de una PT positiva indica, o bien una infección muy reciente, con elevada probabilidad de producir enfermedad por progresión de primoinfección, o una enfermedad. Es por ello que en este segmento de edad la PT tiene un elevado VPP para diagnóstico de enfermedad tuberculosa. El otro grupo en el que la PT también tiene un elevado VPP para enfermedad es el de los inmunodeficientes severos. Nunca una PT negativa puede excluir, de manera definitiva, enfermedad activa.

Todo lo concerniente a la PT ha sido detenidamente expuesto en el Capítulo anterior, al estudiar el diagnóstico de la infección tuberculosa. Sin embargo, aquí es necesario realizar una serie de comentarios respecto a su posible valor para el diagnóstico de enfermedad. El mayor valor predictivo positivo de esta prueba en el diagnóstico de enfermedad tuberculosa activa (probabilidad de que un sujeto con Mantoux positivo padezca una TB activa) se obtiene en los niños, donde la prevalencia de infectados es baja y donde un paciente con una PT positiva y clínica sospechosa tiene muchas probabilidades de padecer la enfermedad. También puede resultar de gran ayuda en los pacientes infectados que pertenecen a los colectivos de alto riesgo de padecer TB (infectados por el VIH, silicosis, diabetes, usuarios de drogas por vía parenteral, enfermedades inmunosupresoras, estados de desnutrición, terapia inmunosupresora prolongada, etc.).

También hay que resaltar como el hecho de encontrar un resultado negativo en la PT no tiene por qué excluir el diagnóstico de enfermedad

tuberculosa, ya que el paciente puede encontrarse en alguna de las situaciones que pueden deprimir la respuesta a la tuberculina (Tabla 4), entre las que se incluyen la TB diseminada y la TB pleural. También debe tenerse en cuenta que, a excepción de los infectados por el VIH, los pacientes de edad avanzada son los que más frecuentemente tienen la PT negativa.

Bibliografía recomendada

1. Caminero J A, Casal M, Ausina V, Pina J M, Sauret J. Normativa SEPAR sobre diagnóstico de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 1996; 32: 85-99.
2. Comstock G W, Livesay V T, Woolpert S F. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescents. Am J Epidemiol 1974; 99: 131-138.
3. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 15-21.
4. Pesanti E L. The negative tuberculin test. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1699-1709.
5. Pina J M, Martín A, González P, López J L, Miret P. La prueba de la tuberculina. Medicina Integral 1989; 13: 330-344.
6. Tuberculin skin test. En: American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395.

Diagnóstico anátomo-patológico

Resumen del apartado

En ocasiones, ante casos de difícil interpretación con bacteriología negativa (diseminaciones hematógenas, TB extrapulmonar), o ante la sospecha de enfermedad neoplásica, es necesario recurrir a obtener muestras de biopsias. Aquí, el diagnóstico se basa en la observación de granulomas caseificantes, pero es necesario destacar que otras enfermedades pueden producir granulomas muy similares, sobre todo el resto de micobacterias ambientales y algunos hongos. Esto hace que siempre sea necesario enviar una muestra de la biopsia al laboratorio de microbiología para que sea cultivada. En cualquier caso, es diagnóstico de alta probabilidad, que justifica iniciar tratamiento si el cuadro clínico y radiológico es sugestivo, en espera de los cultivos.

En algunas ocasiones la TB se diagnostica por la existencia de granulomas tuberculosos en muestras obtenidas mediante diversas técnicas de biopsias de órganos (bronquial, pulmonar transbronquial, pulmonar por toracotomía, hepática, ganglionar, médula ósea, etc.). En general, se trata de casos de difícil interpretación, con bacteriología repetidamente negativa (diseminaciones hematógenas, localizaciones extrapulmonares), o ante la sospecha de enfermedad neoplásica, pudiendo ser el diagnóstico una sorpresa para el clínico; por ejemplo, un nódulo pulmonar solitario que resulta ser un tuberculoma (Figuras 21 y 23).

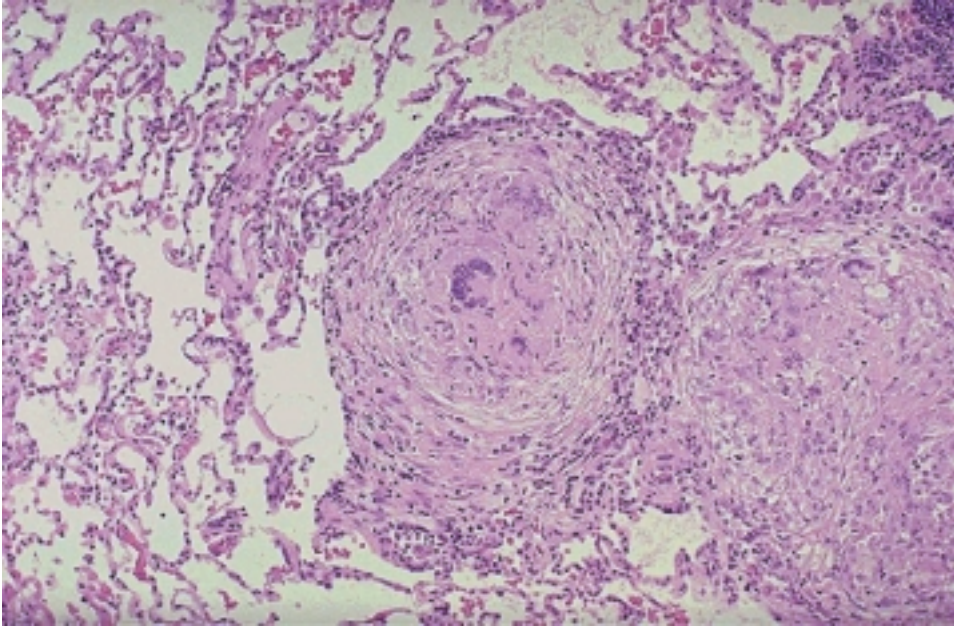


Figura 41. Visión al microscopio de un granuloma con necrosis caseosa, típico de tuberculosis.

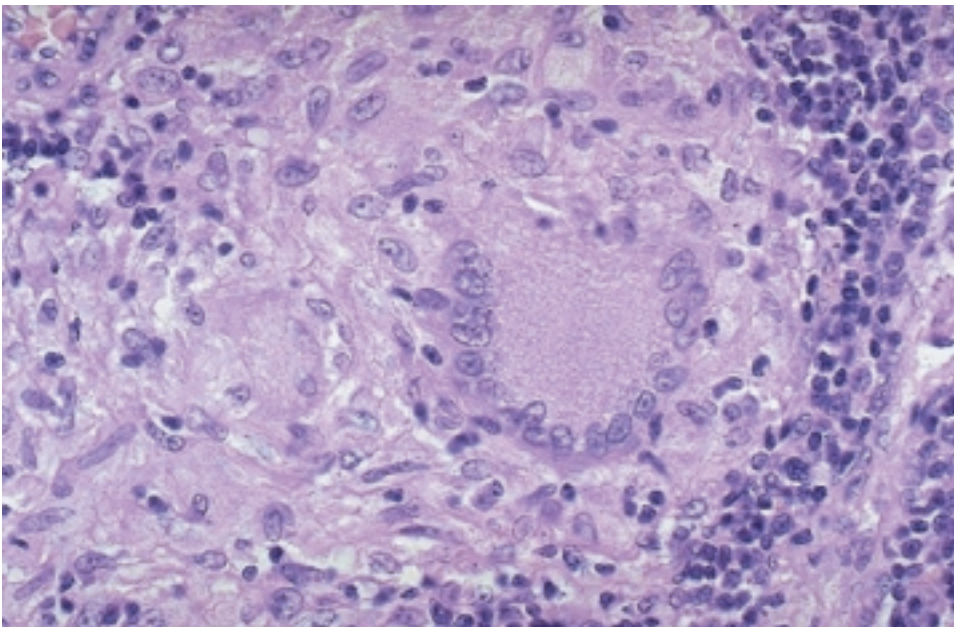


Figura 42. Visión al microscopio de un granuloma con necrosis caseosa, típico de tuberculosis. Se pueden apreciar células epitelioides y células gigantes de Langhans.

El diagnóstico se basa en la observación de granulomas caseificantes, con células de Langhans (Figuras 41 y 42), altamente sugestivas de afectación por TB. Sin embargo, conviene tener en cuenta que otras enfermedades pueden producir granulomas muy similares, sobre todo las micobacterias ambientales, algunos hongos, etc., microorganismos que, además, pueden producir cuadros clínicos y radiológicos similares a la TB. Además, en los enfermos con SIDA es muy raro que se forme la lesión citogranulomatosa típica, por el profundo trastorno inmunitario. Por regla general el patólogo practica tinciones para identificar bacilos ácido-alcohol resistentes (micobacterias ambientales, algunos hongos, etc). Como no es un método de absoluta fiabilidad, siempre que se sospeche TB deberá enviarse una muestra de la biopsia al laboratorio de microbiología para realizar técnicas de cultivo.

En cualquier caso, el hallazgo de granulomas tuberculosos en piezas de biopsia de pacientes con clínica y radiografía sugestiva de TB es suficiente para iniciar tratamiento, en espera de que los cultivos confirmen el diagnóstico.

En los casos en los que se realiza necropsia para identificar la causa del fallecimiento de algún enfermo, también existen lesiones altamente sugestivas de TB en el estudio macroscópico. Estas lesiones pueden ser cavitaciones (Figura 43), extensas diseminaciones broncogénas (Figura 44), o incluso lesiones muy significativas de TB miliar (Figura 45).

Bibliografía recomendada

1. Caminero J A, Casal M, Ausina V, Pina J M, Sauret J. Normativa SEPAR sobre diagnóstico de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 1996; 32: 85-99.
2. Caminero J A, Medina M V, Rodríguez de Castro F, Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero J A, Fernández Fau L, eds. Manual de neumología y cirugía torácica. Madrid: EDIMPSA, 1998.
3. Farga V. Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. En: Farga V, ed. Tuberculosis. Santiago de Chile: Edit. Mediterráneo, 1992: 103-117.
4. Sauret J, Peralta E, León C, et al. Biopsia pulmonar en el diagnóstico de la tuberculosis. Med Clin 1986; 86: 215.
5. Thenor C P, Hopewell P C, Elías D, et al. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. J Infect Dis 1990; 162: 8-12.

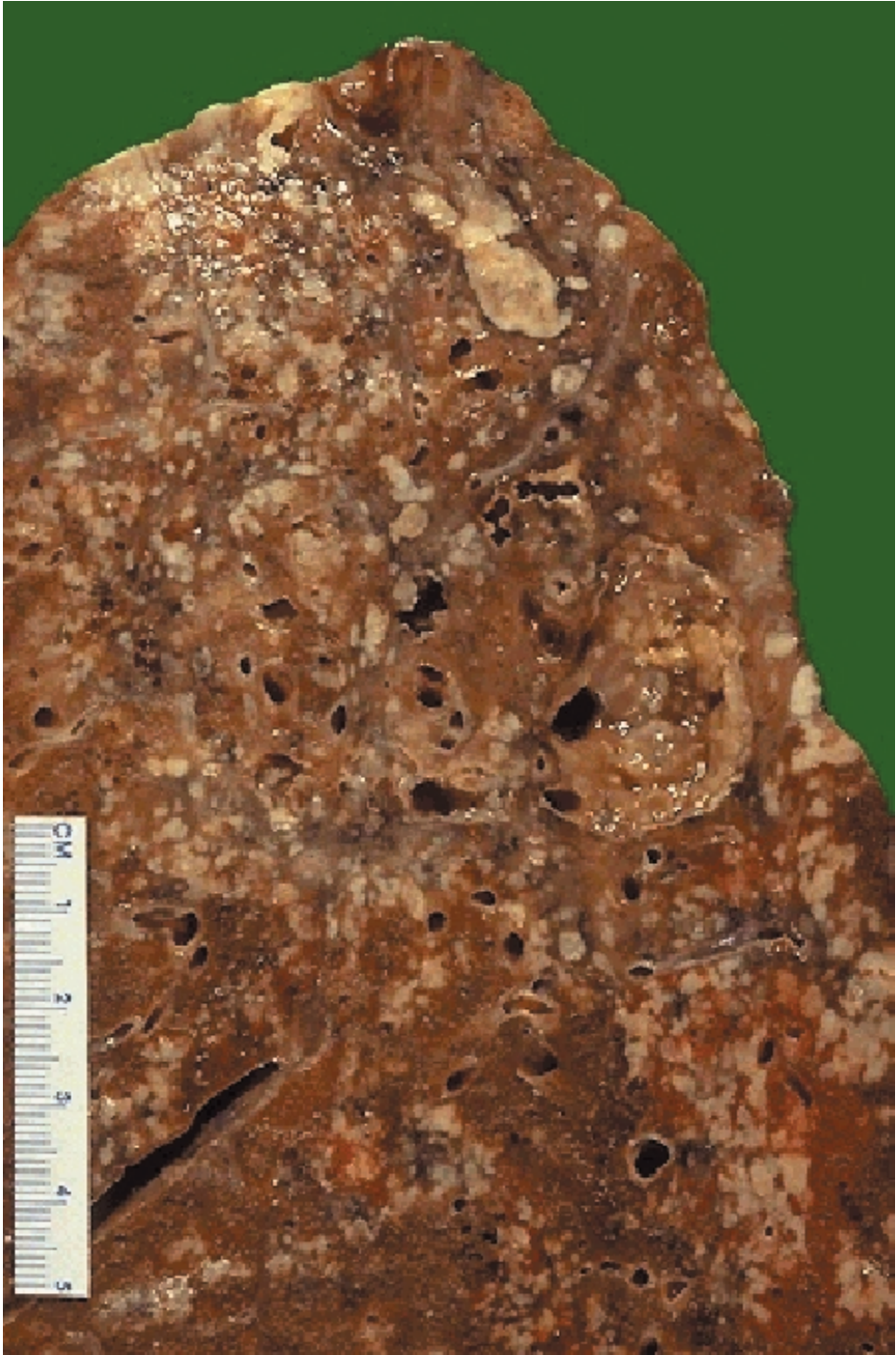


Figura 43. Visión macrosópica de un pulmón afecto de tuberculosis. La necrosis caseosa es extensa, pudiendo apreciarse también una gran cavitación.

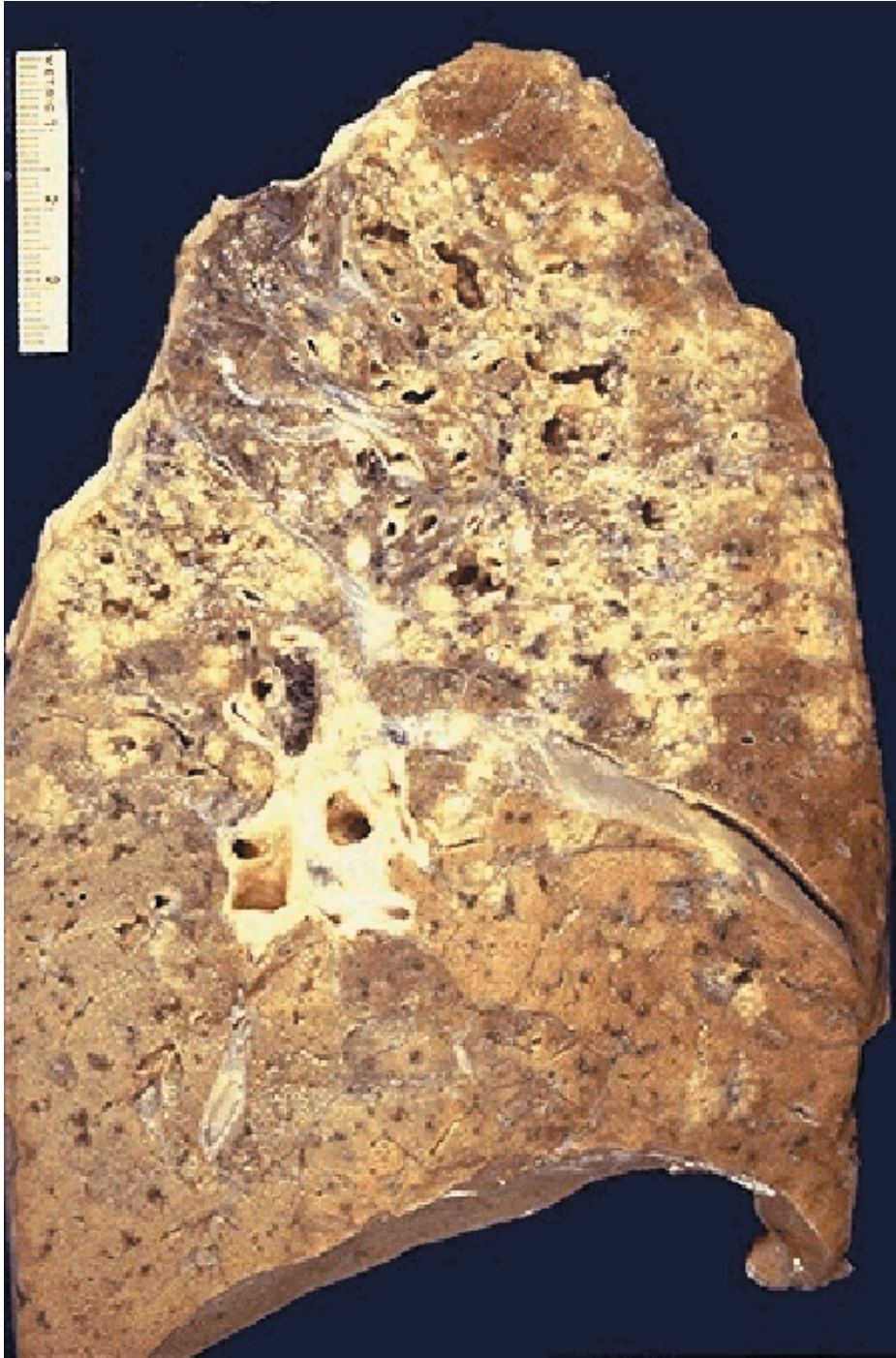


Figura 44. Visión macrosópica de un pulmón afecto de tuberculosis. La necrosis caseosa es extensa, pudiendo apreciarse también una marcada diseminación broncógena.

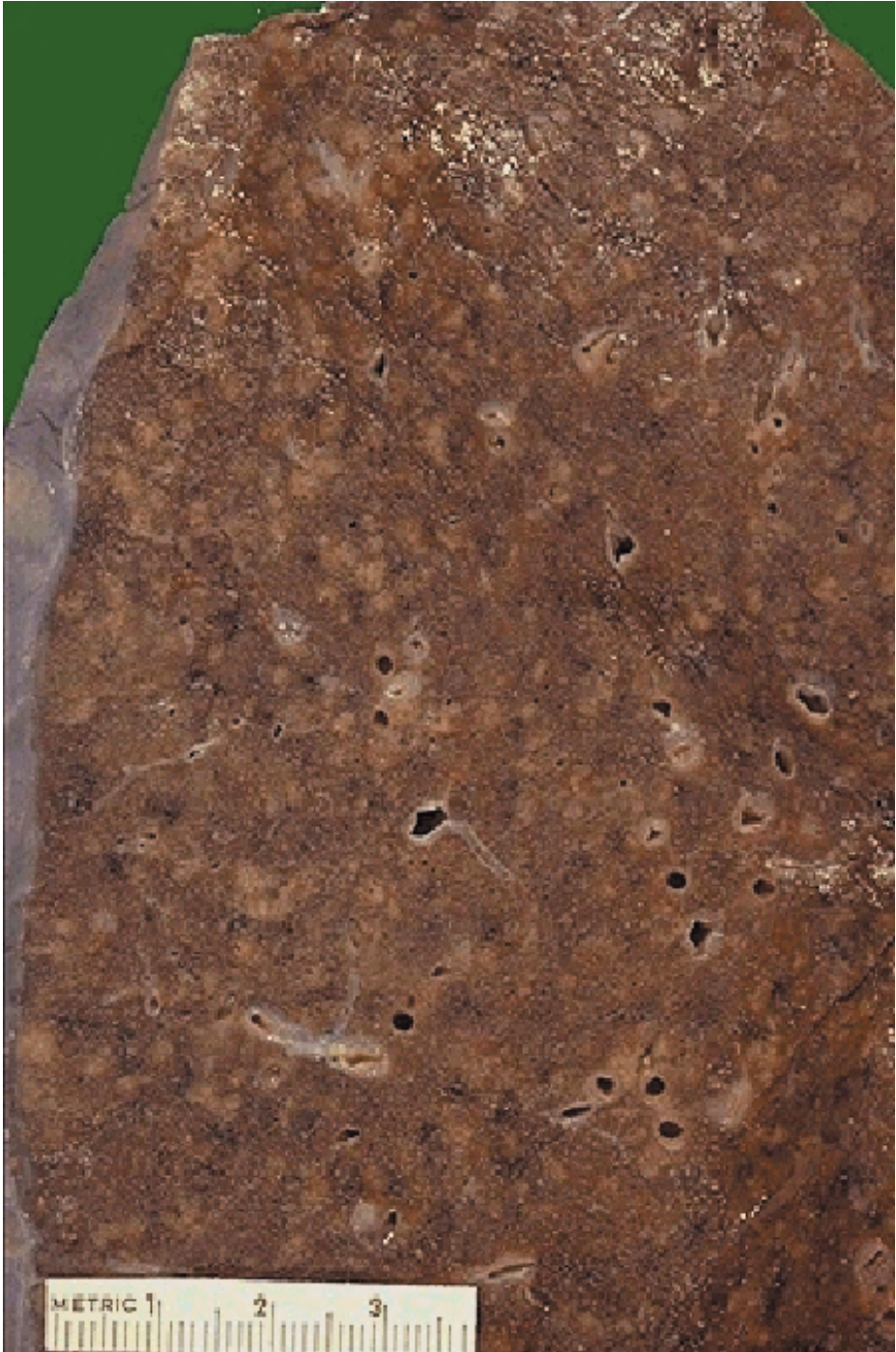


Figura 45. Visión macroscópica de un pulmón afecto de tuberculosis miliar. Se puede observar el patrón miliar de todo el pulmón.

Métodos no convencionales en el diagnóstico de la tuberculosis. Nuevas técnicas

Este apartado será detenidamente analizado en el siguiente capítulo. Sin embargo, aquí es necesario comentar que, a pesar de la multitud de técnicas que han proliferado en los últimos 20 años, prácticamente ninguna está indicada en el diagnóstico de rutina de la TB de los países con escasos o medios recursos económicos. A pesar de ventajas concretas aportadas por algunas de ellas, la gran mayoría son muy costosas y complicadas. Por ello, el diagnóstico convencional o de rutina de la TB se debe basar en los cinco grandes apartados desarrollados previamente.

Conclusiones sobre el diagnóstico de la tuberculosis por métodos convencionales

Resumen del apartado

Diagnóstico de la TB:

1. *Certeza*: Cultivo positivo con identificación del complejo *M. tuberculosis*
2. *Alta probabilidad*: Justifica el iniciar tratamiento y aceptar el caso en condiciones de PNT:
 - Baciloscopia positiva. No necesario cultivar
 - Necrosis caseosa en la pieza de biopsia (debe cultivarse)
3. *Exclusión*:
 - Fundamentado en datos clínicos, radiológicos y de laboratorio
 - Siempre necesario procesar muestras para baciloscopia y cultivo

En base a todo lo razonado en este capítulo, el único diagnóstico de certeza de TB es el cultivo positivo, con identificación de la micobacteria como perteneciente al complejo *M. tuberculosis*. En los países con escasos o medios recursos económicos el cultivo debe realizarse en medios sólidos, preferentemente Löwenstein-Jensen y la identificación por pruebas bioquímicas.

Se considera diagnóstico de alta probabilidad de TB a aquellos casos con baciloscopia positiva, o aquellos en los que, por determinadas razones, se ha tenido que recurrir a la toma de biopsias y el estudio histológico de las mismas evidencia granulomas con necrosis caseosa sugestivos de TB. Sin embargo, en base a su elevada especificidad, rapidez, sencillez y bajo costo, en condiciones de PNT, se puede aceptar como diagnóstico de certeza una tinción en la que se observen bacilos ácido-alcohol resistentes. Esta baciloscopia positiva, que debe realizarse por el método de Ziehl-Neelsen, es sufi-

ciente para aceptar el caso como TB, pasarlo al programa nacional de control de la TB (PNT) e iniciar tratamiento específico. La visión de granulomas en la pieza de biopsia, si se acompaña de un cuadro clínico y radiológico compatible y se han descartado otras posibles enfermedades, también es suficiente para aceptar el caso como TB, pasarlo al PNT e iniciar tratamiento.

En los países con escasos o medios recursos económicos no se deben cultivar todas las muestras con baciloscopia positiva, pues más del 99% de estos casos corresponden a TB y el cultivo sólo encarnaría complejidad en el manejo de los casos en el nivel periférico, así como un incremento no despreciable de los gastos. Tan sólo se debe recurrir a este cultivo en los casos en los que varios seriados de baciloscopias (separados por un mínimo de 2-3 semanas) son negativos, persiste la sintomatología y se pueden descartar otras enfermedades. También en los casos en los que existe sospecha de resistencia a fármacos o en los que la enfermedad puede estar producida por otras micobacterias. Sin embargo, sí se deben cultivar todas las piezas de biopsia con sospecha de TB.

Por último, también se puede aceptar como caso de TB a aquellos enfermos con síntomas y radiología altamente sugestivos de TB en los que todos los estudios microbiológicos (baciloscopia y cultivo) hayan sido negativos, se hayan descartado otras posibles enfermedades y se curen con el tratamiento antituberculoso. Este es el denominado diagnóstico por exclusión, que exige que se hayan realizado estudios microbiológicos, aunque estos hayan sido negativos. Este grupo de enfermos no debería superar nunca el 10% del total. Sin embargo, no se debe aceptar diagnóstico de TB sólo en base a criterios clínicos y radiológicos, sin realización de estudios microbiológicos, hecho que, desafortunadamente, se encuentra aún con demasiada frecuencia.

Capítulo 8 - Métodos no convencionales y nuevas técnicas en el diagnóstico de la tuberculosis

Resumen del capítulo

En los últimos 10-15 años se ha disparado la investigación en el campo del diagnóstico de la TB, con la obtención de gran cantidad de técnicas. Sin embargo, la práctica totalidad de ellas no están indicadas en el diagnóstico de rutina de la TB de los países con escasos o medios recursos económicos. A pesar de ventajas concretas aportadas por algunas de ellas, no han conseguido desbancar de sus indicaciones a la baciloscopia y el cultivo. Además, la gran mayoría de ellas son muy costosas y complicadas de realizar.

De todos los métodos expuestos en el presente capítulo, habría que destacar lo siguiente:

1. La baciloscopia mediante tinción con fluorocromos (auramina) aporta la ventaja de que los bacilos, al verse fluorescentes, se pueden observar mucho mejor y se puede trabajar en el microscopio con menos aumentos, lo que permite observar muchos más campos en menos tiempo. Consigue un ahorro de tiempo que la hace costo-eficaz en laboratorios que procesan más de 25-30 baciloscopias por técnico y día.
2. Los medios de cultivo líquidos aportan las importantes ventajas de tener una mayor sensibilidad que los medios sólidos y, sobre todo, de la mayor rapidez en la detección del crecimiento micobacteriano, acortando 2-3 semanas el resultado. Sin embargo, sus limitaciones más importantes son sus mayores tasas de contaminación, la dificultad para reconocer cultivos mixtos y la incapacidad de observar la morfología de las colonias.
3. Las nuevas técnicas de identificación de micobacterias, aunque aportan las ventajas de sencillez y rapidez, su elevado coste y la poca relevancia epidemiológica y clínica que tiene la identificación de las especies diferentes del complejo *M. tuberculosis* en los países de alta endemia (más del 99% de las enfermedades producidas por micobacterias son causadas por *M. tuberculosis*), hace que no se puedan recomendar para su uso en los países con escasos o medios recursos económicos.
4. Es impresionante observar la cantidad de nuevos métodos que se han descrito para realizar pruebas de sensibilidad a fármacos, algunos de ellos muy atractivos, rápidos y sencillos. Sin embargo, su elevado costo, la falta de reproducibilidad en muchos de ellos, y la necesidad de su estandarización, hacen que ninguno se pueda recomendar de rutina en los países con escasos o medios recursos económicos.

5. Las técnicas con capacidad de amplificar los ácidos nucleicos son rápidas (resultados en menos de 1 día) y altamente sensibles, pero tienen las importantes limitaciones de su elevado costo, de los falsos negativos que puede aportar y de la interpretación clínica que hay que realizar siempre de un resultado positivo.
6. Los estudios de biología molecular pueden ayudar en el campo de la epidemiología, sobre todo en: a) conocer el patrón epidemiológico general en una población y en el control de epidemias, b) en la diferenciación de las recaídas de las reinfecciones exógenas, y c) en el estudio de contaminaciones cruzadas en el laboratorio. Sin embargo, son técnicas muy caras y sus resultados deben ser evaluados conjuntamente con la epidemiología convencional.
7. La determinación de adenosina desaminasa (ADA) en líquido de serosas afectas por TB ha sido lo suficientemente validada como para que pueda recomendarse su determinación en los países con recursos económicos medios, no en los países más pobres.

En este apartado se van a exponer las nuevas técnicas diagnósticas en TB, aunque quizás sea más correcto denominarlas como no convencionales, ya que algunas de ellas se llevan aplicando desde hace bastantes años. En cada una de ellas se va a repasar la metodología, indicaciones y ventajas, concluyendo con los inconvenientes que las llevan a no recomendarlas de rutina en el diagnóstico de la TB. Se ha considerado conveniente dividir este capítulo en ocho apartados, siete dedicados a métodos meramente microbiológicos, quizás el campo en el que más se ha investigado, y el octavo al resto.

Siguiendo la secuencia lógica de la exposición realizada en el diagnóstico microbiológico, los siete apartados de este capítulo dedicados a técnicas bacteriológicas nuevas o no convencionales se han dividido de la siguiente forma: baciloscopia, cultivo, identificación, antibiograma, amplificación genética, diagnóstico serológico y el aporte que pueden dar las técnicas microbiológicas al conocimiento de la epidemiología de esta enfermedad.

Técnicas no convencionales de baciloscopia

Resumen del apartado

La tinción con fluorocromos (auramina), aunque es igual de eficaz que la de Ziehl-Neelsen, en base a sus ventajas e inconvenientes, tan sólo estaría indicada en aquellos laboratorios que procesan más de 25-30 baciloscopias por técnico y día. La ventaja de este método es que al verse los bacilos fluorescentes, se pueden observar mucho mejor y se puede trabajar en el microscopio con menos aumentos, lo que permite observar muchos más campos en menos tiempo.

Aunque la técnica más ampliamente usada y la recomendada como estándar es la Ziehl-Neelsen, la *tinción con fluorocromos* (auramina) es igual de eficaz y se basa en el mismo principio de la ácido-alcohol resistencia. La ventaja de este método es que al verse los bacilos fluorescentes (Figura 46), se pueden observar mucho mejor y se puede trabajar en el microscopio con menos aumentos, lo que permite observar muchos más campos en menos tiempo. Así, mientras la tinción de Ziehl-Neelsen se practica a 1.000 aumentos y requiere un mínimo de 10-15 minutos de observación, la tinción con fluorocromos permite trabajar a 200-400 aumentos, lo que permite practicar un examen más rápido de la preparación (2-3 minutos). Sin embargo, las extensiones positivas por este método deben ser confirmadas con la tinción de Ziehl-Neelsen, ya que esta permite observar mejor algunos detalles de la morfología de los bacilos que, en manos de un microbiólogo experto, pueden orientar acerca de la posible micobacteria causante del proceso.

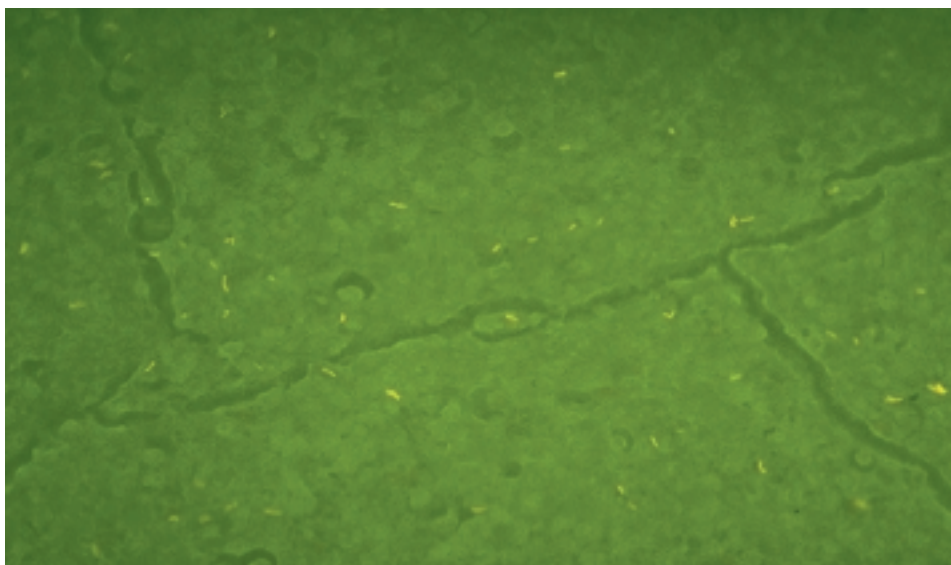


Figura 46. Baciloscopia directa de esputo por la técnica de la auramina-rodamina. *M. tuberculosis* se ve como pequeños filamentos amarillos fluorescentes sobre fondo verde.

Esta es la principal ventaja, el ahorro de tiempo. Sin embargo, tiene inconvenientes importantes, como son que requiere un equipo técnico y materiales más costosos y complejos de mantener, así como la necesidad de un aporte eléctrico continuo, que en zonas muy pobres puede ser un problema.

Por todo lo expuesto, esta técnica sólo puede recomendarse en aquellos laboratorios que procesan más de 20-30 baciloscopias diarias por cada téc-

nico, donde el mayor ahorro de tiempo justificará el incremento en los costos de equipo y materiales. Esto, en la práctica, tan sólo se cumple en muy pocos laboratorios de los países con escasos o medios recursos económicos.

También es posible preparar las extensiones de las muestras con una citocentrífuga, lo que permite concentrar las micobacterias en un espacio reducido del portaobjetos. Esto facilita, tras la tinción, una mayor sensibilidad y comodidad en la observación.

Nuevos métodos de cultivo de micobacterias

Resumen del apartado

El Bactec hay que considerarlo uno de los avances diagnósticos más importantes de los últimos 20 años. Aporta un importante ahorro de tiempo – tanto en la detección del crecimiento como en el antibiograma – y mayor sensibilidad, aunque tiene los inconvenientes de trabajar con material radiactivo y su elevado costo. Los nuevos métodos de cultivos líquidos han ganado al conseguir sustituir el material radiactivo y al haber conseguido que sean sistemas completamente automatizados, lo que facilita la manipulación. Sin embargo, son métodos tremendamente caros, por lo que, en la actualidad, su utilización sólo estaría indicada en los laboratorios de referencia de los países más ricos.

Con respecto a los sistemas bifásicos, aunque es más sensible que el Bactec y no necesita instalación radiactiva, pierde parte de la principal ventaja de éste, su mayor rapidez. Este aspecto, su elevado costo y algunos problemas observados en la identificación y antibiograma limita mucho sus indicaciones. Por último, no se justifica la utilización de técnicas de hemocultivo para micobacterias, de manejo clínico muy especializado en los países con escasos o medios recursos económicos. En base a la elevada endemia de la zona, ante un cuadro sugestivo de TB, aunque sea fiebre de origen desconocido, en un paciente con VIH está indicado el iniciar tratamiento antituberculoso empírico. No se pueden gastar los importantes recursos que supone tener estos métodos para el nulo beneficio epidemiológico que se puede obtener.

En un intento por solucionar el principal inconveniente de los cultivos, se ha investigado intensamente, en las dos últimas décadas, por obtener técnicas más rápidas y que a la vez pudieran ser más sensibles. Esto ha permitido introducir en los laboratorios clínicos tres importantes avances: 1) medios de cultivo líquidos, 2) medios de cultivo bifásicos (MB-Septi-Check^R) y 3) técnicas adecuadas para aislar micobacterias de la sangre (hemocultivo).

Medios de cultivo líquidos

Todos ellos presentan las importantes ventajas de tener una mayor sensibilidad que los medios sólidos y, sobre todo, de la mayor rapidez en la detección del crecimiento micobacteriano, acortando 2 a 3 semanas el resultado. Sin embargo, sus limitaciones más importantes son sus mayores tasas de contaminación, la dificultad para reconocer cultivos mixtos y la incapacidad de observar la morfología de las colonias.

Existen dos sistemas de cultivo líquido, los radiométricos (Bactec 460 TB) y los no radiométricos (MGIT, ESP, MB/Bact, etc).

Métodos radiométricos (Sistema Bactec^R)

Para laboratorios de referencia el sistema Bactec es, sin duda, el avance diagnóstico más contrastado y útil que se ha obtenido en micobacteriología clínica en los últimos 20 años. Detectan, automáticamente, el crecimiento micobacteriano midiendo la cantidad de $^{14}\text{CO}_2$ producido por la metabolización de sustratos (ácidos grasos) marcados con ^{14}C . Se utilizan viales conteniendo 4 ml de medio 7H12 de Middlebrook, que admiten inóculos de hasta 0,4 ml.

En relación a los sistemas tradicionales de cultivo, el sistema Bactec tiene las siguientes ventajas:

1. ahorro de tiempo (15-20 días) en la detección del crecimiento;
2. mayor sensibilidad, tanto para el aislamiento de *M. tuberculosis* como de otras micobaterias;
3. posibilidad de identificar *M. tuberculosis* en 4-5 días y de realizar antibiogramas a los fármacos de primera línea (incluyendo PZA) en 3-6 días, en lugar de los 21-42 días de los medios sólidos;
4. posibilidad de realizar identificación y antibiogramas sin necesidad de hacer subcultivos.

Sin embargo, tiene también una serie de importantes inconvenientes, como:

1. necesidad de uso de radioisótopos;
2. muy elevado coste del equipo, reactivos y mantenimiento;
3. necesidad de uso de jeringas, que puede ocasionar posibles contaminaciones cruzadas entre muestras, así como potencial formación de aerosoles;
4. laborioso, ya que emplea un sistema semiautomatizado.

Por lo tanto, el principal inconveniente del sistema Bactec reside en tener que trabajar con ^{14}C , lo que requiere disponer de los permisos necesarios para la manipulación y almacenamiento de este compuesto radiactivo.

Por todo lo expuesto, tan sólo estaría indicado en los laboratorios de referencia de los países industrializados. En los países con escasos o medios recursos económicos no tiene justificación, ya que su principal ventaja, ahorro de tiempo, no justifica su elevado costo. Tan sólo se podría valorar el tener este método en el laboratorio de referencia nacional de los países con recursos económicos medios, nunca en los más pobres. Es necesario razonar que en este grupo de países la prioridad sigue siendo el caso con baciloscopia positiva y, en el caso de estar ante un enfermo con baciloscopia negativa y cultivo positivo, el esperar algunas semanas más para confirmar el diagnóstico (la gran mayoría de ellos ya llevarán tratamiento), prácticamente no influirá ni sobre la situación personal del paciente ni sobre la epidemiología de la TB en la comunidad.

Sistemas automatizados no radiométricos

En los últimos años, con la finalidad de obviar las limitaciones del sistema Bactec, se han diseñado y fabricado nuevos sistemas de cultivo líquido no radiométricos de lectura automatizada. La manipulación de los viales es más sencilla, ya que la lectura de los frascos está totalmente automatizada, lo que además ahorra tiempo al personal técnico. Mantienen, sin embargo, todas las ventajas expresadas para el Bactec, con el añadido de que al ser sistemas completamente automatizados, están realizando una lectura continua del crecimiento micobacteriano. Sin embargo, el gran inconveniente es su elevadísimo precio, que prácticamente contraindica su uso en la mayoría de países con escasos o medios recursos económicos.

Los sistemas que más se han utilizado en los últimos años son: 1) MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube System®), 2) Bactec 9000 MB System, 3) ESP Culture System II-Myco, y 4) Sistema MB-BacT Mycobacteria Detection. Todos ellos tienen la metodología del Bactec, pero el marcaje radiactivo ha sido sustituido por la incorporación de un compuesto de rutenio (que emite fluorescencia detectable a medida que disminuye la tensión parcial de O₂ del medio, como consecuencia del metabolismo microbiano), u otras sustancias, de modo que la positividad del cultivo se basa en la detección del consumo de oxígeno por las micobacterias, o en la disminución de la presión de la atmósfera del vial, o en la liberación de CO₂ del medio de cultivo.

Medios de cultivo bifásicos no radiométricos (MB-Septi-Check®)

Hace unos años se introdujo en el mercado un sistema bifásico para el cultivo de micobacterias (MB Septi-Check®), en el que se pretendía obtener una rapidez y sensibilidad similar al Bactec, sin necesidad de utilizar isótopos radiactivos. Se trata de frascos que contienen 20 ml de caldo 7H9 de Middlebrook, a los que puede anexionarse a la parte superior un dispositivo que contiene diferentes medios sólidos.

Este sistema posee algunas ventajas sobre el Bactec ya que, al permitir utilizar inóculos de siembra mayores, su sensibilidad es algo superior a aquél. Además, ofrece la posibilidad de disponer de un crecimiento sobre la fase sólida que puede utilizarse para practicar pruebas de identificación sin necesidad de realizar resiembras adicionales, facilitando además la detección de cultivos mixtos. Los principales inconvenientes del MB-Septi-Check® son los siguientes: la detección del crecimiento es más lenta que en el Bactec, no permite realizar estudios de sensibilidad *in vitro*, y falla con frecuencia el sistema de identificación presuntiva de *M. tuberculosis* que lleva incorporado en su fase sólida.

Sistemas para cultivo de micobacterias en sangre (hemocultivos)

El notable incremento de las infecciones diseminadas por *M. avium-intracellulare* y *M. tuberculosis* en pacientes con SIDA ha estimulado la introducción de técnicas que permiten la detección de micobacterias en sangre. Dentro de estos sistemas, los más adecuados son los basados en la técnica de lisis-centrifugación, en el sistema radiométrico, o en los nuevos sistemas de cultivo automatizados.

Ambos sistemas tienen una sensibilidad similar. La principal ventaja de la lisis-centrifugación es que permite cuantificar el número de bacterias por mililitro de sangre y controlar seriadamente la eficacia del tratamiento administrado. Por el contrario, la siembra directa de la sangre en medio 13A y control posterior por el sistema radiométrico evita muchas manipulaciones peligrosas, que son obligadas con el método de lisis-centrifugación.

Su uso está indicado en pacientes con SIDA con linfocitos CD₄ por debajo de 50 y fiebre de origen desconocido, pero sólo en países con elevados recursos económicos.

Nuevas técnicas de identificación de micobacterias

Resumen del apartado

A pesar de las ventajas de sencillez y rapidez que aportan todas estas nuevas técnicas de identificación, su elevado coste y la poca relevancia epidemiológica y clínica que tiene la identificación de las especies diferentes del complejo *M. tuberculosis* en los países de alta endemia (más del 99% de las enfermedades producidas por micobacterias son causadas por *M. tuberculosis*), hace que no se puedan recomendar para su uso en los países con escasos o medios recursos económicos.

Las evidentes limitaciones de las técnicas de identificación bioquímica estándar (complejidad, lentitud y falta de reproductividad) ha estimulado el desarrollo de métodos rápidos de identificación. Entre ellos destaca el test de NAP en Bactec 12B, la cromatografía y la identificación mediante métodos moleculares.

Test de NAP en Bactec 12B

El p-nitro-alfa-acetilamino-beta-hidroxypropiofenona (NAP) es un precursor de la síntesis del cloranfenicol que inhibe el crecimiento del complejo *M. tuberculosis*, pero no a las micobacterias ambientales. Se inocula la cepa a identificar en dos frascos, uno de Bactec 12B, y otro de Bactec 12B conteniendo NAP. Si la micobacteria crece en el vial Bactec 12B, pero no crece en el vial que además contiene NAP, quiere decir que corresponde a una de las especies que integran el complejo *M. tuberculosis*. El resultado del test se tiene antes de una semana y se evita la necesidad de efectuar resiembras en medios sólidos para pruebas de identificación bioquímica estándar.

Cromatografía

Tal como ya se ha expuesto, las micobacterias se caracterizan por poseer una pared celular extraordinariamente rica en lípidos complejos (ceras, ácidos micólicos, ácidos grasos de cadena larga, glucolípidos, etc). El contenido lipídico de la pared es un carácter estable y específico para cada especie de micobacteria.

Entre los lípidos micobacterianos más estudiados, por su valor taxonómico, destacan los ácidos micólicos y otros ácidos grasos de la pared celular. Los ácidos micólicos pueden separarse con relativa facilidad en su forma de ésteres metílicos por cromatografía en capa fina (CCF) en gel de sílice. El estudio de los ácidos micólicos por CCF separa las micobacterias en grupos y la identificación definitiva se lleva a cabo por cromatografía de gases (CG).

A pesar de su elevada especificidad y de que ya existen sistemas automatizados capaces de realizar la técnica, el equipo y los materiales son muy costosos. Por ello, sólo se puede recomendar en laboratorios de referencia de los países industrializados con experiencia en el tema.

Identificación mediante sondas genéticas

El desarrollo de la biología molecular ha permitido identificar secuencias de ADN o ARN específicas de cada especie micobacteriana. Para hibridar con estas secuencias se han preparado sondas genéticas, fragmentos de ácidos nucleicos complementarios marcados con isótopos radiactivos o sustancias cromógenas.

Una sonda es un reactivo biológico constituido por un fragmento de ADN que posee una secuencia de bases complementaria a la de un fragmento del genoma de un microorganismo. Las sondas están marcadas con diversos indicadores fáciles de detectar: isótopos radiactivos (sondas calientes) o sustratos cromógenos (sondas frías).

Cuando se libera el ácido nucleico de un microorganismo y después se desnaturaliza el ADN liberado (se separan las dos hebras que forman la molécula de ADN por procedimientos físicos a temperatura de 90 a 140°C) la sonda es capaz de fijarse (hibridarse) con su fragmento homólogo, si existe. La hibridación de la sonda a su fragmento homólogo se detecta fácilmente gracias al marcador que se ha incorporado.

Actualmente se dispone de sondas frías comercializadas (Gen-Probe^R, Syngene^R) para identificación de *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* y *M. gordonae*. No existen sondas comercializadas para el resto de especies de micobacterias.

Entre las principales ventajas de las sondas genéticas hay que destacar la sencillez de su manipulación, permitiendo su adaptación a cualquier laboratorio, su rapidez, permitiendo la identificación en 2 horas, y su elevada especificidad. Los principales inconvenientes son que no identifica especies dentro del complejo *M. tuberculosis*, y, sobre todo, su elevado coste, por lo que su uso debe quedar limitado a laboratorios de referencia de los países industrializados.

Identificación mediante otras técnicas moleculares diferentes de las sondas

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), al multiplicar por millones de veces un fragmento determinado de ADN, es aplicable a la identificación de diferentes maneras. Se puede proceder de tres maneras:

1. Amplificar con los cebadores apropiados y detectar después un fragmento específico de una determinada especie por electroforesis y tinción con bromuro de etidio.
2. Amplificar un fragmento de ADN común a todas las especies de micobacterias y posteriormente reconocer el amplificado con sondas específicas de especie.
3. Amplificar un fragmento de ADN común a todas las especies de micobacterias, someterla a lisis con enzimas de restricción y visualizar los fragmentos de restricción en gel de agarosa, tras teñir con bromuro de etidio. Esta metodología, conocida como reacción en cadena de la polimerasa y análisis del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (PRC o PCR-RFLP), es de gran utilidad en la identificación rápida de las especies del género *Mycobacterium*.

La caracterización de las regiones hipervariables de la molécula 16S ARNr, específicas de las especies micobacterianas, ha permitido el desarrollo de un esquema de identificación de las micobacterias basado en la secuenciación de sus ácidos nucleicos. Tras amplificar un fragmento genómico por PCR, se realiza la secuenciación, y la identificación de especie se logra al comparar el resultado obtenido con las regiones específicas conocidas de cada especie micobacteriana. Con esta tecnología se han podido identificar y describir nuevas especies del género *Mycobacterium*.

Nuevos métodos de antibiogramas

Resumen del apartado

Todos los métodos expuestos en este apartado sólo están indicados en muy escasos laboratorios de referencia de los países industrializados. A pesar de lo atractivo de muchos de estos métodos y de que no se les puede negar sus ventajas de rapidez y, en algunos casos, de sencillez en su manipulación, lo elevado de su costo, la falta de reproductibilidad en muchos de los métodos, y la necesidad de su estandarización, hacen que ninguno de ellos se pueda recomendar para su uso en los países con escasos o medios recursos económicos. Una vez más es necesario insistir cómo en estos países la máxima prioridad es el diagnóstico y tratamiento de los casos con baciloscopia positiva. Tal como se expondrá en el capítulo de retratamiento (Capítulo 10), en estas zonas el manejo de los casos con posibles resistencias debe entrar dentro de los planes estandarizados de tratamiento de los programas. En estas circunstancias, el ahorrar 2-3 semanas en conocer el resultado de los tests de sensibilidad no aporta ningún beneficio, sobre todo porque, con frecuencia, las circunstancias operacionales condicionan también importantes retrasos. Ante todo esto, y en el caso de necesitar diseñar un esquema de retratamiento (se discutirá en el Capítulo 10), será necesario obtenerlo de una detallada y dirigida historia de fármacos tomados en el pasado.

La OMS y la UICTER recomiendan que se utilice, preferentemente, el método de las proporciones u otros métodos estandarizados, con las concentraciones de antibiótico establecidas para cada medio. También aconsejan que existan controles de calidad internos (control de cada lote de medio y antibiótico; y usar cepas de referencia) e internacionales (el mínimo requerimiento es una concordancia del 90% para H y R).

Los métodos de antibiograma de referencia, sobre medio sólido, se desarrollaron en la década del 1960. Posteriormente, no se volvieron a encontrar avances significativos hasta la década de los 1980 con la llegada del Bactec. Sin embargo, la proliferación que se ha producido en este campo en la década de los 1990 ha sido impresionante, en parte debido a la epidemia de SIDA y a la necesidad de detectar lo más rápidamente posible las probables resistencias de estos enfermos. La descripción de todos estos métodos es casi interminable: citometría de flujo, detección de ARNr, indicadores de oxidoreducción, MGIT, MB redox, látex-alfa antígeno, E-test, secuenciación, ESP Mycosystem, PCR-SSCP, MycoBact/Alert3D, Inno-Lipa, detección de ATP, PCR heteroduplex, expresión de genes luciferasa, cromatografía, etc.

Sin embargo, la mayoría de los métodos expuestos aún no están lo suficientemente validados y se necesitan más trabajos que los evalúen en comparación con los métodos de referencia. Y, hasta la fecha, los únicos métodos reconocidos como referencia son cuatro, tres de ellos cociente de resistencias, concentraciones absolutas y método de las proporciones sobre medios de cultivo sólidos, cuya lectura es visual y que demora 21-28 días; y uno sobre medio líquido (sistema radiométrico Bactec 460), con lectura semiautomatizada y que tarda 3-5 días en aportar los resultados. Estos tiempos hay que sumarlos al que se emplea en obtener el cultivo de la muestra. El método de las proporciones es el método de referencia que más se ha utilizado y debe ser el único recomendado a realizar en los países con escasos o medios recursos económicos. Su mayor inconveniente es la lentitud en dar los resultados, por lo que, los países industrializados trabajan con sistemas más rápidos en medio líquido, aunque, hasta la fecha, sólo es aceptado que el sistema semiautomatizado Bactec 460TB es el que se correlaciona bien con el método de referencia. A los sistemas completamente automatizados (no radiométricos), que aportan la misma rapidez que el Bactec, aún se les debe considerar en fase de desarrollo. Son, en cualquier caso, el futuro para los países con recursos ilimitados.

Los estudios de la sensibilidad de *M. tuberculosis* pueden realizarse mediante técnicas fenotípicas, o genéticas.

Estudio de la sensibilidad mediante técnicas fenotípicas

El estudio de las resistencias en *M. tuberculosis* por estos métodos fenotípicos puede realizarse en medios sólidos, en medios líquidos o mediante nuevas tecnologías aún en evaluación.

Sensibilidad de M. tuberculosis en medio sólido

Los métodos más utilizados en este medio sólido son:

1. *Método de las proporciones, en medio de Löwenstein-Jensen*, bien mediante técnica indirecta – siembra de varias diluciones centecimales, o directa en muestras con gran carga bacilar. Es, tal como se ha expuesto, el único recomendable para los países con escasos o medios recursos económicos.
2. *Sensibilidad en medios 7H10 ó 7H11 de Middlebrook*. Aquí se emplean placas con medios semisintéticos de Middlebrook. El resultado se puede conocer a las 2-3 semanas.
3. *Sistema E-test*. Este método dispone de tiras impregnadas con concentraciones crecientes de diferentes antimicrobianos. La suspensión de la micobacteria se distribuye sobre placas con medio 7H11 de Middlebrook. Es un método cómodo y rápido (5-10 días), aunque sus principales inconvenientes residen en que no siempre es fácil interpretar el resultado de la concentración inhibitoria mínima (CIM) y en que la contaminación de las placas es relativamente fácil. Se debe evaluar más tiempo para saber si correlaciona bien con los métodos estándar.

Sensibilidad de M. tuberculosis en medio líquido

Las grandes ventajas de estos medios son su ahorro de tiempo (resultados en 4-14 días) y su manipulación más sencilla, aunque su elevado costo, el uso de material radiactivo en el caso del Bactec, y el que la gran mayoría de ellos no hayan sido lo suficientemente contrastados, contraindican su uso en los países con escasos o medios recursos económicos. Los métodos más utilizados en este medio líquido son:

1. *Sistema Bactec 12B*. Es una adaptación al medio líquido del método de las proporciones en medio sólido. Es el único método sobre medio líquido que ha sido evaluado durante años y que ha sido validado en relación con las técnicas de referencia. Es un método ampliamente usado en los países industrializados por su rapidez, sencillez, reproductibilidad y concordancia con el método clásico de las proporciones.

2. Otros sistemas líquidos (*ESP II*, *MB-BacT*, *MGIT*, *Bactec 9000MB*). A pesar de su buen futuro, la gran mayoría de ellos no ha sido lo suficientemente contrastado y no están suficientemente validados.
3. *Método de microdilución en caldo*. Algunos autores han propuesto métodos de microdilución en caldo para conocer la CIM de los quimioterápicos frente a *M. tuberculosis* y sugieren el empleo del colorante azul de alamar o bromuro de difeniltetrazolio para facilitar la lectura de la CIM. Ello les permite detectar la resistencia a rifampicina en sólo 3 días.
4. *Método de macrodilución*. Es una adaptación del sistema Bactec 460 para conocer tanto la CIM como la concentración bactericida mínima (CBM) de las cepas de *M. tuberculosis* y de otras micobacterias a cada uno de los fármacos analizados. Este sistema es fácilmente aplicable a los estudios de sinergia de las asociaciones de diferentes fármacos.

Estudios de sensibilidad in vitro de M. tuberculosis por nuevas tecnologías

La aparición de TB con multirresistencias ha agudizado la necesidad de disponer de métodos que permitan conocer rápidamente la sensibilidad a los fármacos antituberculosos. Estas tecnologías, que aún están en evaluación y no han sido lo suficientemente validadas, son:

1. *Luciferase reporter phage assay*. En este método, las micobacterias vivas son infectadas por micobacteriófagos TM4 que expresan el gen luciferasa y, tras adición de sustrato de luciferina, emiten fotones de luz. La cantidad de luz es proporcional al número de bacilos viables. Si las micobacterias se ponen en contacto con un fármaco antituberculoso al que son sensibles, serán destruidas y los fagos no las podrán infectar, dejando de emitir luz. Aporta resultados en pocos días.
2. *Sistema PhaB (phage amplified biologically)*. Se utiliza un micobacteriófago que presenta un ciclo lítico en *M. tuberculosis* y *M. smegmatis*. Las ventajas de este sistema son su sencillez, su rapidez (4 días), su reducido precio, la no necesidad de aparataje costoso y la bioseguridad, pues muchas micobacterias están muertas por el fago. En el momento actual, la concordancia frente al método de las proporciones es buena para R (95%), pero insuficiente para H (85%).
3. *Citometría de flujo*. Las ventajas de este sistema son su rapidez (24-30 horas), sencillez de realización y el uso de reactivos baratos. Sus inconvenientes son el elevado coste del citómetro de flujo y la necesidad de trabajar en un nivel alto de bioseguridad. Este sistema ha sido aplicado con buenos resultados en estudios de sensibilidad *in vitro* de micobacterias ambientales (*M. avium*, *M. marinum*, *M. fortuitum* y *M. goodii*) frente a numerosos antibióticos.

Estudio de la sensibilidad mediante técnicas genéticas

Estos estudios, sobre todo el de los polimorfismos genéticos, a partir de muestra clínica o de cultivo de micobacterias, requiere la disponibilidad de infraestructuras realmente costosas en material y tiempo, lo que reduce su posible uso sólo para laboratorios de investigación de países industrializados. Las técnicas genéticas que más se han utilizado han sido:

Sondas ADN

Se ha preconizado el uso de *sondas de ADN* comerciales para el estudio de la sensibilidad de cepas de *M. tuberculosis* a H y R. La sensibilidad y especificidad para detectar las cepas resistentes a H y R son del 96% y 100% a los 5 días de incubación.

Actualmente se intenta poner a punto técnicas que permitan conocer precozmente la resistencia a los distintos fármacos a partir de la detección (directamente de la muestra clínica, o del cultivo) de las mutaciones puntuales responsables de los genotipos resistentes. Esto requiere un amplio conocimiento de las dianas genéticas implicadas en los mecanismos de resistencia. Las dianas más importantes de estas resistencias a H y R se revisan en el capítulo de las resistencias (Capítulo 11).

Polimorfismo de la conformación de cadena simple (SSCP)

Se ha propuesto la realización del estudio de la resistencia a partir de cultivo, centrándose en cuatro dianas: *katG*, *inhA*, y *ahpC* para H, y *rpoB* para R. La metodología utilizada se basa en el empleo de la técnica de polimorfismo de la conformación de cadena simple (SSCP), que permite la detección de una única mutación en una región de ADN monocatenario, a partir de su estructura secundaria alterada respecto del ADN monocatenario de cepas salvajes. En la actualidad este método se puede estandarizar y podría ser asumible en laboratorios con la infraestructura necesaria.

Hibridación en fase sólida INNO-LipA

De los métodos basados en procedimientos genéticos aparecidos en los últimos años destaca el kit de hibridación en fase sólida INNO-LipA, de Innogenetic, que puede detectar más del 80% de las mutaciones responsables de la resistencia a R en el gen *rpoB*. El sistema utiliza tiras de nitrocelulosa que llevan incorporadas una serie de sondas que, al hibridar con el amplificado, cumplen dos funciones: 1) verifican la identificación de la cepa como perte-

nciente al complejo *M. tuberculosis*, y 2) cubren la totalidad del gen *rpoB*, informando sobre la existencia de hasta el 86% del total de mutaciones responsables de la resistencia a R. La técnica puede realizarse directamente de la muestra clínica o de cultivo, y presenta una excelente correlación con los métodos tradicionales. Es un método rápido que, ante una resistencia a R, permite sospechar que la cepa puede ser multirresistente, ya que el 90% de las cepas resistentes a R lo son también a H.

Diagnóstico de la tuberculosis mediante técnicas de amplificación genética

Resumen del apartado

El fundamento es el de realizar millones de copias idénticas de una secuencia de ácido nucleico (ADN o ARN) específica y conocida. Son técnicas rápidas (resultados en menos de 1 día) y altamente sensibles, pero tienen importantes limitaciones.

En muestras con baciloscopia positiva tienen una sensibilidad (> 98%) y especificidad (> 98%) muy elevada, aunque aquí ya se ha llegado al diagnóstico por la tinción. La variabilidad es mayor en muestras con baciloscopia negativa, donde las técnicas que amplifican ARN ofrecen mayores posibilidades diagnósticas. Sin embargo, en estos casos, un resultado de amplificación positivo no asegura el diagnóstico de TB (1-5% de falsos positivos), y un resultado negativo no lo descarta (sensibilidad del 50-80%). Por lo tanto, aquí el resultado debe ser interpretado en cada caso concreto.

Los grandes inconvenientes que presentan estos sistemas de amplificación son, por un lado, los falsos negativos por la interferencia que ocasiona la presencia de sustancias inhibitoras de la reacción, especialmente en muestras extrarrespiratorias, y, por otro, la interpretación clínica que se puede realizar de un resultado positivo. En base a estas limitaciones y a su elevado costo, la utilización de estas técnicas está absolutamente contraindicada en los países con escasos o medios recursos económicos.

Durante la última década se han desarrollado una serie de técnicas de biología molecular que permiten la amplificación de secuencias de ADN y de ARN específicas del complejo *M. tuberculosis*. Permiten generar, a partir de una única copia de ADN o ARN, mediante un proceso enzimático, millones de copias del ácido nucleico diana, facilitando de esta forma la detección de *M. tuberculosis*. Esta tecnología ha logrado solventar los principales problemas inherentes a las técnicas microbiológicas convencionales, permitiendo

establecer diagnósticos rápidos (entre 2 y 8 horas) y mejorar la sensibilidad de los métodos de cultivo tradicional.

Solventando los problemas que existieron en un inicio, en la actualidad se dispone en el mercado de una gran variedad de sistemas de amplificación, que proveen todos los reactivos necesarios y que permiten trabajar en condiciones estandarizadas. El desarrollo y perfeccionamiento de la PCR ha ido seguida del diseño de nuevos sistemas de amplificación genética de segunda generación: “strand displacement amplification” (SDA), reacción en cadena de la ligasa (LCR), Q-beta replicasa, amplificación mediada por transcripción (TMA), etc. En general, todos estos sistemas necesitan de tres pasos fundamentales: 1) preparación de la muestra, dirigida a eliminar las posibles sustancias inhibitoras de la reacción de amplificación, 2) amplificación del ácido nucleico específico del complejo *M. tuberculosis*, disponiéndose de diferentes formatos que permiten amplificar tanto ADN como ARN micobacteriano; y 3) detección del producto amplificado, mediante diferentes métodos.

Las evaluaciones llevadas a cabo sobre muestras clínicas con baciloscopia positiva ofrecen excelentes resultados de sensibilidad (> 98%) y especificidad (> 98%), tanto con los sistemas que amplifican ADN como ARN. Sin embargo, la variabilidad es mayor cuando se evalúan las muestras con baciloscopia negativa, donde los métodos que amplifican ARN ofrecen mayores posibilidades diagnósticas. Esto es fácilmente explicable al tratarse de sistemas que al amplificar ARN ribosomal aumentan del orden de 2.000-3.000 veces la diana de amplificación, en comparación con aquellas que utilizan ADN, cuya diana se encuentra presente en pocas copias en el genoma micobacteriano. Así, con el sistema AMTDT-2, uno de los sistemas de amplificación de ARN más evaluados, se consiguen sensibilidades del 83-85% en muestras con baciloscopia negativa y del 65-77% en muestras extrarrespiratorias. Por su parte, de los sistemas que amplifican ADN, la PCR y la LCR han sido los más evaluados. Los trabajos realizados con PCR han evidenciado sensibilidades entre el 50-60% en muestras con baciloscopia negativa, disminuyendo esta de forma muy importante en las muestras extrarrespiratorias, debido a un elevado número de inhibiciones de la reacción. Sin embargo, este fenómeno no ocurre con la LCR, lo que refleja un mejor tratamiento de la muestra. Los valores de sensibilidad y especificidad de la LCR, en su aplicación sobre muestras respiratorias con baciloscopia negativa, oscilan entre 53-72%, siendo estas cifras entre 71-78% cuando se aplica sobre muestras extrarrespiratorias.

Por lo expuesto en el párrafo anterior, estas técnicas tendrían una excelente aplicación en las muestras con baciloscopia positiva, donde, por ele-

vada sensibilidad y especificidad, un valor positivo establecería el diagnóstico de TB, mientras que un valor negativo sería claramente favorable a la presencia en la muestra de una micobacteria no perteneciente al complejo *M. tuberculosis*. Sin embargo, aquí se podría emitir la crítica de que ya en estas muestras se ha llegado al diagnóstico de TB por un método mucho más económico y fácil de realizar, la baciloscopia. Además, el hecho de que más del 99% de los casos con baciloscopia positiva pertenezcan a TB en los países de alta endemia, hace que estas técnicas de amplificación pierdan todas sus indicaciones en las naciones con escasos o medios recursos económicos. Por su parte, en muestras con baciloscopia negativa, un resultado de amplificación positivo no asegura el diagnóstico de TB (1-5% de falsos positivos), y un resultado negativo no lo descarta (sensibilidad del 50-80%). Por lo tanto, aquí el resultado debe ser interpretado en cada caso concreto. Esto, unido a que en los países con alta endemia la prioridad son los casos con baciloscopia positiva, también contraindica su uso.

Los grandes inconvenientes que presentan estos sistemas de amplificación son, por un lado, los falsos negativos por la interferencia que ocasiona la presencia de sustancias inhibitoras de la reacción, especialmente en muestras extrarrespiratorias, y, por otro, la interpretación clínica que se puede realizar de un resultado positivo. Así, en la mayoría de las evaluaciones realizadas de todos estos sistemas, aparece un pequeño porcentaje de muestras (1-5%) con un resultado de amplificación positivo sin confirmación por cultivo y sin una justificación clínica. Es el problema de una técnica tan sensible, ya que la presencia de un número muy escaso de bacilos puede dar un resultado positivo. Este hecho, en lugares como pleura, meninges, etc, siempre es indicativo de enfermedad, pero no en pulmón, donde una persona con TB residual inactiva o un infectado sano siempre son portadores de un número importante de bacilos. Estos falsos positivos de las diferentes reacciones de amplificación deben ser asumidos como una importante limitación. Otra limitación es el hecho de que muchas de estas técnicas no son completamente automatizadas, lo que dificulta el trabajo y facilita el riesgo de contaminaciones por amplicones durante el proceso manual de las muestras.

En base a las limitaciones expuestas, hay que asumir que hoy en día constituyen una herramienta diagnóstica más, cuyos resultados deben ser evaluados en el contexto de cada enfermo concreto, por lo que no puede incorporarse como técnica de rutina en el diagnóstico de la TB. Además, su elevado costo también hace reducir sus indicaciones. En cualquier caso, estos métodos sólo cabría la posibilidad de aplicarlos en los países más ricos, estando absolutamente contraindicados en las naciones con escasos o medios recursos económicos.

Tal como se ha expuesto, las técnicas de amplificación disponibles en la actualidad para el diagnóstico de la TB se pueden clasificar según la naturaleza del ácido nucleico a amplificar, ADN o ARN.

Técnicas que amplifican el ADN micobacteriano

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha sido, con diferencia, la que más se ha utilizado en el diagnóstico de la TB. Implica la repetición seriada de tres etapas bien diferenciadas (Figura 47): 1) desnaturalización de la cadena doble de ADN, para formar hebras de ADN de cadena simple, 2) alineamiento de los cebadores (oligonucleótidos sintéticos) a sus secuencias complementarias, y 3) extensión, a partir de los cebadores, de una cadena de ADN complementaria a la región de ADN molde que se desea

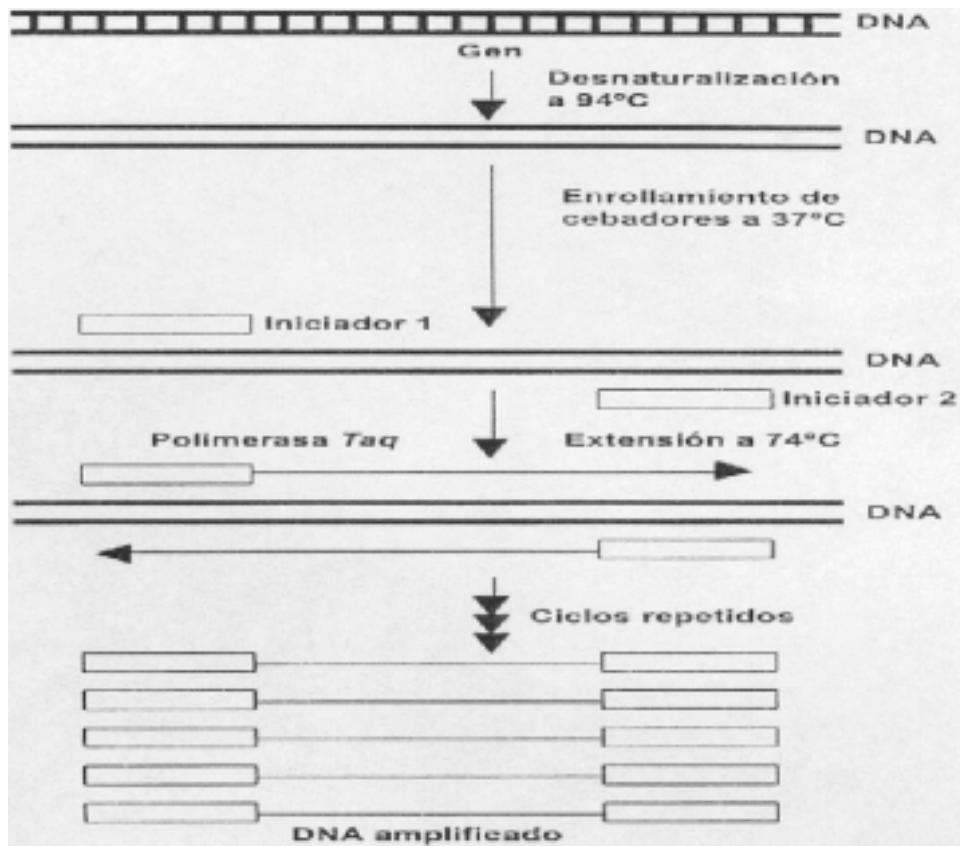


Figura 47. Fases de la amplificación genética del ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

amplificar. Esta reacción se desarrolla por la actuación de una ADN polimerasa (*Taq*ADN polimerasa). Estas tres etapas representan un único ciclo de amplificación, y la repetición de cada ciclo implica un incremento exponencial del producto a amplificar (Figura 47). Por lo tanto, para realizar esta técnica, es necesario disponer de: 1) el fragmento de ADN que se quiere amplificar (presente en la muestra clínica); 2) cebadores (oligonucleótidos obtenidos sintéticamente) que se fijaran al ADN desnaturalizado y enmarcaran la secuencia a copiar, y 3) la polimerasa de ADN *Taq* que es muy estable a altas temperaturas. Existen sondas específicas para la detección de *M. tuberculosis*, *M. avium* y *M. intracellulare*.

Actualmente se dispone de un método automatizado para PCR, que incorpora, además del gran atractivo que supone la automatización, dos novedades importantes: la introducción de un control interno de amplificación y el uso de partículas magnéticas unidas a la sonda específica para la captura de amplicones.

Reacción en cadena de la ligasa (LCR)

La reacción en cadena de la ligasa (LCR) consta de las mismas etapas que la PCR. Sin embargo, utiliza cuatro iniciadores diseñados para flanquear la región a amplificar, de tal modo que quedan dispuestos en posiciones adyacentes. Así, las sondas pueden unirse enzimáticamente, mediante la ADN ligasa, después de la actuación de la ADN polimerasa, para formar el producto amplificado, que a su vez servirá de molde para posteriores ciclos de amplificación (Figura 48). El LCx MTB es un sistema semiautomático en el que la detección del producto amplificado se realiza por una técnica de enzimoinmunoensayo de micropartículas.

Strand displacement amplification® (*SDA*)

Este sistema emplea cebadores específicos, ADN polimerasa y una endonucleasa de restricción, con la finalidad de conseguir una amplificación del orden de 10 del ADN diana original después de 2 horas de reacción. Aunque el sistema es complejo, las etapas de reacción individuales ocurren individualmente y, una vez iniciada la reacción, no exige más cuidados. Tiene las ventajas de ser isotérmico (salvo la etapa inicial de desnaturalización a 95°C), de no requerir un laboratorio especializado y de que puede ser aplicado sobre una hebra sencilla o doble de ADN.

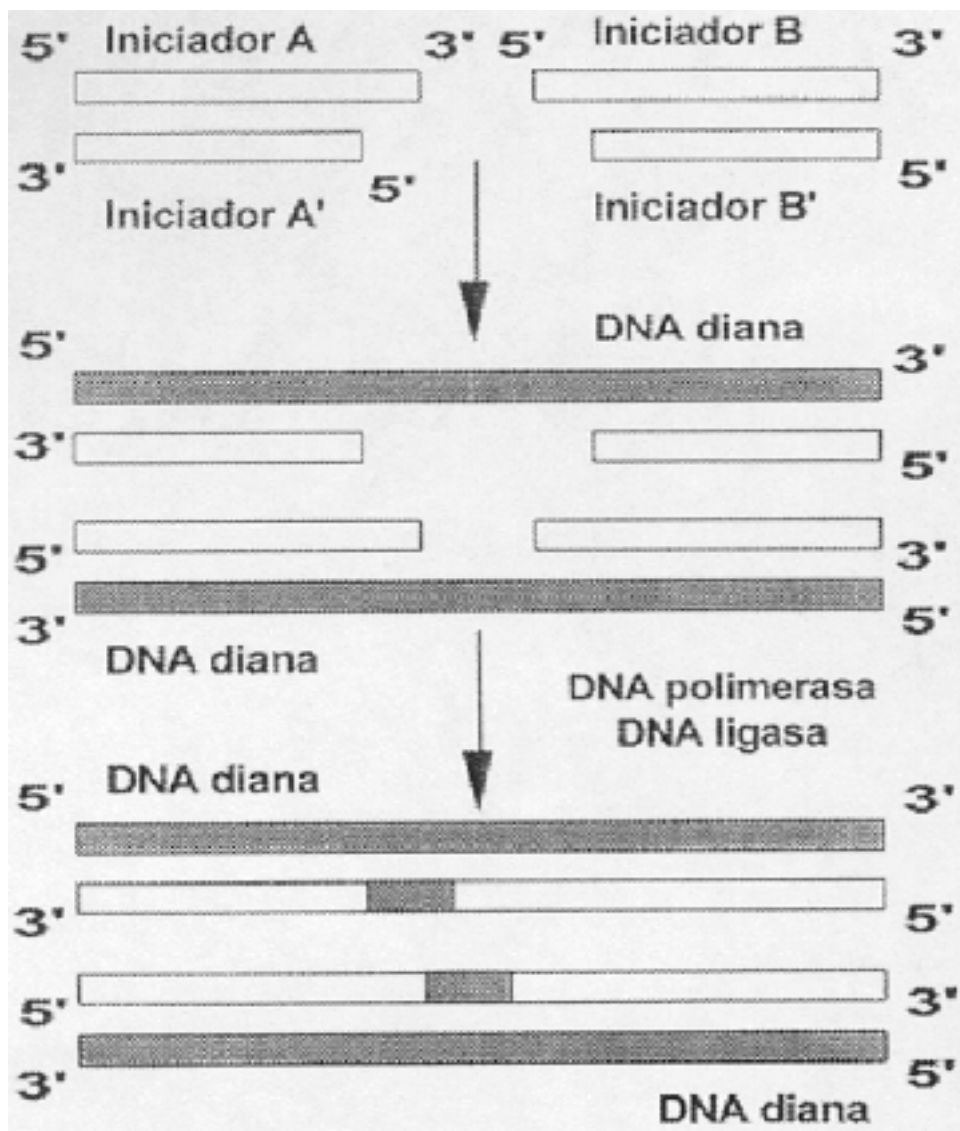


Figura 48. Esquema de la reacción de amplificación del ADN mediante la reacción en cadena de la ligasa (LCR).

Técnicas que amplifican el ARN micobacteriano

Amplificación mediada por transcripción (TMA)

El sistema AMTDT-2 (Amplified *M. tuberculosis* Direct Test) se basa en la amplificación de ARN ribosomal mediante la síntesis de ADN complementario y ARN, utilizando una mezcla enzimática compuesta por la transcriptasa

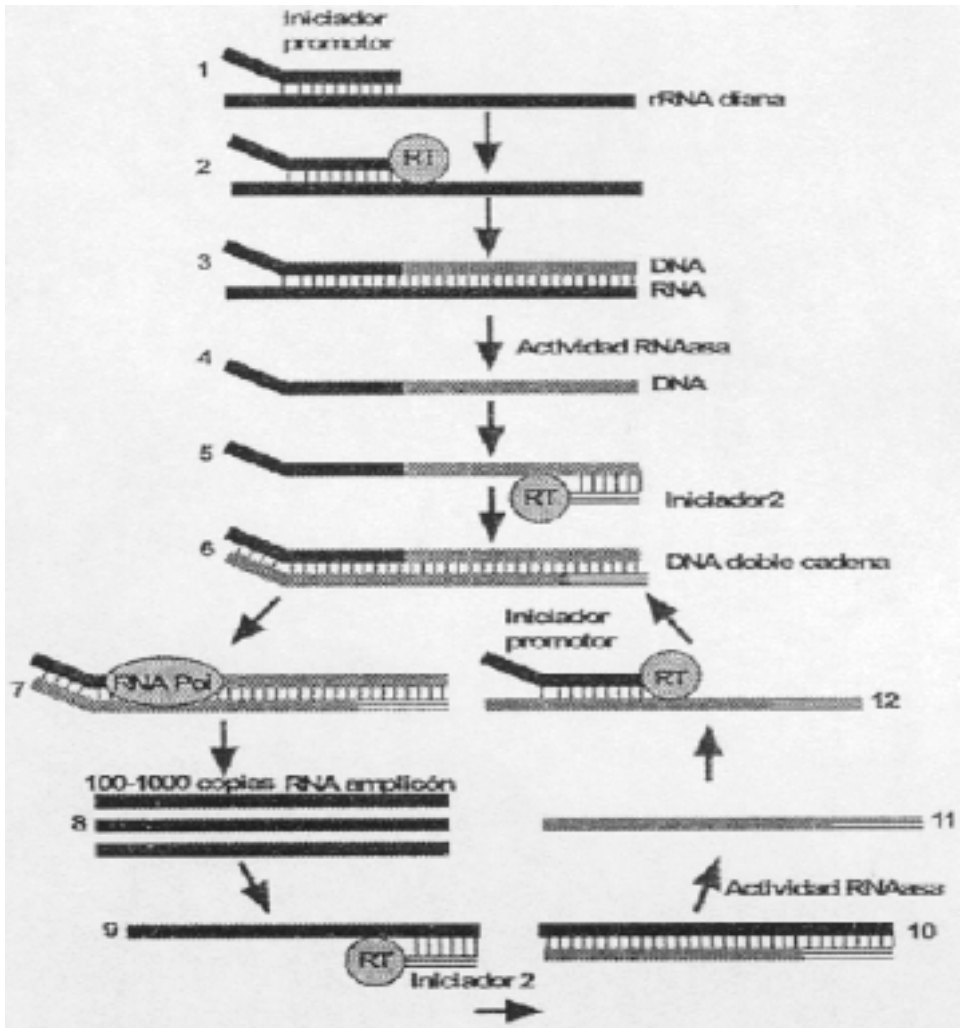


Figura 49. Esquema de la reacción de amplificación del ADN/ARN mediante amplificación mediada por transcripción (TMA).

inversa y la ARN polimerasa (Figura 49). Es un proceso isotérmico y autocatalítico diseñado para amplificar ARN ribosomal 23S micobacteriano. Es un sistema totalmente manual, que no requiere instrumentos ni instalaciones sofisticadas, fácilmente aplicable a cualquier laboratorio y que permite obtener resultados rápidos (< 4 horas), con una elevada sensibilidad y especificidad.

Por su parte, el sistema AMTDT-3, similar al previo, ofrece la ventaja de la completa automatización de los procesos de amplificación y detección del producto amplificado, así como la incorporación de un control interno de amplificación.

Q-Beta-replicasa

Descrito inicialmente en 1988, se basa en la incorporación de un oligonucleótido diseñado para unirse específicamente al ácido nucleico diana (ARNr 23S). Es un sistema completamente automatizado, en el que la detección del producto amplificado se realiza mediante un ensayo fluorométrico, en donde la cantidad de fluorescencia emitida es proporcional a la cantidad de ARN amplificado.

Nucleid acid sequence-based amplification (NASBA)

Es un desarrollo comercial del sistema de amplificación TMA previamente expuesto, y es muy similar a la replicación de secuencia auto-sostenida. La amplificación, en condiciones isotérmicas, del ARN ribosomal 16S, se logra por la acción concertada de tres enzimas: transcriptasa inversa, ARN polimerasa y ARNasa.

Diagnóstico serológico de la tuberculosis

Resumen del apartado

No existe ninguna justificación para gastar recursos en estas pruebas en los países pobres. A pesar de la multitud de trabajos que se han dedicado al tema, hay que aceptar que se ha fracasado en encontrar una prueba serológica que ayude al diagnóstico de la TB. Importantes problemas de sensibilidad (similar a la de la baciloscopia), de especificidad, y en la interpretación de un resultado positivo (TB residual inactiva y micobacteriosis) hacen que sea una técnica que no puede recomendarse para su uso estandarizado en el diagnóstico de la TB, ni siquiera en los países con más recursos económicos. Tan sólo en casos muy concretos de TB con baciloscopia negativa, TB extrapulmonar y TB en niños, a pesar de su baja sensibilidad, pueden aportar algo al diagnóstico, aunque el resultado siempre debe ser interpretado en el contexto clínico del enfermo.

A pesar de que hace ya más de 100 años que se realizó el primer intento de diagnosticar la TB por medio de un análisis de sangre y de los múltiples avances que se han producido en el terreno de la microbiología en los últimos años, es necesario admitir que se ha fracasado en este estudiado campo de la serología de la TB. Los estudios, probando diversos antígenos y técnicas, se han multiplicado en las dos últimas décadas, sin que se hayan podido solucionar los problemas de sensibilidad y especificidad del mismo. Aunque se han producido avances importantes, estos siguen siendo insuficientes. Por

lo tanto, es un método que tiene tantas limitaciones que lo imposibilitan para su uso estandarizado en la aproximación diagnóstica de la TB.

Diversos factores han contribuido a que en los últimos años se haya avanzado en el diagnóstico serológico de la TB, sobre todo porque se ha trabajado con técnicas más sensibles y con antígenos purificados más específicos. Desde el punto de vista de la técnica, el enzimo-inmunoanálisis (ELISA) parece ser la que ofrece mejores perspectivas en la actualidad al ser rápida, automatizable, que proporciona resultados reproducibles y con la que se trabaja con sensibilidades óptimas.

Por su parte, los antígenos purificados que mejor se conocen y con los que más se ha trabajado en los últimos años son los de naturaleza protéica y lipídica.

Los datos disponibles en el momento actual indican que para el diagnóstico de la enfermedad en la práctica clínica, utilizando técnica de ELISA con los mejores antígenos disponibles, se necesita una especificidad próxima al 100% que garantice buenos valores predictivos de la prueba. Para ello es necesario adoptar puntos de corte (para dar un resultado positivo) iguales a la media de los obtenidos en sueros de personas normales más tres desviaciones estándar, en cuyo caso la sensibilidad no suele ser superior al 50%.

Además, en el momento actual, pese a los indudables progresos realizados en este campo, se desconoce aún la dinámica de aparición y vida media de las inmunoglobulinas en el curso de la TB, así como también los antígenos que pueden ser de mayor utilidad. Tampoco se sabe por qué algunos pacientes con TB activa no tienen niveles detectables de anticuerpos en el momento de diagnosticarse la enfermedad. Hasta que estas cuestiones no estén completamente aclaradas, el diagnóstico serológico de la TB seguirá sin poder recomendarse para uso general.

La amplia variedad de estudios publicados sobre este tema, aunque han encontrado antígenos que son capaces de aportar una especificidad muy elevada, su sensibilidad depende de la localización de la TB y de su grado de extensión. De este modo, aunque la mayor sensibilidad la reportan los casos con TB pulmonar con baciloscopia positiva (65-85%), ésta sólo supera muy ligeramente al de la propia tinción. Esta sensibilidad disminuye notablemente en los casos con baciloscopia negativa (< 50%) y en los enfermos con TB extrapulmonar (< 25-30%). A pesar de esta baja sensibilidad, quizás su máxima rentabilidad se pueda obtener de estos casos en los que la baciloscopia no puede ayudar en el diagnóstico rápido de la enfermedad. Esto ocurre igual en niños, donde, a pesar de que la sensibilidad es muy baja (< 25%), en el escaso porcentaje en que la técnica es positiva, puede ser de ayuda, ya

que la baciloscopia casi siempre va a ser negativa. Además, en este grupo de niños, un resultado positivo va a corresponder casi siempre a enfermedad por TB.

El problema también surge de la interpretación de un resultado positivo. Es necesario resaltar el importante número de resultados positivos que aportan las personas sanas portadoras de TB residual inactiva, hayan tomado o no tratamiento, o aquellos con micobacteriosis. El primero de los casos, extremadamente frecuente en los países de alta endemia (se incluirían todos los enfermos curados en el pasado), sólo está reflejando que ha existido enfermedad y que se ha curado. El problema es la dinámica de aparición y desaparición de los anticuerpos en TB, que no se conoce adecuadamente, pero es cierto que aún después de 20 años de haber curado una TB pueden existir anticuerpos circulantes con capacidad de responder a las pruebas serológicas. Lo mismo ocurre con el resto de las micobacterias, con determinantes antigénicos cruzados con *M. tuberculosis*. Sobre todo el primero de estos grupos le resta aún más posibilidades de utilización en los países con escasos o medios recursos económicos.

Técnicas microbiológicas como ayuda en la epidemiología de la tuberculosis

Resumen del apartado

Los estudios realizados en los últimos años con técnicas de biología molecular han aportado gran ayuda a determinados aspectos de la epidemiología. El marcador más utilizado, por su gran poder discriminativo, ha sido el estudio del polimorfismo de los fragmentos de restricción (RFLP), utilizando la secuencia de inserción IS6110. El genoma de *M. tuberculosis* contiene entre cinco y 20 copias de IS6110, localizadas en posiciones variables a lo largo del cromosoma, debido a su capacidad de transposición. Estos estudios han aportado valiosa información para: a) conocer el patrón epidemiológico general en una población, b) en el control de epidemias, c) en la diferenciación de las recaídas de las reinfecciones exógenas, y d) en el estudio de contaminaciones cruzadas en el laboratorio. Sin embargo, los resultados obtenidos por esta técnica siempre deben ser evaluados conjuntamente con lo que aporta la epidemiología convencional.

Su alto costo y complejidad, así como la elevada transmisión de TB que existe en los países con escasos o medios recursos económicos, contraindica su utilización en estos países.

Tradicionalmente, el estudio de la epidemiología de la TB se ha visto dificultado por la ausencia de marcadores de cepa adecuados. Así, el único marca-

dor utilizado hasta fechas recientes, el estudio de susceptibilidad a micobacteriófagos, presenta limitaciones importantes derivadas de su bajo poder discriminativo. Otros métodos investigados como el enzimotipo, serotipo y antibiograma, no han conseguido tener aplicación práctica en epidemiología.

En la actualidad, la aplicación a la epidemiología de las técnicas moleculares permite establecer con precisión las cepas circulantes en una población. Se ha utilizado la macrorrestricción genómica seguida de electroforesis con alternancia de campos, los patrones de restricción-hibridación con sondas complementarias de secuencias repetidas en el genoma de *M. tuberculosis*, o el polimorfismo de amplificación por PCR. De todos estos marcadores, el más utilizado por su gran poder discriminativo ha sido el estudio del polimorfismo de los fragmentos de restricción (RFLP), utilizando la secuencia de inserción IS6110. Existe un protocolo estandarizado que permite comparar los resultados entre distintos laboratorios y establecer bancos de datos a gran escala. Este marcador puede utilizarse: a) para conocer el patrón epidemiológico general en una población, b) en el control de epidemias, c) en la diferenciación de las recaídas de las reinfecciones exógenas, y d) en el estudio de contaminaciones cruzadas en el laboratorio.

El genoma de *M. tuberculosis* contiene, en general, un elevado número de copias de IS6110, entre cinco y 20, localizadas en posiciones variables a lo largo del cromosoma, debido a su capacidad de transposición. Por ello, las cepas no relacionadas epidemiológicamente presentan patrones de restricción-hibridación propios y, por lo tanto, un elevado grado de polimorfismo. Contrariamente, las relacionadas epidemiológicamente muestran patrones idénticos, pudiendo establecerse fácilmente una relación de clonalidad. No ocurre lo mismo en el caso de cepas sin ninguna copia de IS6110 en su cromosoma, o con un número muy reducido de copias integradas, normalmente, en posiciones constantes. En estos casos es necesario diferenciar las cepas no relacionadas epidemiológicamente mediante otros marcadores moleculares que ofrezcan un mayor grado de polimorfismo.

Es necesario resaltar que, aunque estos estudios pueden ser de gran utilidad en conocer la dinámica de la transmisión en la comunidad, sus resultados deben ser adecuadamente interpretados, y siempre ser evaluados conjuntamente con lo que aporta la epidemiología convencional, ya que en bastantes trabajos ha mostrado discordancias.

A pesar de lo atractivo de poder aplicar estas técnicas, estos estudios son muy costosos y complejos. Esto, unido a la elevada transmisión de TB que existe en los países con escasos o medios recursos económicos, hace que el uso de estos métodos no se pueda recomendar en este grupo de países.

Otras técnicas diagnósticas no microbiológicas

Resumen del apartado

De todas las nuevas técnicas que se han desarrollado en los últimos años sobre líquido de serosas con sospecha de TB, una de ellas, la determinación de ADA, ha demostrado una gran utilidad, con una sensibilidad y especificidad superior al 95% en los trabajos realizados en países de alta endemia. Ha sido lo suficientemente validada como para que pueda recomendarse su determinación en casos dudosos (con posibilidad de padecer TB de serosas) de los países con recursos económicos medios, pero no en los países más pobres.

En cualquier caso, en los países de alta endemia, ante una elevada sospecha de padecer TB de serosas, se debe instaurar tratamiento antituberculoso si no se dispone de posibilidad de realizar biopsia. Existen una serie de determinaciones analíticas simples en el líquido que pueden ser de gran ayuda.

Por su importancia hay que destacar los estudios llevados a cabo sobre el líquido pleural y demás serosas de los pacientes afectos de TB de estas localizaciones. Muchas de estas determinaciones son solo orientativas, por lo que, salvo excepciones, a no ser que se tenga una baciloscopia positiva del esputo o líquido pleural, para llegar al diagnóstico de TB pleural se necesitará recurrir a la realización de biopsia pleural. Las muestras obtenidas por este método siempre deben ser procesadas para baciloscopia, cultivo y estudio anatomopatológico.

Interpretación de la analítica de líquido pleural

El líquido de la afección de las serosas por la TB es un exudado con concentración elevada de proteínas y con una glucosa generalmente superior a 60 mg/dl (3,3 mmol/l). Las concentraciones bajas de glucosa se asocian a empiema concomitante, artritis reumatoide, retraso en el diagnóstico o enfermedad avanzada con fibrosis pleural y paquipleuritis. El pH es generalmente ácido y el recuento total de leucocitos suele ser menor de 5000/l, siendo típico que más del 50% de estos sean linfocitos maduros, aunque los polimorfonucleares pueden predominar en la primera fase de ésta afección. Por su parte, las células mesoteliales son escasas y generalmente existen menos de 10 por cada 1.000 leucocitos. Esta ausencia de células mesoteliales se ha atribuido a la capa fibrinosa que cubre la superficie pleural y que impide que éstas células se descamen.

Adenosina desaminasa (ADA)

La determinación en líquido pleural y demás serosas de la adenosina desaminasa (ADA) se ha mostrado muy eficaz en el diagnóstico de la TB pleural en los últimos años. Esta enzima, que interviene en el catabolismo de las purinas y cuya principal actividad fisiológica ocurre en el tejido linfoide, ha aportado una elevada sensibilidad y especificidad (superior al 95% en países de alta endemia), con algunos falsos positivos detectados en derrames meta-neumónicos, empiemas, artritis reumatoide, lupus eritematoso y linfomas.

La utilidad de la determinación de este enzima ha sido lo suficientemente validada en numerosos trabajos como para poderla aceptar o como un método de rutina en el algoritmo diagnóstico de la TB que afecta a serosas. Hay que tener en cuenta que la sensibilidad de las técnicas microbiológicas en la TB de serosas es muy baja, por lo que, ante un cuadro clínico y radiográfico sugestivo y un ADA positivo, se puede aceptar el diagnóstico de TB. Esto es especialmente válido en lugares donde no se disponga de posibilidad de realizar biopsia pleural, o ante la sospecha de TB meníngea, peritoneal o pericárdica. Los puntos de corte para positividad de esta técnica deben ser establecidos por el laboratorio que la realiza, y depende del origen del líquido. Así, los puntos de corte para líquido pleural o peritoneal suelen oscilar entre 40 y 45 unidades internacionales, mientras que para líquido cefaloraquídeo este nivel suele establecerse alrededor de 9-10.

No es una técnica compleja de realizar y tampoco muy costosa, por lo que debería valorarse el que existan algunos centros de referencia (dependiendo de la población) de los países con recursos económicos medios en los que se pueda determinar esta enzima. Esto no está indicado en los países más pobres, donde, por lo limitado de sus recursos y por la elevada endemia de TB, ante un cuadro clínico y radiológico sugestivo, estará indicado instaurar un tratamiento empírico frente a la TB.

Otras determinaciones en líquido de serosa con sospecha de tuberculosis

Otra prueba que se ha mostrado útil en el estudio de la TB pleural ha sido la determinación de lisozima (muramidasa) en el líquido y, sobre todo, el cociente de éste con el valor de la lisozima en suero. Así, un cociente superior a 1,2 ha reportado también una excelente sensibilidad y especificidad, con algunos falsos positivos aportados por empiemas y artritis reumatoide. Sin embargo, se necesitan más trabajos que validen esta técnica antes de poder recomendarla de rutina.

Como en el líquido pleural tuberculoso la proporción y el número absoluto de los linfocitos T están marcadamente aumentados con respecto a los que existen en sangre, las linfoquinas que éstos son capaces de producir también están incrementadas. Una de estas linfoquinas, el interferón, se ha mostrado también como un parámetro útil en el diagnóstico de la TB pleural.

Por último, se ha demostrado evidencia de que algunos marcadores tumorales como el IAP (immunosuppressive acidic protein) y el AGP (alpha₁-acid glycoprotein) han dado niveles significativamente superiores en el líquido pleural tuberculoso con respecto a las pleuresías neoplásicas.

No está indicada la determinación de ninguno de estos parámetros en los países con escasos o medios recursos económicos.

Bibliografía recomendada para el capítulo

1. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
2. Ausina V, Luquin M. Diagnóstico de la tuberculosis por serología: situación actual y perspectivas futuras. *Arch Bronconeumol* 1990; 26: 166-171.
3. Ausina V, Manterola J M, Padilla E. Nuevas perspectivas en el diagnóstico bacteriológico. En: J. Sauret, ed. *Tuberculosis, visión actual*. Madrid: Aula Médica Ediciones, 2001: 23-58.
4. Ausina V. Actualidad de la tuberculosis. Una visión crítica de las nuevas técnicas diagnósticas. *Enf Infect Microbiol Clin* 1992; 10: 249-254.
5. Caminero J A, Casal M, Ausina V, Pina J M, Sauret J. Normativa SEPAR sobre diagnóstico de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 85-99.
6. Caminero J A, Medina M V, Rodríguez de Castro F, Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero J A, Fernández Fau L. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Madrid: EDIMPSA, 1998.
7. Caminero J A, Rodríguez de Castro F, Carrillo T, Díaz F, Rodríguez J C, Cabrera P. Diagnosis of pleural tuberculosis by detection of specific IgG anti antigen 60 in serum and pleural fluid. *Respiration* 1993; 60: 58-62.
8. Caminero J A. Diagnóstico serológico de la tuberculosis y otras micobacteriosis. *Med Clin* 1990; 94: 187-195.
9. Caminero J A. Tuberculosis pleural. *Med Clin* 1990; 94: 384-388.
10. Casal M. *Microbiología clínica de las enfermedades por micobacterias*. Córdoba: Ediciones Universidad de Córdoba, 1991.
11. Casal M. Sistema radiométrico semiautomatizado (Bactec 460 TB) para microbiología clínica de tuberculosis y micobacteriosis. *Enf Infect Microbiol Clín* 1987; 5: 46-51.
12. Goto M, Shinichi O, Okuzumi K, Kimura S, Shimada K. Evaluation of acridinium-ester-labeled DNA probes for identification of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium intracellulare* complex in culture. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2473-2476.
13. Hermans P W M, Schuitema A R I, Van Soolingen D, et al. Specific detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1204-1213.

14. Jackson K, Sievers A, Dwyer B. Effect of agitation of Bactec 13A blood cultures on recovery of *Mycobacterium avium* complex. J Clin Microbiol 1991; 29: 1801-1803.
15. Kiehn T E, Gold J W M, Brannon P, Timberger R J, Armstrong D. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia detected by the isolator lysis-centrifugation blood culture system. J Clin Microbiol 1991; 29: 647-648.
16. Luquin M, Ausina V, López F, et al. Evaluation of practical chromatographic procedures for identification of clinical isolates of mycobacteria. J Clin Microbiol 1991; 29: 120-130.
17. Martínez J M, Ocaña K. Eficacia diagnóstica de la adenosina deaminasa (ADA) en las serositis tuberculosas. Enf Infect Microbiol Clin 1989; 7: 72-77.
18. Ocaña J, Martínez-Vázquez J M, Segura R M, Fernández de Sevilla T, Capdevila J A. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusions. Chest 1983; 84: 51-53.
19. Pao C C, Yen T S B, You J B, Maa J S, Fiss E M, Chang C H. Detection and identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA amplification. J Clin Microbiol 1990; 28: 1877-1880.
20. Peterson E M, Lu R, Floyd C, Nakasone A, Friedly G, M. de la Maza L. Direct identification of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* from amplified primary cultures in Bactec media using DNA probes. J Clin Microbiol 1989; 27: 1543-1547.
21. Ross B C, Raios K, Jackson K, et al. Molecular cloning of a highly repeated DNA element from *Mycobacterium tuberculosis* and its use as an epidemiological tool. J Clin Microbiol 1992; 30: 942-946.
22. Thierry D, Brisson-Nöel A, Lévy-Frébault V, Nguyen S, Guesdon J L, Gicquel B. Characterization of a *M. tuberculosis* insertion sequence IS6110, and its application in diagnosis. J Clin Microbiol 1990; 28: 2673-2688.
23. Vereá H R, Masa J F, Domínguez L, Pérez J, Martín M T, Fontan M D. Meaning and diagnosis value of determining the lysozyme level of pleural fluid. Chest 1987; 91: 342-345.

Capítulo 9 - Tratamiento de la tuberculosis

Resumen del capítulo

El tratamiento de la TB se fundamenta en dos grandes bases bacteriológicas, la asociación de fármacos para evitar la selección de resistencias y la necesidad de tratamientos prolongados para poder matar a todos los bacilos en sus diferentes fases de crecimiento metabólico. Razonamientos microbiológicos efectuados en las décadas de 1950 a 1970 llevaron a la conclusión de que el mejor tratamiento que se puede administrar a un paciente con TB sensible es 2HRZ/4HR, aunque, como en extensas zonas del mundo se han utilizado los fármacos indiscriminadamente, a no ser que se demuestre que la resistencia inicial a H es menor del 4% (en escasas zonas del mundo), siempre se debe asociar E durante los 2 primeros meses. Sin embargo, también es probado que si no se realiza una supervisión estricta de la medicación durante todo el tratamiento, se corre un elevado riesgo de selección de resistencia a R. Es por ello que, en aquellas zonas donde no se pueda garantizar la supervisión o la toma de los medicamentos en la segunda fase, se debería utilizar E en lugar de R en esta segunda fase, teniendo entonces que prolongar el tratamiento hasta los 8 meses. Estos inconvenientes con R se obvian claramente si se utilizan preparados de varios fármacos (sobre todo H+R y H+R+Z) en dosis fijas en la misma pastilla, que siempre deben ser recomendados. Por lo tanto, el esquema de tratamiento a recomendar en todos los enfermos iniciales debería ser 2HRZE/4HR, o 2HRZE/6HE.

Aunque todos los fármacos de primera línea (H, R, Z, E, S) son bien tolerados y tienen pocos efectos secundarios, éstos deben ser conocidos. Debe también conocerse cómo actuar ante la presentación de estos efectos secundarios, así como las interacciones medicamentosas y alimenticias de estos fármacos y la forma de proceder cuando el enfermo padece situaciones especiales como insuficiencia renal, insuficiencia hepática severa, embarazo, etc. Todos estos aspectos del tratamiento, detalladamente analizados en este capítulo, deben siempre ser manejados por médicos especialistas expertos en el tema.

Por último, es necesario saber que la TB extrapulmonar debe recibir el mismo tratamiento que la TB pulmonar, así como las escasas indicaciones que hoy puede tener la cirugía y los corticoides en el tratamiento de la TB. Los enfermos con TB sólo deben ingresarse en hospitales por criterios de gravedad y, ocasionalmente, para facilitar la adherencia, pero nunca por el hecho de padecer una TB.

Breves reseñas históricas

Resumen del apartado

La historia del tratamiento de la TB distingue dos grandes períodos, la etapa quimioterápica, que abarca a los últimos 50 años y en los que la TB ha llegado a ser una enfermedad curable, y todos los esfuerzos realizados previamente para intentar vencer esta plaga. La era prequimioterapia de la TB utilizó múltiples recursos a lo largo de los siglos, sin que prácticamente ninguno demostrara una eficacia contrastada. Los primeros años de los estudios realizados en la etapa quimioterápica dieron base al desarrollo de las actualmente aceptadas, bases bacteriológicas del tratamiento de la TB, de entre las que destaca la necesidad de asociar fármacos para evitar la selección de resistencias. En etapas muy tempranas (finales de la década de los 1940) de esta era quimioterápica ya se pudo apreciar que la selección de las resistencias a los fármacos antituberculosos era un problema provocado por el hombre, como consecuencia de un mal manejo terapéutico, individual o colectivo, de los enfermos.

En el Capítulo 3 se ha realizado una detallada exposición de los esfuerzos que ha efectuado la especie humana por tratar de combatir la TB a lo largo de la historia, pudiéndose apreciar que hasta la llegada de la etapa quimioterápica la gran mayoría de ellos resultaron baldíos. Todo comienza a cambiar con el descubrimiento de la estreptomycin (S) por Waksman y Schatz en 1943 y su uso en TB humana desde 1944. Este antibiótico sí conseguía la mejoría clínica y radiológica de los enfermos, así como la negativización de las baciloscopias del esputo de los tuberculosos. Sólo tenía el problema de su elevada toxicidad (se empleaba muy poco purificada) y el objetivar el hecho de que, tras 2-3 meses de tratamiento, un porcentaje importante de enfermos recaía con una TB en la que S ya no era nada eficaz. Se había empezado a descubrir otra de las armas que *M. tuberculosis* tenía guardada para defenderse de la agresión humana, las resistencias a fármacos. Por lo tanto, el principal problema de la utilización de S fue la aparición de gérmenes resistentes a su acción en pacientes que habían recibido el tratamiento durante cierto tiempo, habitualmente entre el segundo y el tercer mes.

En 1944 se comienzan los ensayos terapéuticos con el ácido para-amino-salicílico (PAS), que conseguía efectos similares a los de S, pero que tenía los mismos inconvenientes de su elevada toxicidad y de la selección de resistencias. Sin embargo, en 1949 se pudo observar el PAS, asociado conjuntamente a S, retrasaba o impedía la aparición de resistencia a S. De todas formas, aún faltaba un remedio que a la vez de eficaz fuera barato, fácil de administrar y sin efectos secundarios. Ello se consiguió en buena

medida con la isoniácida, o hidracida del ácido isonicotínico (H), sustancia que había sido sintetizada en 1912 y que sólo hasta 1951 se experimentó en el tratamiento de la TB. Por las virtudes expresadas y por su elevada eficacia se le llegó a denominar el “medicamento milagroso” y la realidad es que hoy, cuando ha pasado medio siglo desde entonces, no se ha obtenido ni un solo fármaco que haya conseguido superar a H. En cualquier caso, pronto se comprobó que H no podía resolver por sí sola el problema de la TB y que rápidamente aparecían gérmenes resistentes a ella. El tratamiento se reorientó hacia la administración conjunta de este fármaco junto con S y PAS (1955). Esta quimioterapia combinada de larga duración pronto se constituyó en el único tratamiento que podía conseguir la curación completa de la TB, evitando el fantasma de las resistencias farmacológicas.

Con lo previamente expuesto se había razonado la primera y más importante de las bases bacteriológicas del tratamiento de la TB, la asociación de fármacos para evitar la aparición de resistencias. También se había observado que era necesario un tratamiento muy prolongado si se deseaba evitar la recaída de la enfermedad. Esta segunda gran base bacteriológica pudo razonarse algunas décadas después, en base a modelos teóricos aceptados universalmente. Es, por lo tanto, absolutamente necesario repasar estas bases bacteriológicas para razonar el actualmente recomendado tratamiento de la TB.

Bases bacteriológicas del tratamiento de la tuberculosis

Resumen del apartado

Las bases bacteriológicas para el tratamiento de la TB fueron razonadas en las décadas de 1950 a 1970. La primera de ellas trata de responder al elevado número de bacilos que existen en la gran mayoría de las lesiones humanas de la TB y en la capacidad de mutar que tiene *M. tuberculosis* cuando alcanza un número elevado de divisiones. Para ello es necesario conocer que, como primera premisa del tratamiento de la TB, siempre *se deben asociar fármacos*, para evitar la selección de resistencias y, potencialmente, inutilizar medicamentos.

La segunda gran base bacteriológica trata de responder a la diferente capacidad de crecer que tiene *M. tuberculosis* en las distintas lesiones humanas, en dependencia de la situación metabólica que rodea la lesión. Es por ello que es necesario mantener el tratamiento durante largo tiempo, sobre todo para dar opción a que éste actúe sobre las poblaciones bacilares latentes, que escasamente se dividen a lo largo del tratamiento por no encontrar condiciones metabólicas adecuadas a su alrededor.

En la actualidad está ampliamente aceptado que la quimioterapia de la TB debe basarse en dos importantes consideraciones bacteriológicas: la asociación de fármacos para prevenir la aparición de resistencias y la necesidad de mantener durante largo tiempo la quimioterapia con el fin de poder evitar la recaída.

Prevención de la aparición de resistencias. Necesidad de asociación de fármacos

Si en una TB cavitaria se inicia tratamiento con un sólo medicamento, tras una primera fase en la que se eliminarán la mayoría de los bacilos y el enfermo mejorará, se producirá una selección de bacilos resistentes, que, en poco tiempo, llegarán a ser la población dominante (fenómeno de caída y subida o *fall and rise*). Además, el medicamento se habrá invalidado para el resto de la vida del enfermo ya que la resistencia en TB es cromosómica, definitiva e irreversible. Y es que, todos los bacilos que forman una colonia, a pesar de proceder de una sola célula, no tienen un comportamiento homogéneo frente a todos los medicamentos anti-bacilares y así, a partir de un determinado número de microorganismos surgen, en sus sucesivas divisiones, mutantes naturales espontáneos que se comportan como resistentes a alguno de los fármacos. Esta mutación es un azar accidental, independiente del medio, pero que está en función del número de la población bacilar, el tipo de medicamento administrado y de la concentración de éste. El número aproximado de bacilos que son necesarios para que aparezca uno que sea mutante resistente natural a cada uno de los fármacos se muestra en la Tabla 5, expresándose en la Tabla 6 la población bacilar que se calcula a los distintos tipos de lesiones de la TB. Así, en un cultivo de bacilo tuberculoso salvaje, aparece, por mutación espontánea natural, un microorganismo resistente a H por cada 10^5 – 10^6 bacilos. Esta mutación de los bacilos es independiente para cada uno de los medicamentos, pues se da en diferentes dianas genéticas. Por ello, la posibilidad de que aparezca una resistencia a dos fármacos es igual al producto de sus tasas respectivas de mutación.

Por lo tanto, toda monoterapia (real o encubierta por asociación con fármacos previamente resistentes o ineficaces) llevará ineludiblemente al fracaso y a la selección de resistencias. Al administrar dos ó tres fármacos, la probabilidad de aparición de resistencias es prácticamente nula, ya que se necesitaría una población bacilar que, por su peso y volumen, es imposible que pueda alojarse en el cuerpo humano (10^{13} para H+R y 10^{19} para H+R+E).

Tabla 5. Número de bacilos necesarios para que aparezca un mutante resistente a los distintos fármacos

•	INH	$1 \times 10^5-10^6$ bacilos
•	RMP	$1 \times 10^7-10^8$ bacilos
•	SM	$1 \times 10^5-10^6$ bacilos
•	EMB	$1 \times 10^5-10^6$ bacilos
•	PZA	$1 \times 10^2-10^4$ bacilos
•	Quinolonas	$1 \times 10^5-10^6$ bacilos
•	Resto	$1 \times 10^3-10^6$ bacilos

Tabla 6. Población bacilar estimada en las diferentes lesiones de la tuberculosis

•	TB BK+	10^7-10^9 bacilos
•	Cavitaria	10^7-10^9 bacilos
•	Infiltrado	10^4-10^7 bacilos
•	Nódulos	10^4-10^6 bacilos
•	Adenopatías	10^4-10^6 bacilos
•	TB renal	10^7-10^9 bacilos
•	TB extrapulmonar	10^4-10^6 bacilos

Necesidad de tratamientos prolongados. Poblaciones bacilares de *M. tuberculosis*

Tal como se ha expuesto, *M. tuberculosis* es un germen aerobio estricto, cuyo crecimiento y actividad metabólica es proporcional a las tensiones de oxígeno y al valor del pH circundante, encontrando sus condiciones ideales cuando el pH es 7,40 y la presión de oxígeno entre 110 y 140 mm Hg. En base a las distintas características del medio en el que se encuentra *M. tuberculosis*, se admite que existen cuatro posibilidades de crecimiento del mismo, que son las que condicionan los fundamentos de las actuales asociaciones de fármacos y la duración del tratamiento. Son las denominadas poblaciones bacilares, y que son:

Metabólicamente activas y en crecimiento continuo.

También llamada flora emergente y que representa la mayoría de los bacilos, con una población de 10^7-10^9 . Son fácilmente detectables en la expectoración de los enfermos y están situados en el interior de las paredes cavitarias, donde las condiciones de pH y presión de oxígeno son ideales. Se localizan extracelularmente y son los que motivan los fracasos farmacológicos del tratamiento y la aparición de resistencias si no son homogéneamente eliminados. Esta población es rápidamente exterminada por la acción bactericida de

H y, con menor rapidez, por S y R. A la capacidad de una pauta de tratamiento de eliminar esta población bacilar se le llama acción bactericida y se puede valorar por el porcentaje de negativización de los cultivos al final del segundo mes de terapéutica. Se denomina actividad bactericida temprana a la capacidad que tiene el medicamento de matar bacilos en los 2 primeros días de tratamiento. Por su parte, algunos autores opinan que la negativización de los cultivos al segundo mes también puede ser un dato de la capacidad esterilizante del fármaco.

Gérmenes en fase de inhibición ácida

Población poco numerosa, de aproximadamente 10^3 – 10^5 bacilos. Su crecimiento es inhibido por el medio ambiente ácido del interior de los fagolisosomas de los macrófagos en los localizados intracelularmente, o por el pH ácido que existe en zonas inflamatorias de la pared cavitaria. La deficiente oxigenación de su entorno también inhibe su crecimiento. Por lo tanto, al no tener actividad metabólica, difícilmente pueden ser eliminados por la acción de los fármacos. Por este motivo, constituyen, junto a la población bacilar en fase de multiplicación esporádica, la denominada flora bacilar persistente, principal fuente de las recaídas bacteriológicas de la TB. El medicamento más activo frente a esta población bacilar es la pirazinamida (Z). La acción de H y R disminuye prácticamente a la mitad cuando el pH del medio pasa de 6,6 a 5,4, mientras que la actividad de la Z se incrementa con la acidificación del medio. A la capacidad de los fármacos de poder eliminar esta población y la de multiplicación esporádica se le denomina actividad esterilizante y puede cuantificarse por el número de recaídas que aparecen después del tratamiento. Esta actividad esterilizante de la Z ha conseguido disminuir la duración del tratamiento hasta 6 meses.

Gérmenes en fase de multiplicación esporádica

Población de aproximadamente 10^3 – 10^5 bacilos, localizados preferentemente en el caseum sólido, donde el pH es neutro. Presentan largos períodos durmientes, con ocasionales y cortos (horas) períodos metabólicos. Por ello, los fármacos sólo pueden eliminarlos cuando posean estos escasos períodos, no presentándolos, a veces, a lo largo de todo el tratamiento. Por ello, son los causantes, junto con los gérmenes en fase de inhibición ácida, de las recaídas bacteriológicas tras la conclusión de la terapéutica. Su escasa y ocasional actividad metabólica impide la posibilidad de que puedan desarrollar resistencias. El fármaco de elección para eliminar esta población es R, fundamen-

talmente por la rapidez del comienzo de su acción esterilizante (15-20 minutos, en comparación con las 24 horas que a veces necesita INH).

Población persistente o totalmente durmiente

No tienen actividad metabólica, por lo que no existe capacidad destructiva por parte de los fármacos y es probable que tan sólo los mecanismos de defensa individuales sean capaces de ejercer algún control sobre ellos. Un razonamiento teórico situaría a esta población como una de las responsables de las recaídas en los pacientes con situaciones de inmunodeficiencia severa.

Razonamiento del esquema ideal de tratamiento inicial

Resumen del apartado

El razonamiento de las bases bacteriológicas del tratamiento de la TB evidencia que la asociación 2HRZ/4HR es la ideal a administrar en todo caso inicial de enfermedad en el que se pueda asegurar la sensibilidad a todos los fármacos. Sin embargo, la elevada tasa de resistencia inicial a H que existe en gran parte del planeta hace obligado añadir un cuarto fármaco (E) a la fase inicial del tratamiento. Esta situación se da en la práctica totalidad de los países con escasos o medios recursos económicos, que en sus programas nacionales deben recomendar este cuarto fármaco. Además, el hecho de que sea igual la eficacia de administrar estos fármacos diariamente o dos a tres veces por semana, hace que los esquemas 2HRZE/4H₂R₂ ó 2HRZE/4H₃R₃ puedan ser igualmente recomendables. Sin embargo, para poder recomendar esquemas con R en segunda fase es absolutamente necesario que se asegure la total supervisión de la toma de la medicación en las dos fases, ya que, si esto no es así, se corre el grave riesgo de seleccionar resistencia a la R, el fármaco prioritario a proteger en la actualidad.

De este modo, hay que destacar que el esquema 2HRZE/6HE (o 2HRZE/6HT en zonas donde la prevalencia de infección por VIH es muy baja) aunque su eficacia es algo inferior a 2HRZE/4HR, debería recomendarse como pauta inicial preferente en todos aquellos países con escasos o medios recursos económicos en los que no se pueda garantizar la supervisión estricta de la toma del tratamiento en la segunda fase, hecho mucho más frecuente de lo admitido por los diferentes PNT.

Los preparados que llevan H+R, H+R+Z, H+R+Z+E, H+E y H+T en combinación de dosis fijas en la misma tableta deben recomendarse para su uso estandarizado en condiciones de programa. Facilitan la supervisión de la toma del tratamiento, ayudan al cumplimiento del mismo y, sobre todo, evitan el abandono parcial de la medicación, el factor de riesgo más importante para la selección de resistencias. Sin embargo, deben rechazarse el resto de posibles asociaciones en los que estudios de biodisponibilidad no hayan demostrado que las concentraciones séricas de los fármacos no son alteradas por la combinación.

Por lo tanto, a no ser que se pueda garantizar la supervisión estricta de toda la toma del tratamiento en la primera y segunda fase, la pauta ideal a utilizar por los países con escasos o medios recursos económicos es 2HRZE/6HE. Sólo en el caso de que esta supervisión se garantice, puede pasar a recomendarse 2HRZE/4HR, siendo indiferente que la segunda fase se administre diaria o intermitente. La protección de la selección de resistencias a RMP y la posible inutilización de este fármaco fundamentan esta diferente recomendación.

Ya se ha razonado que es necesario asociar fármacos y que aquellos que actúan selectivamente sobre las diferentes poblaciones bacilares son H, R y Z. Por lo tanto, estos tres fármacos deben ser la base del esquema de tratamiento ideal de la TB. Así, el mejor tratamiento de la TB que se ha ensayado hasta la actualidad ha sido el que utiliza H, R y Z durante los dos primeros meses de tratamiento, seguidos durante otros 4 meses de H y R. Esta pauta de tratamiento tiene alto poder bactericida y esterilizante, presenta escaso número de recaídas (inferior al 1-2%) y tiene pocos efectos secundarios. La Z tan sólo debe darse durante 2 meses porque después de este período ya han desaparecido la gran mayoría de las lesiones y células donde existe pH ácido, lugar preferente de acción de este fármaco.

Por lo tanto, ante todo caso de TB inicial en el que se pudiese asegurar la sensibilidad a todos los fármacos, el tratamiento ideal es 2HRZ/4HR. Sin embargo, existen importantes condicionantes bacteriológicos (posible resistencia inicial a alguno de estos fármacos), operativos (imposibilidad de asegurar la supervisión de la toma del tratamiento) y económicos (algunos fármacos son muy caros en comparación con otros) que hacen que se tengan que razonar una serie de variables sobre este teórico esquema ideal. Las variaciones que más se recomiendan responden a una serie de preguntas, entre las que cabría destacar:

¿Por qué la necesidad de asociar un cuarto fármaco en la fase inicial?

H y S se han usado masivamente en el mundo durante las últimas décadas y, desafortunadamente, con escaso criterio en múltiples ocasiones (frecuentes monoterapias reales o encubiertas). Esto ha motivado que la tasa de resistencia inicial a estos dos fármacos sea elevada en muchas partes del mundo. Esto afecta sobre todo a H, que, como se ha expuesto, sigue siendo la base del tratamiento inicial. Si existe resistencia inicial a H y teniendo en cuenta la elevada proporción de mutantes resistentes naturales a Z que existen en todas las poblaciones bacilares (Tabla 5), se puede asumir que R se queda

muy sola para enfrentarse a poblaciones bacilares muy elevadas. Es por ello que en las zonas donde exista una elevada resistencia inicial a H se debe añadir un cuarto fármaco durante los 2 primeros meses, cuando la población bacilar es muy elevada. En la segunda fase, la población bacilar ha disminuido a límites tan bajos que aunque existiese resistencia inicial a H, no habría el número suficiente de bacilos para generar un mutante resistente a R (Tabla 5). En la actualidad, a no ser que se conozca la tasa de resistencia inicial a H (estudios representativos, bien diseñados y desarrollados) y se demuestre que es inferior al 4%, siempre se debe añadir un cuarto fármaco durante los 2 meses iniciales del tratamiento. En esta condición se encuentran la práctica totalidad de los países con escasos y medios recursos económicos, así como muchas naciones ricas.

¿Cuál es el fármaco ideal para asociar a H, R y Z en la fase inicial?

Una vez aceptado que es necesario un cuarto fármaco en la primera fase del tratamiento, éste podría ser S ó E. Es preferible el segundo por dos importantes razonamientos, uno bacteriológico y otro operativo. El primero se basa en que la S se ha utilizado tan masivamente como la H, por lo que, como se ha expresado, su tasa de resistencia inicial en la gran parte del mundo es también muy elevada. Como el cuarto fármaco se está pautando para proteger del desarrollo de resistencias, se debe rehusar esta S en beneficio de E, fármaco al que apenas se le describen resistencias iniciales. Por su parte, el razonamiento operativo se fundamenta en que S debe aplicarse por vía intramuscular, por lo que se necesita de una enfermera capacitada para poner inyecciones. Esto dificulta el llevar el tratamiento al nivel más periférico, o sea, a lugares donde el responsable del tratamiento puede ser cualquier otro sanitario menos cualificado o, incluso, no ser un sanitario (líderes comunitarios, maestros, etc.). Además, en las zonas muy pobres, donde no se pueden utilizar jeringas desechables, constituyen un riesgo potencial de transmisión de VIH.

¿Se pueden administrar los fármacos sólo dos ó tres veces por semana? Tratamientos intermitentes

Como ya se ha referido previamente, *M. tuberculosis* se multiplica muy lentamente, aproximadamente cada 14-24 horas, hecho que hace que los fármacos sean eficaces cuando se administran en una sola toma diaria. Además, hace ya más de dos décadas que se pudo demostrar que con administrar una

sola dosis de H se conseguía inhibir el crecimiento bacteriano durante 4 días, por lo que resultaba igual de efectivo aportar dos dosis semanales que aportar una diaria. Sin embargo, cuando el intervalo entre dosis superaba los 4 días disminuía la eficacia. Con R y con E la inhibición del crecimiento duraba más de 8 días, aunque el comportamiento bactericida de R le hacía mucho más eficaz. En cualquier caso, la eficacia con estos dos fármacos era similar cuando se administraba diariamente que cuando se hacía semanalmente. Algo similar ocurría con Z que, a pH de 5,6, era capaz de inhibir el crecimiento micobacteriano durante 9 días, tras 24 horas de exposición de los bacilos al fármaco. Esta circunstancia referida para H, R, E y Z, no ocurría cuando los fármacos testados eran S, etionamida (Eth) o tioacetazona (T). A pesar de que S es bactericida y los otros dos son bacteriostáticos, en los tres la eficacia del tratamiento disminuía notablemente cuando no se administraban diariamente, siendo esta situación mucho más manifiesta para T. Por lo tanto, en el caso de recomendarse pautas con H, R, E y Z, la administración intermitente de dos veces por semana se puede emplear con el mismo margen de seguridad terapéutica que la administración diaria, tan sólo incrementando la dosis de H, E y Z en cada una de las tomas (Tabla 7). Las dosis por toma no deben ser incrementadas para R. Sin embargo, es necesario resaltar que para que la eficacia sea la misma se debe asegurar un mínimo de dos dosis por semana, por lo que los PNT que recomienden estos esquemas intermitentes deben, previamente, asegurar la supervisión estricta de la toma de la medicación.

El hecho de que algunos programas recomienden administrar el tratamiento tres veces por semana (cuando se ha razonado que con dos veces sería suficiente) es sólo por aspectos operativos, ya que como esta recomendación es para la segunda fase de tratamiento (la primera fase se recomienda administración diaria), en la que la adherencia al tratamiento disminuye, existe un mayor riesgo de que se falte a alguna de las tomas. Si se falta a una toma semanal en un esquema de administración de tres veces por semana, no pasará nada porque con dos veces se asegura la eficacia del régimen terapéutico. Sin embargo, si esto ocurre en una pauta de dos veces por semana, al final se estará administrando sólo una toma de tratamiento por semana y esto es muy peligroso porque, mientras R inhibe el crecimiento micobacteriano durante ocho días, H sólo lo inhibe durante cuatro. Una sola toma semanal de estos dos fármacos estará realizando, desde el punto de vista bacteriológico, monoterapias secuenciales con R (durante 3 días a la semana será el único fármaco que estará actuando) con el riesgo de selección de mutantes resistentes a este fármaco.

La utilización de estos tratamientos en administración intermitente facilita la supervisión de la toma de la medicación (necesario supervisar dos veces por semana y no de forma diaria), es mucho más económico (para R, el fármaco más caro, no es necesario incrementar la dosis en cada una de las tomas) y tiene una toxicidad similar al de administración diaria. Además, se ha razonado que al conseguir mayores picos de concentración del fármaco en sangre dificultaría la posible selección de mutantes resistentes.

A pesar que desde el inicio del tratamiento los fármacos se podrían administrar de forma intermitente (la inhibición del crecimiento micobacteriano se consigue desde la primera toma del tratamiento), normalmente se aconseja iniciar el tratamiento con una fase de administración diaria (1-2 meses), ya que la máxima actuación bactericida se produce durante los primeros días de la quimioterapia. Sin embargo, ya existen algunos trabajos que han mostrado eficaz la administración intermitente desde el inicio de la terapéutica, aunque en esta fase inicial utilizan cuatro fármacos.

¿Se deben utilizar esquemas sin R en la segunda fase? ¿Cuándo están aconsejados?

Como ya se ha expuesto, el esquema terapéutico ideal para todos los casos iniciales de TB es aquel que aporta 2 meses con H, R, Z y E, más otros 4 meses más con H y R (2HRZE/4HR). Sin embargo, como ya se ha razonado, R es, junto con H, uno de los dos fármacos más válidos de que se dispone para tratar la TB. Si ya hay que aceptar que las tasas de resistencia inicial a H son elevadas en extensas zonas del planeta, es absolutamente prioritario proteger a R de la selección de mutantes resistentes existentes en todas las poblaciones bacilares. Esto conlleva la obligación de proteger este valioso fármaco, para que no ocurra lo mismo que ha pasado con H. Tal como se ha expuesto en el apartado anterior, si en la segunda fase se administra la medicación intermitente, cada fallo que se produzca en la supervisión es un peligro potencial de que se produzca una monoterapia con R durante varios días. Si esto ocurre sólo ocasionalmente, es muy probable que no pase nada y el enfermo se cure. Sin embargo, la realidad es que un comportamiento muy frecuente de los enfermos poco adherentes con el tratamiento no es el abandono absoluto, sino los constantes fallos en la toma de la terapéutica, hecho que sí significará un grave riesgo de selección de resistencias para R. Es por ello que R no debería darse nunca en la segunda fase del tratamiento a no ser que se pueda garantizar una supervisión estricta de la medicación.

Estos razonamientos, tanto económicos como operativos, llevaron a la UICTER a recomendar una segunda fase de 6 meses con H y T, administrados ambos fármacos asociados en la misma pastilla y sin necesidad de una supervisión directa de la toma del medicamento. Este esquema, 2HRZE/6HT, no sólo era mucho más económico que el expuesto previamente, sino que además protegía a R de una posible selección de resistencias (tan sólo se daba en la primera fase, asociada a otros tres fármacos). Este esquema tenía una primera fase muy bactericida en la que era necesaria la supervisión estricta de la toma del tratamiento, y una segunda fase, autoadministrada, que se podría etiquetar de esterilizante. Su uso masivo en extensas zonas del planeta evidenció su eficacia en condiciones de programa.

Sin embargo, en los últimos 10 años han surgido importantes problemas con la frecuente y severa toxicidad de T en los enfermos con SIDA. Esto ha llevado a tener que suprimir T de estas recomendaciones, habiendo sido sustituida por E. Este cambio sigue manteniendo la ventaja operativa de proteger a R de una posible selección de resistencias, aunque, sin embargo, encarece el esquema hasta límites parecidos al uso de R en la segunda fase. Pierde, por lo tanto, la ventaja económica.

¿Se deben aconsejar los preparados de varios fármacos en dosis fijas en la misma pastilla?

Durante años se ha discutido si la biodisponibilidad de los fármacos cuando se asociaban juntos en una sola tableta era la misma que cuando se daban por separado. Esta controversia era especialmente discutida para R. Ello motivó múltiples estudios que en la actualidad garantizan el que se pueda usar, sin ningún tipo de problemas, la asociación de H+R, de H+R+Z y de H+T. Recientemente también se ha fabricado la asociación H+R+Z+E y H+E, y, rápidamente, se han realizado estudios de biodisponibilidad que, de momento, aportan resultados satisfactorios.

Estos preparados, que llevan varios medicamentos en dosis fijas en la misma tableta, deben recomendarse para su uso en condiciones de programa, ya que facilitan la supervisión de la toma del tratamiento, ayudan al cumplimiento del mismo en los casos en los que no se puede garantizar la supervisión estricta de todas las tomas de la medicación y, sobre todo, evitan el abandono parcial de algún fármaco, el factor de riesgo más importante para la selección de resistencias. Este último aspecto, en teoría nunca se debería producir si se asegura el tratamiento estrictamente supervisado, que debe ser el objetivo fundamental de todo PNT.

Aparte de estas asociaciones referidas, el resto deben rechazarse. Es frecuente encontrar, en algunos países, asociaciones diferentes a las expresadas, realizadas por empresas locales. Se debe ser muy estricto a la hora de rechazar estos productos que sólo pueden conllevar la selección de resistencias por pobre biodisponibilidad de alguno de los fármacos. Para que esto no ocurra, una de las mejores pautas es asegurar que el país tan sólo compre los fármacos y asociaciones recomendados por el PNT, sin que puedan venderse otros productos, ni siquiera en la práctica privada. Este aspecto, aunque difícil de conseguir en muchas economías de mercado, debe ser uno de los objetivos prioritarios.

¿Cuáles son, por lo tanto, las pautas que se deben recomendar en los enfermos iniciales?

En base a todos los razonamientos expuestos, el esquema ideal de tratamiento debería incluir siempre una primera fase de 2 meses con H+R+Z+E.

En cuanto a la segunda fase, esta va a depender de si se puede asegurar o no la supervisión estricta de toda la toma de la medicación. En el caso afirmativo, la segunda fase debería llevar H+R durante 4 meses, administrados diariamente, o en pauta intermitente para facilitar la supervisión. Se trataría, por lo tanto de 2HRZE/4HR, o 2HRZE/4H₂R₂, ó 2HRZE/4H₃R₃. Sin embargo, es necesario insistir en que, para poder instaurar estas pautas, se debe asegurar por completo la supervisión estricta de todas las tomas de tratamiento, y ello exige un PNT bien establecido durante años y con un excelente funcionamiento.

En el caso de que no se pueda garantizar al completo esta supervisión estricta de la medicación, que es lo que ocurre en la gran mayoría de los países con escasos o medios recursos económicos, la segunda fase debe consistir en 6 meses de H+E asociados en la misma tableta. De esta forma se estará protegiendo a la R de la posible selección de resistencias y de la extensión del problema de las multirresistencias.

Fármacos antituberculosos de primera línea. Acción y efectos secundarios

Resumen del apartado

Los llamados fármacos de primera línea para el tratamiento de la TB son H, R, Z, E y S. Se les denomina así porque son los más eficaces, los mejor tolerados, los que conllevan menor número de reacciones adversas o efectos secundarios, y, además, son los más baratos. Es por ello que no existe ninguna justificación para utilizar otros fármacos sin haber agotado previamente éstos.

Además, para facilitar la adherencia y mejorar la tolerancia, todos deben darse juntos en una sola toma diaria.

En la Tabla 7 se detalla el mecanismo de acción, la población bacilar sobre la que actúan, la posología, los efectos secundarios más comunes y las interacciones farmacológicas más frecuentes de los cinco fármacos antitubercu-

Tabla 7. Fármacos antituberculosos de primera línea. Mecanismo de acción, población bacilar sobre la que actúan, posología, efectos secundarios e interacciones farmacológicas mas frecuentes

Fármaco	Dosis diaria	Dosis 2/semana	Efectos secundarios	Control	Interacciones	Acción
Isoniacida	5 mg/kg Hasta 300	15 mg/kg	Neuritis Hepatitis Hipersensibilidad	GOT GPT	Fenitoína	Bactericida extra e intracelular
Rifampicina	10 mg/kg hasta 600	10 mg/kg hasta 600	Hepatitis Reacción febril Púrpura	GOT GPT	Inhibe anticonceptivos orales Quinidina	Bactericida todas poblaciones Esterilizante
Pirazinamida	15-30 mg/kg hasta 2 g	50 mg/kg	Hiperuricemia Hepatitis	Acido úrico GOT GPT		Bactericida intracelular Esterilizante
Etambutol	15-20 mg/kg	50 mg/kg	Neuritis óptica	Discriminación rojo-verde Agudeza visual		Bacteriostático extra e intracelular
Estreptomicina	15-20 mg/kg hasta 1 g	25-30 mg/kg hasta 1 g	Lesión VIII par hipersensibilidad	Función vestibular Audiograma Creatinina	Bloqueante neuromuscular	Bactericida extracelular

GOT = serum glutamate oxalacetic transferase; GPT = serum glutamate piruvic transferase

los denominados de primera línea. Se les denomina así porque son los más eficaces, los mejor tolerados, los que conllevan menor número de reacciones adversas o efectos secundarios, y, además, son los más baratos. Es por ello que no existe ninguna justificación para utilizar otros fármacos sin haber agotado previamente estos cinco: H, R, Z, E y S.

Todos los fármacos deben administrarse en una dosis única y simultánea ya que, no sólo facilitan la adherencia y, por lo tanto, mejoran la eficiencia, sino que, en general, proporcionan una mejor tolerancia, con menos efectos tóxicos. La única excepción a esta regla la constituye la asociación del R y PAS, que se han de administrar distanciándolas al menos 8-11 horas.

Esquemas alternativos en el caso de no poderse utilizar algún fármaco de primera línea

Resumen del apartado

En todos los esquemas de tratamiento se debe intentar rescatar el máximo número posible de fármacos de primera línea. Si se identifica adecuadamente el fármaco inutilizado, se recomiendan las siguientes pautas:

- | | |
|---------------------------|--------------|
| – Si no se puede usar PZA | 2HRE/7HR |
| – Si no se puede usar INH | 2REZ/10RE |
| – Si no se puede usar RMP | 2HEZ(S)/10HE |
| – Si no se puede usar EMB | 2HRZS/4HR |

Antes de iniciar este apartado es necesario destacar que el tratamiento se complica tremendamente en el momento en que no se pueden utilizar algunos de los fármacos de primera línea. Es por ello que de estos enfermos sólo pueden ocuparse aquellos médicos especialistas que tengan mucha experiencia en el uso de asociaciones y fármacos de segunda línea. Desgraciadamente, incluso entre los médicos especialistas hay muchos profesionales que carecen de esta experiencia y, por lo tanto, deberían evitar de manejar a estos enfermos. En el caso contrario, se corre el grave riesgo de incrementar el problema, por mayor número de intolerancias o por mayor selección de resistencias. Por lo tanto, este apartado sólo debería ser una guía para aquellos médicos expertos en el tema.

La primera premisa en este apartado debe ser el intentar rescatar todos los fármacos de primera línea posible. Por ello, a continuación se va a realizar una exposición de las pautas que se deberían recomendar en el caso de que sea sólo un fármaco de primera línea el inutilizado. Estas pautas son una buena guía que resuelve la gran mayoría de las reacciones adversas graves a

fármacos antituberculosos y las resistencias probadas a un solo fármaco. Es necesario recordar que, con un adecuado razonar, la mayoría de las reacciones adversas se deben a un solo fármaco y se resuelven diseñando un esquema de tratamiento que lo elimine.

Previo al descubrimiento de la R, las distintas asociaciones farmacológicas debían administrarse un mínimo de 18-24 meses para asegurar la curación del enfermo. La duración del tratamiento logró acortarse hasta 9 meses por el efecto bactericida y esterilizante de R y, posteriormente, con el “re-descubrimiento” de Z, esta duración ha logrado reducirse hasta 6 meses.

Si por una determinada razón no se puede utilizar Z (por no disponibilidad, reacciones adversas graves o probada resistencia) en la fase inicial, debe recomendarse un régimen de 9 meses con H+R, con el suplemento del E durante los 2 primeros meses de tratamiento (2HRE/7HR).

En el caso de que no se pueda utilizar H, bien por su toxicidad o bien por probada resistencia a este fármaco, se aconseja administrar R+E durante un mínimo de 12 meses, con el suplemento de Z en los 2 meses iniciales (2REZ/10RE).

Si el fármaco que no se puede utilizar es R, igualmente se debe aconsejar una pauta con H+E durante un mínimo de 12 meses, también con el suplemento de Z en los 2 meses iniciales (2HEZ/10HE). En los países donde exista una elevada tasa de resistencia inicial a H también puede aconsejarse el suplemento de S durante los 2 primeros meses.

Por su parte, si el fármaco que no se puede utilizar es E, el esquema sería el mismo de 6 meses referido previamente, pero cambiando S por E en los dos meses de la primera fase (2HRZS/4HR).

La no posibilidad de utilización de S no afecta al esquema de tratamiento inicial, pues debería ser el mismo referido previamente: 2HRZE/4HR.

En todas estas pautas terapéuticas se pueden administrar los fármacos intermitentemente en la segunda fase, sólo corrigiendo la dosis por toma. Las dosis que se ha de administrar de cada uno de los fármacos, tanto en el régimen diario como en el intermitente, son las mismas especificadas en la Tabla 7.

Manejo de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA)

Resumen del apartado

Los grupos de riesgo de presentar RAFA son: ancianos, desnutridos, gestantes y puérperas, alcohólicos, insuficiencia hepática o renal crónica, infección VIH, TB diseminada y avanzada, atopia, anemia, diabetes mellitus, pacientes con antecedentes de RAFA en familiares, enfermos recibiendo tratamiento irregular para TB y aquellos que además del tratamiento antituberculoso reciben medicamentos por otras causas. En todos estos grupos es obligatorio un seguimiento cercano a lo largo del tratamiento, realizando control clínico periódico y con diferentes pruebas de laboratorio.

El manejo de una RAFA debe hacerse siempre por un médico muy experto en el tema. No se puede estandarizar este manejo y se debe actuar de acuerdo a cada caso concreto. Ante una RAFA leve o moderada, inicialmente hay que intentar no suprimir el medicamento, pero cuando se presenta una RAFA grave o severa, es necesaria la hospitalización urgente y la suspensión de todo el tratamiento hasta conseguir la mejoría clínica y de las pruebas de laboratorio. Posteriormente, se debe intentar la posible reinstauración del tratamiento, a excepción de RAFA severas del tipo de púrpura, shock anafiláctico, insuficiencia renal aguda, hepatitis severa, hemolisis, neuritis óptica retrobulbar, dermatitis exfoliativa o agranulocitosis. Ante estas RAFA, se debe diseñar un esquema diferente de tratamiento que excluya el fármaco implicado en la reacción. En el resto se debe intentar esta reintroducción progresiva de fármacos, empezando por aquellos que menos probabilidades tienen de estar implicados en la reacción. Lo ideal es comenzar administrando una sexta parte de la dosis total, para ir aumentando, progresivamente, un sexto cada día con el fin de haberlo reintroducido por completo en una semana.

En el inicio de este apartado se debe realizar un nuevo énfasis en lo expuesto al inicio del apartado anterior, respecto a que estas recomendaciones sólo deben ser para médicos especialistas y con mucha experiencia en el tema. En el caso contrario, la recomendación principal es que no deben implicarse en el manejo de estos casos difíciles.

Los fármacos antituberculosos de primera línea, a pesar de ser, generalmente, bien tolerados, pueden presentar efectos secundarios o reacciones adversas, tal como se expone en la Tabla 8. De éstas, algunas pueden ser graves, e, incluso, en casos muy excepcionales pueden llegar a producir la muerte. Se ha escrito mucho, sobre todo sobre la posibilidad de muerte por hepatotoxicidad debida a H.

Tabla 8. Reacciones adversas más importantes a fármacos anti-tuberculosos y conducta básica a seguir.

Fármaco	Reacción adversa	Conducta a seguir
Isoniacida	Hepatitis sintomática	Interrupción del tratamiento y evaluación por transaminasas y bilirrubinas
	Neuropatía periférica	Vigilancia y administración de piridoxina (B6) 25-50 mg/día
	Raramente hipersensibilidad cutánea	Si es grave interrumpir el tratamiento Desensibilizar si el medicamento es esencial para el tratamiento
	Pelagra	Tratar con nicotinamida
Rifampicina	Hepatitis asintomática: elevación transitoria de bilirrubina sin daño celular y sin elevación de las trasaminasas; cede espontánea y rápidamente	Vigilancia Se controlará especialmente en pacientes con enfermedad crónica hepática
	Hepatitis sintomática	Suspensión de la droga
	Hipersensibilidad cutánea y fotosensibilidad	Suspensión de la droga y vigilancia
	Trastornos gastrointestinales	Tratamiento sintomático
	Reducción de la eficacia de anticonceptivos orales, anticoagulantes e hipoglicemiantes orales	Actuar en función de criterio médico
	Síndrome “flu”, semejante a una gripe, y que se presenta entre el 3º-6º mes	Más frecuente en tratamiento intermitente. Con frecuencia se corrige al dar el tratamiento diario
	Púrpura trombocitopénica	Tratamiento sintomático y vigilancia. Suspensión del fármaco
	Disnea que se asemeja al asma	Suspensión inmediata y definitiva del fármaco
	Anemia hemolítica	Suspender el medicamento
	Fallo renal agudo	Suspender el fármaco
Pirazinamida	Artralgias	Suspensión si la artralgia es intensa
	Gota	Suspensión definitiva
	Náuseas y anorexia	Tratamiento sintomático
	Hepatitis sintomática	Tratamiento sintomático
(La hiperuricemia asintomática – muy frecuente – no requiere suspender el tratamiento)	Hipersensibilidad	Tratamiento sintomático
	Hipersensibilidad, reacciones cutáneas y generalizadas	Suspensión del fármaco

Estreptomicina	Trastornos vestibulares, sordera. (Este tipo de reacción puede hacerse permanente. Se presenta con mayor frecuencia en niños de corta edad y en personas mayores de 45 años)	Suspensión del fármaco
	Vértigos y adormecimiento (están relacionados con la concentración sérica)	Suspensión total y definitiva
	Rara vez anemia aplásica, agranulocitosis	Suspensión total y definitiva
Etambutol	Neuritis óptica	Tratamiento sintomático Suspensión de la droga si es permanente
	Náuseas	Tratamiento sintomático
	Rara vez neuropatías periféricas, hipersensibilidad	Criterio médico (este medicamento debe evitarse en los pacientes con enfermedad renal grave durante el embarazo). En casos graves, suspensión total y definitiva

Consideraciones generales sobre las RAFA

Puesto que la RAFA puede ser severa e, incluso, comprometer la vida del enfermo, resulta de extrema importancia la detección precoz de la misma, ya que influirá claramente en la morbi-mortalidad del cuadro. En este contexto, la aplicación de un tratamiento estrictamente supervisado permite también un control clínico más cercano y facilita esta detección precoz de la reacción. De nuevo hay que insistir en que el manejo de estos casos difíciles debe estar a cargo de médicos muy expertos en el tema.

Cuando el enfermo presenta una reacción adversa grave, está indicado suspender todo el tratamiento hasta que se normalice el órgano o sistema afecto, hecho que suele ocurrir en un plazo de 2-3 semanas. En ese período se requerirá una adecuada valoración clínica del enfermo y de la relación beneficio/riesgo en la utilización de los fármacos.

La continuación del tratamiento, en un paciente que ha presentado RAFA, no se puede estandarizar y debe decidirse de acuerdo a cada caso concreto. En cualquier caso, en el tratamiento antituberculoso posterior a la RAFA, se debe intentar rescatar el máximo número de fármacos de primera línea, que son más eficaces y menos tóxicos que los de segunda línea.

Grupos de riesgo de RAFA. Recomendaciones de actuación

Se han identificado grupos de riesgo de RAFA, lo que obliga a que estos pacientes sean evaluados específicamente en función de ese perfil de riesgo. Los grupos de riesgo de padecer RAFA se describen en la Tabla 9.

Tabla 9. Grupos de riesgo de padecer reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA)

•	Ancianos
•	Desnutridos
•	Gestantes y púerperas
•	Alcohólicos
•	Insuficiencia hepática
•	Insuficiencia renal crónica
•	Infección VIH
•	TB diseminada y avanzada
•	Atopia
•	Anemia
•	Diabetes mellitus
•	Antecedentes de RAFA en familiares
•	Pacientes que reciben tratamiento irregular para TB
•	Pacientes que, además del tratamiento antituberculoso, reciben medicamentos por otras causas

En todos los grupos expuestos en la Tabla 9 y en aquellos enfermos en los que en el transcurso del tratamiento aparecen signos y/o síntomas sugestivos de RAFA, es necesario realizar una evaluación muy cuidadosa, con un seguimiento muy cercano y con controles estrictos de pruebas de laboratorio. Esto facilitará la detección precoz de la RAFA.

Los motivos que incrementan la posibilidad de RAFA en los grupos expuestos en la Tabla 9 son los siguientes:

1. *Envejecimiento.* Es responsable de cambios en el metabolismo, excreción y aumento de la variabilidad interindividual de los medicamentos, lo que convierte a las personas de edad avanzada en muy vulnerables a presentar RAFA.
2. *Desnutrición.* Existe alta prevalencia de hígado graso, por lo que hay una disminución de glutatión en el hepatocito. En esta situación no va a existir neutralización de los metabolitos tóxicos provenientes de la acetilación de medicamentos. De igual manera existe hipoalbuminemia, que provoca aumento del fármaco libre en plasma, lo que ocasiona mayor posibilidad de daño del medicamento en el organismo.

3. *Gestación*. Al igual que en desnutrición, pueden presentar hígado graso e hipoalbuminemia. Además, con el uso de aminoglucosidos se han establecido alteraciones auditivas en niños nacidos de madres que recibieron este medicamento. Problemas en el cartílago de crecimiento se han asociado al uso de quinolonas en gestantes. Así mismo no se debería utilizar etionamida, ya que se ha encontrado efecto teratogénico en animales.
4. *Disfunción hepática o renal*. El hígado y el riñón tienen doble relación con el tratamiento antituberculoso. Por un lado, los fármacos pueden provocar daño hepático o renal, y, por otro, debe tenerse especial cuidado cuando se administran estos medicamentos a pacientes con disfunción de esos órganos.
5. *Tratamiento con otros fármacos*. La citocromo P450 ha sido frecuentemente comprometida con la producción de metabolitos reactivos hepatotóxicos. Su participación en el metabolismo de los fármacos y su influencia en los cambios de biodisponibilidad cobra especial importancia cuando se utilizan combinaciones de medicamentos.
6. *TB diseminada o avanzada*. Está relacionada a presencia de RAFA debido, probablemente, a malnutrición o compromiso hepático por la misma enfermedad.
7. *Pacientes antes tratados por TB*. Existe mayor probabilidad de daño por RMP asociada a reacción de hipersensibilidad que provoca liberación de inmunocomplejos.
8. *Atopia*. Se ha encontrado relación con atopía y presencia de otros caso de RAFA en grupos familiares, por lo que es importante la acuciosidad en la historia clínica previa al tratamiento.
9. *Género*. Las mujeres tienen mayor riesgo de presentar reacciones hepáticas por medicamentos, por lo que es necesario estar alertas ante su eventual presentación.
10. *Infección VIH*. Las RAFA en pacientes infectados por VIH son más frecuentes. A mayor inmunosupresión, mayor probabilidad de RAFA.

En estos grupos de riesgo de RAFA y, dependiendo de la complejidad del establecimiento, se deberían solicitar exámenes basales, adecuados a cada situación clínica. No es necesario monitorizar de rutina con pruebas de laboratorio a todos los pacientes que reciben tratamiento antituberculoso. Los exámenes basales que se deberían solicitar son: hemograma completo y hematocrito, plaquetas, tiempo de protombina, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, transaminasas, bilirrubina total, directa e indirecta, fosfatasa alcalina y gamaglutamil-transpeptidasa. En áreas endémicas de hepatitis vírica también se debería solicitar serología de hepatitis.

Se mantiene aún la controversia sobre el papel que tienen los acetiladores rápidos en el metabolismo de la H. Sí se conoce que con la misma velocidad que acetilan la monoacetylhidracina, la convierten en diacetylhidracina, que no es tóxica. Es muy probable que este patrón no influya en las reacciones de hepatotoxicidad.

Siempre se debe ajustar la dosis de cada fármaco al peso del paciente y es necesario instruir al personal, paciente y familiares sobre posibilidad de esta RAFA, insistiendo en la necesidad de comunicar al médico inmediatamente su presencia.

En casos concretos se tiene que valorar hospitalizar a pacientes de alto riesgo de desarrollar estas RAFA, evitando la estancia prolongada innecesaria.

Actitud a adoptar ante una RAFA

El éxito en el manejo de una reacción adversa va a depender de que el diagnóstico se realice de manera precoz y oportuna. Es necesario enseñar a los pacientes y familiares a reconocer los síntomas de efectos adversos más comunes y notificarlos al personal de salud. Es igualmente importante interrogar al paciente sobre la presencia de reacciones adversas cada vez que acude a recibir el tratamiento.

Lo primero que hay que realizar es evaluar la severidad de la RAFA y establecer si es dependiente de la dosificación, hecho muy frecuente, para hacer los ajustes necesarios. Una vez descartado o corregido este aspecto de la dosis, lo más importante es valorar la suspensión de todos los medicamentos, o sólo del sospechoso de la reacción, y estudiar si esta suspensión debe ser sólo temporal o definitiva. En este punto es necesario intentar establecer una relación causal entre el efecto adverso y el medicamento sospechoso de causarla. En cualquier caso, el manejo de estas RAFA debe ser siempre realizado por médicos muy experts en el tema.

Ante una *RAFA leve o moderada*, inicialmente hay que intentar no suprimir el medicamento. Hay que manejarse con aspectos como dar tratamiento sintomático de la RAFA, o ajustar la dosis, o cambiar el horario de administración de los fármacos. Si con estas medidas no se corrige la RAFA, entonces valorar la suspensión de los medicamentos.

Sin embargo, cuando se presenta una *RAFA grave o severa*, es necesaria la hospitalización urgente y la suspensión de todo el tratamiento hasta conseguir la mejoría clínica y de las pruebas de laboratorio alteradas. Cuando mejore la RAFA, dar de alta al paciente y después de mejoría clínica y de

laboratorio, esperar aproximadamente 2-4 semanas, tiempo en el cual el sistema inmune logrará estabilizarse. Durante ese tiempo hay que vigilar clínicamente al paciente ante la eventualidad de una evolución tórpida de la TB. Después de 2-4 semanas de normalización clínica y de laboratorio, el paciente estará en condiciones de iniciarle la posible reinstauración del tratamiento y de intentar una desensibilización. Sin embargo, si antes de las 2-4 semanas el paciente sufre una complicación grave o evoluciona hacia una forma severa de TB, es necesario hospitalizar urgentemente y evaluar un esquema de tratamiento alternativo, incluso con fármacos de segunda línea, o la reinstauración del mismo con desensibilización inmediata.

Intento de reinstauración del tratamiento y desensibilización

Antes que nada, hay que tener presente que no se debe iniciar esta reinstauración del tratamiento y desensibilización en pacientes que han presentado RAFA severas del tipo de púrpura, shock anafiláctico, insuficiencia renal aguda, hemolisis, neuritis óptica retrobulbar, hepatitis severa, dermatitis exfoliativa o agranulocitosis. Ante estas RAFA, que han comprometido seriamente la vida del enfermo, se debe diseñar un esquema diferente de tratamiento que excluya el fármaco implicado en la reacción. Tampoco se debe realizar el intento de reinstaurar el tratamiento en pacientes con infección VIH.

Previo al intento de reinstaurar el tratamiento y realizar desensibilización, se debe establecer un plan a seguir, que incluya cómo reaccionar si se vuelve a producir la RAFA. Así, algunos grupos recomiendan que 3 días antes se administre al enfermo prednisona a dosis de 1-2 mg/kg de peso, siguiendo con esta dosis hasta 2 semanas después de reinstaurar el tratamiento antituberculoso, para luego ir disminuyendo paulatinamente. Concomitantemente se puede valorar el administrar bloqueadores H1, por ejemplo loratadina, a dosis de 10 mg/d, y un bloqueador H2, por ejemplo ranitidina, a dosis de 300 mg/d, de preferencia a las 6.00 pm, por la relación con el ciclo circadiano de la acidez gástrica.

Los pasos paulatinos a seguir para el intento de reinstauración del tratamiento y desensibilización son:

1. En base a una acuciosa historia clínica y los exámenes de laboratorio pertinentes, estimar cuál es el posible fármaco causal de la reacción.
2. Determinar si es necesario continuar utilizando en el tratamiento antituberculoso el fármaco sospechoso de RAFA.
3. Elegir qué otros medicamentos más se van a utilizar en esta reinstauración del tratamiento.

4. Realizar reintroducción de medicamento por medicamento en dosis gradual y progresiva.
5. Se debe iniciar esta reintroducción progresiva de fármacos por aquel que menos probabilidades tiene de estar implicado en la reacción. De esta manera, tanto el médico como el enfermo toman confianza y se demora más la posible aparición de la nueva RAFA. Posteriormente, continuar reintroduciendo en este orden, de menor a mayor probabilidades de estar implicado en la reacción.
6. Cuando, previo al inicio de la reinstauración del fármaco, no se logra determinar el fármaco más sospechoso, hay que remitirse a estudios de frecuencia de RAFA en el país y, en base a ello, tomar la decisión expuesta.
7. El tiempo de reinstauración de cada fármaco va a depender de la severidad de la RAFA y de la tolerancia del paciente.
8. Lo ideal es comenzar la reinstauración de cada medicamento administrando una sexta parte de la dosis total, para ir aumentando, progresivamente, un sexto cada día. Así, en el plazo de una semana se habrá introducido al completo el fármaco en cuestión, tiempo en el que una monoterapia no es suficiente para seleccionar los mutantes resistentes a ese fármaco.
9. Una vez que en una semana ya se ha reintroducido uno de los fármacos, ir reintroduciendo, de la misma manera, un fármaco por semana. Una semana no es suficiente para poder seleccionar resistencias a los fármacos anti-tuberculosos, por lo que no se incrementa esta posibilidad con esta recomendación.
10. En el manejo posterior de la reintroducción del fármaco se debe tener en cuenta que el esquema diseñado no está sujeto a la normatividad de los tratamientos establecidos para el resto de pacientes. El paciente debe completar su tratamiento de acuerdo a la pauta diseñada, y las dosis deben ser rigurosamente ajustadas a su peso. Siempre la segunda fase de estos esquemas debe administrarse diariamente.
11. Resulta de extrema importancia el que las RAFA severas sean siempre manejadas y supervisadas por un médico especialista con mucha experiencia en estos casos.

Interacciones medicamentosas y alimenticias en tuberculosis

Resumen del apartado

Las interacciones medicamentosas más importantes que pueden presentar los fármacos antituberculosos se producen a nivel de la absorción del fármaco y a nivel de su metabolismo. Entre las primeras hay que destacar que H, R y E requieren medio ácido para su absorción, por lo que esta empeorará en presencia de fármacos que incrementen el pH gástrico o en pacientes con aclorhidria, lo que es frecuente en infectados VIH.

Especial importancia tienen los efectos de los alimentos sobre la absorción de los fármacos antituberculosos. Es necesario resaltar que H, R y cicloserina (Cs) deben administrarse con el estómago vacío, mientras que rifapentina, claritromicina, clofazimida y PAS se absorben mejor en presencia de alimentos. Por su parte, la biodisponibilidad de Z, E, Eth, rifabutina y fluoroquinolonas se ve mínimamente afectada por la presencia de alimentos, por lo que pueden administrarse junto con las comidas.

Las rifamicinas (la R más que rifabutina) son ejemplos de inductores enzimáticos, por lo que pueden producir interacciones con fármacos como anticoagulantes orales, anticonceptivos, antidiabéticos orales, inmunosupresores (ciclosporina) y metadona entre otros, reduciendo su eficacia terapéutica. En el caso de R, el máximo efecto inductor aparece a los 9-12 días. R también interacciona con los inhibidores de la proteasa, base del tratamiento de los infectados por VIH, reduciendo significativamente sus concentraciones plasmáticas.

Las interacciones medicamentosas son modificaciones o alteraciones en la respuesta de un fármaco secundarias a la acción de otro fármaco, alimento, bebida o contaminante ambiental. Este tipo de interacciones podrán tener tanto efectos beneficiosos (incremento en las concentraciones plasmáticas de fármacos con baja biodisponibilidad), como perjudiciales, dando lugar a ineficacia terapéutica (incrementos en las concentraciones plasmáticas con riesgo de toxicidad o reducción de las mismas).

Las interacciones pueden producirse:

- A nivel de la absorción del fármaco.
- A nivel de distribución. En general carecen de importancia, a no ser que el fármaco implicado tenga también inhibido su metabolismo, o su eliminación renal esté disminuida.
- A nivel de metabolismo. Son las más importantes.
- Farmacodinámicas, que son modificaciones en la respuesta del órgano diana y que pueden dar lugar a fenómenos de adición, sinergia o antagonismo.

Las más importantes son las producidas a nivel de metabolismo, aunque en TB también pueden ser muy importantes las de absorción, sobre todo por el efecto que pueden tener los alimentos sobre los fármacos antituberculosos. La TB puede producir alteraciones a nivel fisiológico e inmunológico que pueden alterar la absorción, metabolismo y unión a proteínas plasmáticas, afectando a la magnitud de la interacción.

Interacciones a nivel de la absorción de fármacos antituberculosos. Efecto de los alimentos

Pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o en ambos efectos a la vez. Estas interacciones pueden producirse por diferentes causas como: cambios en el pH del contenido gastrointestinal, efectos sobre el vaciamiento gástrico y la motilidad gastrointestinal, fijación o quelación de fármacos formando complejos solubles, transporte a través de la glicoproteína P, etc.

H, R y E requieren medio ácido para su absorción, por lo que ésta empeorará en presencia de fármacos que incrementen el pH gástrico o en pacientes con aclorhidria, frecuente en infectados VIH. Se recomienda, por lo tanto, administrar estos fármacos como mínimo una hora antes que los antiácidos.

Especial importancia tienen los efectos de los alimentos sobre la absorción de los fármacos antituberculosos. En la Tabla 10 se realiza una detallada exposición de las interacciones más importantes de todos los tuberculostáticos (primera y segunda línea) con los alimentos y antiácidos. Es necesario resaltar que H, R, cicloserina (Cs) y azitromizina deben administrarse con el estómago vacío, mientras que rifapentina, claritromicina, clofazimida y PAS se absorben mejor en presencia de alimentos. Por su parte, la biodisponibilidad de Z, E, Eth, rifabutina y fluoroquinolonas se ve mínimamente afectada por la presencia de alimentos, por lo que pueden administrarse junto con las comidas. Sin embargo, en el caso de las fluoroquinolonas, es importante evitar su administración junto con alimentos lácteos, que por su elevado contenido en calcio pueden reducir su absorción por la formación de complejos. Por su parte, H es inestable en presencia de azúcares como glucosa y lactosa, por lo que debe evitarse su administración con bebidas o fármacos con elevado contenido en estos azúcares, como la zalcitabina, por lo que deben separarse como mínimo una hora.

Por otro lado, los enfermos infectados por VIH pueden presentar malabsorción por enfermedades de la mucosa gastrointestinal (el complejo

M. avium), diarrea infecciosa (cryptosporidiasis o microsporidiasis), hipo o aclorhidria, intolerancia a la lactosa, insuficiencia pancreática y atrofia de la mucosa secundaria a malnutrición calórico-proteica. Se ha demostrado que esta malabsorción puede afectar a algunos tuberculostáticos, entre los que destacan R y E. Por su parte, H y Z se absorben bien en pacientes infectados por VIH, aunque su absorción se reduce en presencia de diarrea.

Tabla 10. Interacciones más importantes de los fármacos antituberculosos con los alimentos y anti-ácidos

Tuberculostático	Efecto de los alimentos	Efecto de los antiácidos
Isoniacida	Debe administrarse con el estómago vacío, pues su absorción se reduce un 57% en presencia de alimentos, especialmente los de elevado contenido en carbohidratos. Evitar la administración con bebidas de alto contenido en glucosa o lactosa. Isoniacida puede inhibir la monoaminoxidasa por lo que no se recomienda su ingesta junto con alimentos de elevado contenido en tiramina ni tampoco con alcohol porque pueden producirse reacciones de tipo desulfiran y aumenta el riesgo de hepatotoxicidad	Reducen 0-19% el ABC. Información contradictoria, evitar la administración conjunta por precaución
Rifampicina	Debe administrarse con el estómago vacío, pues su absorción se reduce hasta en un 26% en presencia de alimentos	Puede administrarse junto con ranitidina, pero evitar la co-administración con antiácidos
Pirazinamida	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo	Se puede administrar junto con antiácidos
Etambutol	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo. $C_{\text{máx}}$ se reduce un 16%, sin que se altere el ABC	Reducen un 28% $C_{\text{máx}}$ un 10% ABC. Evitar la administración conjunta
Ciprofloxacino	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo. Sin embargo, su absorción se reduce en presencia de alimentos con elevado contenido en calcio (lácteos) y otros iones, por lo que es preferible administrarla 1h antes ó 2h después de las comidas	Reducen de forma importante su absorción. Evitar la administración conjunta

Tuberculostático	Efecto de los alimentos	Efecto de los antiácidos
Etionamida	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo	Se puede administrar junto con antiácidos
Cicloserina	Los alimentos reducen un 30% la $C_{\text{máx}}$ y aumentan 3.5 veces $T_{\text{máx}}$. El zumo de naranja (y probablemente otras bebidas ácidas) reducen un 15% la $C_{\text{máx}}$. Si es posible, administrar con agua y fuera de la comidas	Los antiácidos no alteran significativamente $C_{\text{máx}}$ ni ABC
Para-aminosalicílico	Las bebidas ácidas o el yogur previenen su liberación en el estómago, reduciendo la incidencia de náuseas. Los alimentos aumentan su absorción (-52% ABC). Administrar con agua, zumo de naranja o alimentos grasos	Los antiácidos no alteran significativamente $C_{\text{máx}}$ ni ABC
Clofazimina	Los alimentos ricos en grasa aumentan la $C_{\text{máx}}$	Se puede administrar junto con antiácidos
Rifabutina	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo	Desconocido. Didanosina no afecta su absorción. Evitar la administración junto con antiácidos hasta que no exista más información
Levofloxacino	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo	Reducen de forma importante su absorción. Evitar la administración conjunta
Claritromicina	Los aumentan su biodisponibilidad un 25%	Aunque no existe mucha información al respecto, parece que se pueden asociar sin problema
Azitromicina	Administrarla 1h antes o 2h después de comer. Los alimentos reducen un 50% su absorción	

ABC = area bajo la curva; $C_{\text{máx}}$ = concentración máxima; $T_{\text{máx}}$ = tiempo máximo

Interacciones a nivel de metabolismo de los fármacos antituberculosos

Los fármacos inductores del metabolismo producirán una disminución de la concentración de los sustratos, con un potencial riesgo de fracaso terapéutico que debería corregirse con un aumento de la dosis del sustrato, o retirando el inductor enzimático. Por el contrario, los fármacos inhibidores del metabolismo aumentarán la concentración de los sustratos, pudiendo incrementar su toxicidad.

Las rifamicinas (R más que rifabutina) son ejemplos de inductores enzimáticos, por lo que pueden producir interacciones con fármacos como anti-

coagulantes orales, anticonceptivos, glucocorticosteroides, antidiabéticos orales, inmunosupresores (ciclosporina) y metadona entre otros, reduciendo su eficacia terapéutica. En el caso de R, el máximo efecto inductor aparece a los 9-12 días. R interacciona también con cotrimoxazol, reduciendo el área bajo la curva de trimetropin y sulfametoxazol en un 63% y 23%, respectivamente.

Los inhibidores de la proteasa, base del tratamiento de los infectados por VIH, se comportan, en general, como inhibidores del metabolismo. Estos fármacos son sustratos del CYP3A4 y, por ello, al combinarlos con inductores de este enzima, como las rifamicinas, pueden ver significativamente reducidas sus concentraciones plasmáticas, comprometiendo su eficacia terapéutica y facilitando la aparición de resistencias. Es por ello que está contraindicada la asociación de R con los inhibidores de la proteasa, a excepción de ritonavir, o de la combinación de ritonavir con saquinavir y con los no nucleósidos delavirdina y nevirapina, por riesgo de ineficacia terapéutica y de posible selección de resistencias a estos fármacos. Debe recordarse que cuando se usa R inicialmente, deben transcurrir por lo menos 2 semanas tras la suspensión de este fármaco antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de las proteasas. En cualquier caso, rifabutina es más fácil de manejar que R en pacientes que deban recibir terapia antirretroviral. Rifabutina se puede asociar con la gran mayoría de estos fármacos. Dado lo dinámico y difícil del manejo de estos fármacos, estos tratamientos siempre deberían ser manejados por médicos especialistas expertos en el tema.

En base a su metabolismo, no es de esperar que existan interacciones entre los inhibidores de la proteasa y H, Z, E, aminoglucósidos, PAS y quinolonas.

H puede aumentar las concentraciones de fenitoína y carbamazepina, probablemente por inhibición del metabolismo hepático de estos antiepilépticos. H también puede alterar el metabolismo del etanol y del paracetamol, aumentando la producción de un metabolito tóxico de este último, por lo que no se recomienda utilizar dosis altas de paracetamol junto con H.

Por su parte, claritromicina presenta interacciones clínicamente relevantes con carbamazepina y teofilina, por lo que se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos fármacos.

Interacciones farmacodinámicas

Los fármacos que empeoran la función renal, como los aminoglucósidos, pueden reducir la eliminación de los antirretrovirales que se eliminan principalmente por vía renal como 3TC, d4T y ddC.

Pirazinamida puede desencadenar ataques de gota en pacientes de riesgo, debido a que compite con el ácido úrico para su eliminación renal. Este efecto es más importante en pacientes en tratamiento con alopurinol, ya que éste reduce la eliminación del principal metabolito de Z, que también reduce la secreción de ácido úrico.

Etambutol puede causar neuritis óptica y rifabutin uveitis. Los enfermos que reciban simultáneamente varios fármacos que puedan causar toxicidad ocular deben ser monitorizados estrechamente.

En pacientes que deban recibir aminoglucósidos de forma continuada, se recomienda monitorizar la función auditiva periódicamente, especialmente en aquellos que reciban otros fármacos ototóxicos en asociación (claritromicina, ácido etacrínico, furosemida). Los aminoglucósidos pueden potenciar el efecto de los bloqueantes musculares y pueden precipitar un bloqueo neuromuscular en pacientes con miastenia gravis.

Cicloserina se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de depresión o psicosis, debido a sus efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

Etionamida puede causar neuritis periférica, por lo que se recomienda precaución al asociarla con antirretrovirales que compartan este tipo de toxicidad. También puede producir hepatotoxicidad y bocio, con o sin hipotiroidismo. Debe monitorizarse periódicamente las concentraciones de TSH (hormona tiroestimulante). El PAS puede potenciar esta toxicidad sobre el tiroides.

El PAS puede causar diarrea, pudiendo alterar la farmacocinética de otros fármacos, así como diferentes tipos de malabsorción (esteatorrea, vitamina B12, ácido fólico, xilosa y hierro).

Clofazimina puede alterar el color de la piel. Amiodarona y rifabutin pueden empeorar este efecto secundario.

Es necesario resaltar que en pacientes que no respondan correctamente al tratamiento antituberculoso, la monitorización de concentraciones plasmáticas puede ser de ayuda. Han sido comunicados trabajos en los que se detectaba concentraciones plasmáticas bajas de antituberculosos en pacientes infectados por VIH en tratamiento con antiretrovirales.

Por lo tanto, hay que destacar la importancia de monitorizar cercanamente los posibles efectos secundarios que pueden causar todos estos fármacos.

Situaciones especiales en el tratamiento de la TB

Resumen del apartado

No es necesario modificar los esquemas iniciales de tratamiento ni en infectados por VIH, ni en enfermos portadores de alguna inmunodeficiencia, así como tampoco en situaciones como embarazo, lactancia, niños o recién nacidos. Sólo es necesario ajustar las dosis correspondientes y realizar un seguimiento más cercano. En estados de malabsorción o incapacidad para tomar la medicación oral, se administrarán las mismas pautas, pero por vía parenteral.

En insuficiencia hepática avanzada, se debe diseñar una pauta que siempre incluya E y S, con un tercer fármaco que debe ser H si el patrón analítico es colestásico (2HES/10HE), o R si es de necrosis (2RES/10RE).

En enfermedad renal avanzada deben evitarse, o al menos monitorizar los niveles hemáticos para ajustar dosis, de todos los fármacos con potencial acción nefrotóxica como E, S, Kn, Cs, Viomicina y Cp. Bastaría, por lo tanto, con la pauta 2HRZ/4HR, con monitorización y seguimiento cercano.

Cuando existe una situación de *inmunodeficiencia*, aunque deben utilizarse los regímenes de tratamiento estándar expuestos, se debe realizar un seguimiento muy cercano de los enfermos y valorar cada uno de los casos individualmente. Existen trabajos con amplio número de enfermos diabéticos, gastrectomizados, neoplásicos, etc, que consiguen los mismos resultados que en personas sanas.

En pacientes *infectados por el VIH*, se deben administrar las mismas pautas de tratamiento, tan sólo con un seguimiento más cercano del enfermo por su mayor número de reacciones adversas, intolerancias e interacciones medicamentosas.

Durante el *embarazo* no se debe realizar ninguna excepción en las pautas recomendadas, ya que aunque H y R cruzan la barrera placentaria, no se han asociado con efectos teratógenos. Tan sólo deben evitarse, por su potencial toxicidad sobre el feto, S y el resto de aminoglucósidos, así como la Eth.

Durante la *lactancia* se pueden emplear todos los fármacos antituberculosos. Aunque parte de los mismos pueden pasar al niño a través de la leche materna, esta cantidad es mínima e insuficiente para actuar como tratamiento o para causar efectos adversos.

En *niños y recién nacidos* se deben seguir las mismas pautas que en los adultos, tan sólo extremando el cuidado y ajustando las dosis según el peso.

En los enfermos con estados de *malabsorción* o que no pueden tomar la medicación por vía oral, se administrarán las mismas pautas reseñadas, con iguales dosis, por vía parenteral.

En los enfermos con *insuficiencia hepática crónica avanzada*, se debe diseñar una pauta que siempre incluya aquellos dos fármacos de primera línea que se eliminan selectivamente por riñón (E y S), y que nunca utilice los medicamentos que son metabolizados selectivamente por hígado (Z, Eth y PAS). El fármaco a añadir a E y S va a depender de la alteración bioquímica dominante:

- Cuando el paciente presenta alteración colestásica (aumento de bilirrubinas, fosfatasa alcalina y gamaglutamiltranspeptidasa), se recomienda añadir H, por lo que el esquema recomendado es 2HES/10HE, con monitorización frecuente de la función hepática.
- Cuando el patrón hepático es necrotizante (aumento de transaminasas), es mejor añadir R ya que su hepatotoxicidad se produce, fundamentalmente, por asociación con H, al ser R un inductor enzimático y entonces el esquema alternativo será: 2RES/10RE, igualmente con monitorización frecuente de la función hepática.
- Cuando no está definido el patrón bioquímico predominante, mejor utilizar 2RES/10RE.
- En pacientes que reciben tratamiento antituberculoso y presentan hepatitis tóxica por fármacos, si no se pueden reintroducir todos los fármacos, intentar proceder según lo expuesto en los puntos anteriores, en dependencia del patrón bioquímico dominante.

Si existe *enfermedad renal avanzada* deben evitarse, o al menos monitorizar, los niveles hemáticos para ajustar dosis de todos los fármacos con potencial acción nefrotóxica, o que se eliminan por riñón. Estos fármacos son E, S, kanamicina (Kn), viomicina, capreomicina (Cp) y Cs. Bastaría, por lo tanto, con la pauta 2HRZ/4HR, con monitorización y seguimiento muy cercano, por la posible selección de resistencias al no poder administrar un cuarto fármaco en la fase inicial. Se recomienda que en estos casos la segunda fase se administre diariamente. De todas maneras, en todos estos casos es necesario una evaluación clínica completa y solicitar aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas. De acuerdo a este resultado puede estar indicado reducir dosis, o aumentar el intervalo de administración del fármaco. Si el aclaramiento de creatinina es mayor de 50 ml/minuto, no se debe corregir la dosis o el intervalo de administración. Si, por el contrario, el aclaramiento de creatinina es menor de 50 ml/minuto, entonces se deberá administrar el tratamiento de acuerdo a la Tabla 11. En ningún caso es necesario modificar la dosis o el intervalo de administración de R. En pacientes que se encuentran en diálisis, el tratamiento hay que darlo al terminar esta diálisis.

Tabla 11. Ajuste de la dosis de los fármacos antituberculosos en enfermos con insuficiencia renal crónica, según el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas

Fármaco	Aclaramiento de creatinina (ml/min)					
	< 50		< 20		< 10	
	Dosis	Intervalo (h)	Dosis	Intervalo (h)	Dosis	Intervalo (h)
H, E, Z, S	< Reducir	Cada 48	–	–	Reducir a	Cada 72
Aminoglucósidos	a la mitad	horas			1/3 de dosis	horas
Ciprofloxacina	–	–	Reducir	Cada 18-24		
			a la mitad	horas		

Tratamiento de la TB extrapulmonar

Resumen del apartado

En condiciones de programa no deben existir diferencias en el tratamiento de la TB extrapulmonar con respecto a la TB pulmonar.

Sobre el tratamiento de las localizaciones extrapulmonares de la TB no han existido los mismos cuidadosos ensayos terapéuticos que se han realizado sobre TB pulmonar. Sin embargo, no parecen existir bases teóricas o prácticas que desaconsejen la aplicación de terapéuticas idénticas en duración y con las mismas asociaciones farmacológicas. Por lo tanto, la localización de la enfermedad no debe suponer ninguna excepción en el tratamiento, y deben aconsejarse la utilización de las pautas de tratamiento mencionadas previamente. Algunos autores y sociedades científicas recomiendan que la duración debería prolongarse hasta 9 meses en las localizaciones meníngea, osteoarticular y linfática, aunque no existen estudios adecuados que avalen esta recomendación.

Los fármacos que alcanzan mayor difusión en líquido cefalo-raquídeo son Z (80% del nivel de la concentración en suero), H (50%) y E (20%). Sólo la S y la R atraviesan la barrera hemato-encefálica y proporcionan niveles terapéuticos cuando existe inflamación meníngea.

Otras medidas terapéuticas. Cirugía, corticoides y otros

Resumen del apartado

La cirugía sólo está indicada en casos concretos para tratar las secuelas o complicaciones de la TB pulmonar y en casos muy excepcionales de TB multirresistente en que las lesiones son localizadas y no existen más fármacos para tratar la enfermedad. En TB extrapulmonar puede estar indicada para obtener muestras para estudio y para tratar algunos procesos como pericarditis constrictiva, abscesos vertebrales que pueden producir compresión de médula ósea, o abscesos superficiales y accesibles en la TB osteoarticular.

El tratamiento con corticoides tan solo se debe valorar en cuatro situaciones: TB meníngea, TB miliar en grave estado, TB pericárdica y TB con perforación gangliobronquial.

La *cirugía*, en la actualidad, prácticamente no tiene ninguna indicación en el tratamiento de la TB. En la localización pulmonar debe descartarse por el excelente resultado del tratamiento farmacológico. Tan solo hay algunos autores que opinan que debe valorarse en las lesiones localizadas en las que la población bacilar es resistente prácticamente a todos los fármacos. Esto, en la realidad, es muy difícil de encontrar – sobre todo las lesiones localizadas con buena función pulmonar – y, desafortunadamente, la mayoría de las veces en que se recurre a la cirugía en este tipo de enfermos, es más por una imposibilidad, económica u operativa, de obtener adecuados fármacos de segunda línea, que por una auténtica indicación quirúrgica. Además, es necesario destacar que incluso cuando en la radiografía se objetivan lesiones localizadas, la TB es una enfermedad diseminada.

Diferente es la cirugía para las complicaciones o secuelas de la TB. En este caso se sitúan las hemoptisis masivas, bronquiectasias, fístulas broncopleurales, etc, patologías en las que sí puede estar indicada la cirugía.

En las afecciones extrapulmonares de la enfermedad puede tener alguna indicación, sobre todo para obtener muestras válidas para el diagnóstico, y para tratar algunos procesos como pericarditis constructiva o abscesos vertebrales que pueden producir compresión de médula ósea. También se debe valorar la cirugía en los abscesos superficiales y accesibles de la TB osteoarticular. Salvo en raras excepciones, debe contraindicarse la cirugía en las adenopatías periféricas afectas por la enfermedad. Sólo está indicada ante complicaciones mecánicas y secuelas.

Por su parte, el tratamiento con *corticoides* tan solo se debe valorar en tres situaciones:

1. TB meningea, aconsejada por algunos pediatras para impedir el desarrollo de hidrocefalia interna.
2. TB miliar, en pacientes en grave estado, para aliviar la sintomatología, aunque parece que influyen poco sobre el pronóstico.
3. TB pericárdica, con el fin de disminuir el riesgo de pericarditis constrictiva y de una posterior cirugía.

No está justificada la utilización de esteroides en la TB pleural, donde se ha comprobado que, a pesar de que acortan el tiempo de sintomatología y de resolución del derrame, no tienen ningún efecto en la prevención de posibles complicaciones. Algo similar ocurre en la TB endobronquial, donde no está claro que reduzcan las complicaciones derivadas de esta afección. Sin embargo, en las recomendaciones de la UICTER sobre la TB en niños, se aconseja la utilización de esteroides en esta afección cuando existen perforaciones gangliobronquiales.

Por último, carecen de utilidad la administración de vitaminas y suplementos proteicos, y se debe tener en cuenta que la piridoxina puede interferir la actuación de H y la nicotinamida la de Z. Sólo deben aportarse si existen problemas carenciales, hecho que a veces es frecuente en los países más pobres.

Criterios de ingreso hospitalario

Resumen del apartado

En la actualidad tan sólo son cinco las condiciones en las que está indicado el ingreso hospitalario:

- Criterio de gravedad del enfermo. Ingresa por la gravedad en sí, no por la TB.
- Complicaciones de la enfermedad o de sus secuelas. También ingresa por estas complicaciones, no por la TB.
- Manejo de las reacciones adversas a fármacos graves.
- Retratamiento de la TB con fármacos de segunda línea.
- Ocasionalmente, por causas sociales.

Por lo tanto, la TB inicial no complicada no debe ser criterio de ingreso hospitalario.

El *reposo* y el *régimen sanatorial* han perdido todas sus indicaciones, tanto desde el punto de vista terapéutico como del aislamiento. Es por ello que hoy no existe ninguna indicación de ingreso de una TB inicial sólo por el hecho de padecer esta enfermedad. Sin embargo, en ocasiones, es necesario recurrir a este ingreso, bien por la gravedad del enfermo (insuficiencia respi-

ratoria, hemoptisis masiva, desnutrición severa, estado terminal, etc), o bien por complicaciones de la enfermedad o de sus secuelas (empiema, fístula bronco-pleural, hemoptisis, insuficiencia respiratoria, etc), aunque es necesario destacar que en estos casos el ingreso se realiza por la situación de gravedad del enfermo, no en sí por la TB.

También son indicación de ingreso: 1) las reacciones adversas a graves fármacos, ya que, como se ha comentado previamente, algunas pueden comprometer la vida del enfermo, y 2) las semanas iniciales de los enfermos que van a ser sometidos a retratamiento con fármacos de segunda línea, por el mayor número de intolerancias y RAFA que pueden producir.

Por último, en ocasiones también puede ser criterio de ingreso las causas sociales, entre las que se pueden incluir la pobreza extrema, la excesiva distancia de la vivienda del enfermo al centro sanitario (relativamente frecuente en los países muy pobres), el abandono reiterado de la medicación y otras sociopatías.

Bibliografía recomendada para el capítulo

1. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1371-1395.
2. Anonymous. The promise and reality of fixed dose combinations with rifampin. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75: 180-181.
3. Caminero J A, Medina M V, Rodríguez de Castro F, Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero J A, Fernández Fau L. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Madrid: EDIMPSA, 1998.
4. Caminero J A, Pavón J M, Rodríguez de Castro F, Díaz F, Julià G, Caylà J A, Cabrera P. Evaluation of a directly observed six month fully intermittent treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. *Thorax* 1996; 51: 1130-1133.
5. Coombs D L, Geiter L J, O'Brien R J. The UHPS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397-406.
6. Crowle A J. Inhibition by streptomycin of tubercle bacili within cultured human macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 839.
7. Crowle A J. The effect of ethambutol on tubercle bacili within cultured human macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 742.
8. Etkorn E T, Lillis P K, McAllister C K. Tuberculosis in Korea. The relationship between prior therapy and drug resistance. *Chest* 1986; 90: 247-250.
9. Fox W, Ellard G A, Mitchison D A. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Unit, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (Suppl 2): S231-S279.

10. Girling D J. Efectos adversos de los medicamentos antituberculosos. *Bol Unión Int Tuberc* 1984; 59: 153-164.
11. Grosset J. Bacteriological basis for short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980; 1: 231-242.
12. Grzybowski S, Enarson D A. El destino de los casos de tuberculosis pulmonar sometidos a diferentes formas de tratamiento. *Bol Unión Int Tuberc* 1978; 53: 66-71.
13. Hinshaw H C, Feldman W H. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1945; 20: 313-318.
14. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Antituberculosis regimens of chemotherapy. Recommendations from the Committee on Treatment of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988; 63(2): 60-64.
15. Jindani A, Aber V R, Edwards E A, Mitchison D A. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939.
16. Mitchison D A, Nunn A J. Influence of initial drug resistance as the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423-430.
17. Mitchison D A. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1979; 76 (Suppl): 771-781.
18. Mitchison D A. Drug resistance in mycobacteria. *Br Med J* 1984; 40: 84-90.
19. Moulding T, Dutt A K, Reichman L B. Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995; 122: 951-954.
20. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento de la tuberculosis. Guía para programas nacionales. Segunda ed. Ginebra: OMS, 1997.
21. Peloquin C A. Drugs for tuberculosis. In: Piscitelli S C, Rodvold K A, eds. *Drugs interactions in infectious diseases*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000; 109-120.
22. Schatz A, Bugie E, Waksman S A. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc Soc Exper Biol Med* 1944; 55: 66-69.
23. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 707-712.
24. Small P M, Fujiwara P I. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 189-200.
25. Tuset M. Interacciones medicamentosas entre los antirretrovirales y los antituberculosos. *Enf Emerg* 2000; 3: 164-173.

Capítulo 10 - Retratamiento de la tuberculosis

Resumen del capítulo

El retratamiento de la TB es, quizás, uno de los puntos más difíciles del manejo de esta enfermedad, por lo que, en teoría, sólo debería ser realizado por médicos especialistas muy expertos. Este punto cobra aun más importancia al tratarse, en múltiples ocasiones, de la última oportunidad que va a tener el enfermo para poder curarse. Sin embargo, al ser un tema tan atractivo, la pena es que son muchos los profesionales que, con escasos conocimientos sobre el tema, se aventuran al mismo, lo que hace que día a día aumente el problema.

Dentro de las posibilidades de retratamiento se encuentran entidades microbiológicas y operativas tan diferentes como la recaída bacteriológica, el fracaso farmacológico, el abandono y la mala adherencia al tratamiento.

Lo auténticamente preocupante es que se puedan dar las condiciones para que se seleccionen resistencias a los fármacos utilizados, hecho que ocurre, casi invariablemente, en los fracasos y abandonos parciales de la medicación. Éstas son situaciones que deben ser perfectamente reconocidas por el médico que se enfrenta a este problema. Este profesional también debe ser consciente del valor limitado de los tests de sensibilidad a fármacos y de la tremenda importancia de la detallada y dirigida historia de fármacos tomados en el pasado para elaborar una pauta de retratamiento. Con esto y con el conocimiento perfecto de todos los fármacos con acción frente a la TB, se puede diseñar un esquema de retratamiento que incluya un mínimo de tres fármacos nunca utilizados en el enfermo. Existen 13 fármacos en los que se ha demostrado esta acción, por lo que, en múltiples ocasiones, es más un problema de disponibilidad de medicamentos en el país que una falta auténtica de los mismos.

Sin embargo, este retratamiento es tremendamente caro, sobre todo si necesita utilizar fármacos de segunda línea. Es por ello que debe reconocerse la prioridad del manejo de los enfermos iniciales, tanto por su mejor relación costo-eficacia como porque es la única forma de evitar que aparezca el problema. Es por ello que, teóricamente, no se debería gastar ningún recurso en retratamiento sin que antes se haya asegurado que todos los enfermos iniciales tienen acceso gratuito a un esquema de tratamiento de corta duración.

Una vez asegurado lo expuesto en el párrafo anterior, hasta los países más pobres y con mayor endemia deberían luchar por garantizar al menos un esquema de retratamiento estándar de 8 meses con fármacos de primera línea (2HRZES/1HRZE/5H3R3E3). Este esquema es barato y muy operativo, ya que, no sólo cura a más del 90% de los pacientes que ingresan al PNT como vueltos a tratar, sino que selecciona los auténticos fracasos, los enfermos con resistencias, a los que se les podrá dispensar un manejo más individualizado, en un nivel superior del sistema de salud. Quizás la gran mayoría de los países con escasos recursos económicos no deberían gastar más recursos en retratamientos.

Sin embargo, los países con recursos económicos medios y algunos de los de escasos recursos, quizás deberían pensar en adquirir un banco de fármacos de segunda línea para poder ofertar un esquema de retratamiento estándar con estos medicamentos (3 [Z, Kn, Eth, Ofloxacina]/15[Z, Eth, Ofloxacina]). Sin embargo, este banco de fármacos debería ser manejado siempre por la Unidad Central del PNT.

La posibilidad de un retratamiento individualizado según resultados de los tests de sensibilidad, quizás sólo se debería recomendar en los países con altos recursos económicos y, sólo excepcionalmente, como última posibilidad en algunos países con recursos económicos medios.

Como su propio nombre indica, el término retratamiento en TB se refiere a la instauración de una pauta terapéutica en un enfermo que ya ha sido tratado, con anterioridad, con fármacos antituberculosos. Es por ello que son pacientes que ya han tenido la oportunidad de recibir un tratamiento y de haberse curado de la enfermedad. De modo que la gran mayoría de las veces que hay que enfrentarse a un retratamiento es porque se han producido errores en la instauración o administración de una pauta terapéutica previa. De esta manera, y de forma simplista, se podría llegar a decir que “el mejor retratamiento debería haberse desarrollado varios años antes, con la instauración de un buen tratamiento inicial”. De esta afirmación sólo se excluirían los casos de recaída de la enfermedad, concepto que se definirá con posterioridad. Por lo tanto, para intentar disminuir al máximo el número de enfermos que tengan que ser sometidos a retratamiento, existen dos premisas fundamentales y de auténtica importancia: pautar esquemas de tratamiento iniciales estandarizados y realizar una supervisión estricta de la toma de la medicación.

En cualquier caso, en muchas ocasiones, el retratamiento de la TB es la última oportunidad que se tiene de poder curar al enfermo, sobre todo en países con escasos o medios recursos económicos, donde la disponibilidad de fármacos de segunda línea es menor. Por este motivo, los esquemas de retratamiento deben ser siempre razonados por expertos en el tema, incluso aquellos que se administran de forma estándar en condiciones de PNT.

En este capítulo se van a exponer las bases para elaborar una pauta de retratamiento y, posteriormente, se razonará la aplicabilidad posible según los recursos de los diferentes países.

Diferentes situaciones que requieren retratamiento: recidiva, fracaso, abandono y mala adherencia al tratamiento

Resumen del apartado

Lo más importante ante un enfermo en retratamiento de TB es intentar diferenciar si se trata de una recaída, un fracaso, un abandono parcial o total de la medicación, o un enfermo que ha realizado mala adherencia a la medicación. Este aspecto es fundamental y, aunque parece sencillo porque son situaciones completamente diferentes con definiciones aceptadas, la realidad es que luego, en la práctica, encarna una enorme complejidad. Esto hace que esta diferenciación no se pueda realizar en el nivel periférico.

Recaída es la aparición de un nuevo brote de actividad bacteriológica en un paciente que ha cumplido un tratamiento correcto y se ha curado. No condicionan la selección de resistencias. Fracaso es la aparición de un brote de actividad bacteriológica en un enfermo durante el curso del tratamiento, tras una negativización inicial de los cultivos, o imposibilidad para negativizarlos. Por lo general, conlleva resistencia a todos los fármacos que se están administrando. Por su parte, si el enfermo abandona todo el tratamiento se producirá una situación parecida a la recaída, con sensibilidad a los fármacos tomados, pero si éste realiza un abandono parcial de la medicación, el cuadro se asemeja más al fracaso, con posible selección de resistencias.

La primera y más importante actitud ante un enfermo en retratamiento de TB es el intentar diferenciar si el caso es una recaída bacteriológica o un fracaso farmacológico, ya que conllevan connotaciones terapéuticas y pronósticas muy diferentes.

Se considera como *recaída bacteriológica* a la aparición de un nuevo brote de actividad bacteriológica en un paciente que ha cumplido y terminado un tratamiento correcto, y que, por lo tanto, se ha curado de su TB. Sin embargo, la realidad es que tan sólo cuando se aplican tratamientos directamente supervisados es cuando se puede asegurar que el enfermo ha cumplido con la medicación, requisito imprescindible para poder aceptar esta categoría de recaída. Estas pueden ser tempranas o tardías, siendo más frecuentes las que aparecen en los primeros 12-24 meses después del término del tratamiento. Suelen deberse a la población bacilar persistente o durmiente que no se ha dividido durante la administración del tratamiento inicial y que, por lo tanto, no ha tenido las condiciones necesarias para seleccionar los bacilos mutantes resistentes. Es por ello que, generalmente, en estos enfer-

mos puede reiniciarse el tratamiento con el mismo esquema terapéutico inicial utilizado previamente. Si la recaída se produce después de varios años del tratamiento inicial, en realidad podría ser un caso de reinfección más que de una recaída, hecho difícil de demostrar, aunque no cambia la indicación de poder utilizar un esquema de tratamiento inicial. Aunque, como ya se ha expuesto, la recaída bacteriológica suele ser a expensas de bacilos sensibles, es aconsejable realizar pruebas de sensibilidad a los fármacos antituberculosos de primera línea.

Sin embargo, este concepto de recaída y su asumible sensibilidad similar al proceso inicial sólo es en el caso de que exista la certeza de que el enfermo ha tomado correctamente una buena pauta de tratamiento. Luego, en el terreno, cuando se realizan estudios de resistencias a fármacos, el grupo de las recaídas tiene un notable incremento respecto a los casos iniciales. Sin embargo, esto puede ser explicable por irregularidades en la toma del tratamiento, o porque en el grupo de las recaídas se están seleccionando aquellos enfermos que tenían resistencias iniciales. Esto ha llevado a recomendar que, en condiciones de programa, en caso de una recaída se administre un tratamiento primario reforzado y algo más prolongado en el tiempo.

Por su parte, *fracaso farmacológico* es la aparición de un brote de actividad bacteriológica en un enfermo durante el curso del tratamiento, tras una negativización inicial de los cultivos. También se considera fracaso cuando no se logran negativizar los cultivos a lo largo del tratamiento. En el esquema de tratamiento inicial de 6 meses recomendado en este manual (2HRZE/4HR) se puede admitir como fracaso el hecho que los cultivos de esputo del final del cuarto mes sigan siendo positivos. En el esquema de 8 meses (2HRZE/6HE), es necesario esperar al final del quinto mes. Esta situación del fracaso se produce a expensas de la población bacilar que ha estado en actividad metabólica, dividiéndose durante todo el tratamiento, por lo que se han dado las condiciones para que se seleccionen los bacilos mutantes resistentes naturales que existían en la población inicial. Es por ello que la condición de fracaso conlleva, prácticamente siempre, la resistencia a todos los fármacos que se estaban dando en el momento de admitir este fracaso. De ahí que en este supuesto sí es fundamental la realización de pruebas de sensibilidad a fármacos.

Nuevamente, este es el concepto teórico y el que explica el hecho del fracaso, aunque luego, en el terreno, hasta un 50% de los fracasos presentan sensibilidad demostrada en las pruebas *in vitro* y se acaban curando con un esquema inicial o reforzado de fármacos de primera línea. Aquí, de nuevo,

entrarían los denominados fracasos operativos, o sea las irregularidades en el tratamiento que hacen asumir un fracaso cuando la realidad es que no se ha conseguido la negativización por la mala toma de la terapéutica. También influye la no correlación exacta de estas pruebas de sensibilidad con el comportamiento *in vivo* de los bacilos.

En cualquier caso, el mayor problema terapéutico en TB lo encarnan los enfermos crónicos que han recibido múltiples tratamientos y en los que se sospecha una multirresistencia a fármacos. En un importante porcentaje de estos casos, el auténtico culpable es el médico que ha recomendado pautas incorrectas. El enfermo, cuando presenta mal cumplimiento en la toma de la medicación, suele abandonar tempranamente todos los fármacos, por lo que sus recaídas suelen ser a expensas de la población bacilar inicial que no ha seleccionado resistencias. En este último caso también bastará con reintroducir la pauta terapéutica inicial. Se acaban comportando como recaídas, con el mismo comportamiento del patrón de resistencias explicado en éstas. Por este motivo, sólo cuando el enfermo realiza un abandono parcial de la medicación y acaba realizando monoterapias es cuando podrá seleccionar resistencias a los fármacos tomados, pero no cuando abandona toda la medicación.

De todo lo expuesto, se podría llegar a admitir que tras un enfermo en retratamiento, que no presenta resistencia a fármacos, existe o bien una recaída bacteriológica, o bien un mal cumplidor del tratamiento que ha realizado un abandono completo del mismo. Sin embargo, cuando sí se pueden demostrar resistencias, casi siempre hay detrás un mal médico que ha recomendado un mal esquema inicial, con la única salvedad de que la culpa haya podido ser del enfermo por abandono parcial de la medicación, hecho poco frecuente en la realidad.

Métodos de detección de resistencias

Resumen del apartado

La detallada historia de fármacos tomados en el pasado es el mejor método para sospechar las posibles resistencias del enfermo y diseñar un esquema de retratamiento. Es un método superior, en la práctica, al resultado de las pruebas de sensibilidad que, aunque son obligatorias ante todo enfermo en retratamiento, en realidad aportan una información muy tardía (no se puede demorar tanto tiempo para iniciar el retratamiento) y que siempre debe ser contrastada con la historia de fármacos tomados.

Ante un enfermo en el que hay que iniciar una pauta de retratamiento, lo primero es orientarse hacia si puede ser portador de resistencias o no. Para ello, y por encima de cualquier otro método, es fundamental la historia clínica, que orientará para ver si se trata de una recaída, un abandono completo de la medicación, un fracaso, o un abandono parcial del tratamiento. En las dos primeras condiciones se puede aceptar que no existirán resistencias y bastaría con reintroducir el mismo esquema inicial, eso sí, con seguimiento cercano de la evolución bacteriológica.

Sin embargo, si se trata de un fracaso, un abandono parcial de la medicación, o, lo que más frecuentemente suele ocurrir, un caso crónico con múltiples tratamientos previos, la posibilidad de que existan resistencias a uno o más fármacos es elevada. En estos casos, siempre se debe realizar una detallada y concienzuda historia de los fármacos tomados por el enfermo en el pasado, valorando sobre todo las dosis administradas y las asociaciones farmacológicas realizadas en cada uno de los esquemas.

Si esta detallada y minuciosa historia de fármacos tomados es realizada por personal experto y se le dedica un tiempo notable (no menos de 30-60 minutos), se podrá obtener un cronograma de introducción y retirada de fármacos en el pasado (Figura 50), lo que permitirá evaluar las monoterapias reales o encubiertas que ha recibido el enfermo en el pasado. De esta forma, se podrá estimar, con un grado elevado de concordancia, los fármacos que muy probablemente presenten resistencias y no volverlos a usar en el esquema de retratamiento que se diseñe.

Esta anamnesis, o historia de drogas, es un método superior, en la práctica, al resultado de las pruebas de sensibilidad, que pueden demorarse más de 3 meses (si se realizan por los métodos convencionales) y que pueden fracasar por insuficiente desarrollo de los cultivos. Además, es importante conocer que, aunque la correlación *in vitro* e *in vivo* del antibiograma es muy fiable para H y R, e incluso para S, en el resto de los fármacos esta fiabilidad es muy inferior. Es necesario destacar que la resistencia de un fármaco en el antibiograma está mostrando la inefectividad del mismo en el medio de cultivo, pero la sensibilidad en este test de sensibilidad no significa que el fármaco vaya a ser eficaz en un nuevo esquema, debiendo evaluarse la historia de fármacos tomados.

Las pruebas de sensibilidad, aunque son obligatorias ante todo enfermo en retratamiento, en realidad aportan una información muy tardía (no se puede demorar tanto tiempo para iniciar el retratamiento) y que siempre debe ser contrastada con la historia de fármacos tomados. Estas pruebas de sensibilidad han sido ampliamente revisadas en el Capítulo 7.

		Paciente D.:											
		Año											
Druga	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	
H													
R													
Z													
E													
S													
Kn													
Ak													
Cp													
Of													
Cip													
Eth													
Pth													
Pas													
Cs													
Ctz													
*													
*													
*													
*													
Cultivo**													
Sensib***													
H: Isotacida R: Rifampicina Z: Pirazinam E: Esambutol S: Estreptom K: Kanamicina Ak: Amikacina Cp: Capreomic Of: Ofloxacina Cc: Ciproflox. Eth: Etambutam Pas: PAS Cs: Clofazima Ctz: Clofazim. *: Otros													
Cultivo: Reseñar el resultado del cultivo en la fecha realizada *Sensib.: Reseñar el resultado del antibiograma en la fecha realizada													

Figura 50. Ficha modelo para realizar una historia detallada y dirigida de fármacos anti-tuberculosos tomados en el pasado. Esta historia de drogas debe ser la base para elaborar una pauta de retratamiento individualizado. Rellenar una hoja por cada año y paciente.

La historia de fármacos tomados en el pasado, como método de detección de resistencias, cobra aun más importancia en los países con escasos o medios recursos económicos, donde las pruebas de sensibilidad deben hacerse con el método de las proporciones sobre medios de cultivo sólidos. Esto conlleva un retraso en esta información de unos 4-5 meses, inconveniente que, unido a la mayor fiabilidad de la anamnesis, convierte a ésta en imprescindible para evaluar una pauta de retratamiento.

Bases para elaborar una pauta de retratamiento

Resumen del apartado

A la hora de seleccionar un régimen de tratamiento se deben seguir una serie de 10 premisas o mandamientos. Debe incluir tres fármacos para los cuales se tenga certeza que nunca han sido tomados por el enfermo, manteniendo al menos dos de ellos durante 18-24 meses si no ha sido posible rescatar H ó R (en este caso bastará con 12 meses de tratamiento). La instauración de este retratamiento debe realizarse con el enfermo hospitalizado en centros especializados y por personal experimentado en este tema, ya que el manejo de la gran mayoría de los fármacos de segunda línea es complejo y con mayor frecuencia de aparición de efectos secundarios. Existen, en la actualidad, 13 fármacos en los que se ha demostrado actividad frente a *M. tuberculosis*, de los que sólo con tres se puede diseñar una buena pauta de retratamiento. Esto hace que, al final, las limitaciones más importantes van a venir condicionadas por la disponibilidad y capacidad de poder obtener alguno de estos fármacos, y el éxito va a depender de la experiencia en diseñar pautas terapéuticas adecuadas y del manejo de estos fármacos más tóxicos y peor tolerados.

Una vez realizada la detallada historia de fármacos tomados en el pasado, debe seleccionarse un régimen de tratamiento que debe seguir las 10 premisas o mandamientos que se exponen en la Tabla 12. Debe incluir tres fármacos para los cuales se tenga certeza que nunca han sido tomados por el enfermo, manteniendo al menos dos de ellos durante 18-24 meses si no ha sido posible rescatar H ó R (en este caso bastará con 12 meses de tratamiento). La instauración de este retratamiento debe realizarse con el enfermo hospitalizado en centros especializados y por personal experimentado en este tema, ya que el manejo de la gran mayoría de los fármacos de segunda línea es complejo y con mayor frecuencia de aparición de efectos secundarios.

Tabla 12. Premisas o mandamientos para elaborar una pauta de retratamiento

1. Iniciallo con el enfermo ingresado en un centro de referencia
2. Diseñarlo por personal experto en manejo de fármacos de segunda línea
3. Muy importante realizar historia detallada y dirigida de fármacos tomados en el pasado
4. Asociar un mínimo de tres fármacos nunca antes usados, o sin posibles resistencias (bien asociados en esquemas previos)
5. Utilizar el máximo número de fármacos bactericidas.
6. Incluir siempre un aminoglucósido o capreomicina
7. Cuidado con las posibles resistencias cruzadas entre fármacos. Sobre todo:
 - aminoglucósidos*: S → Kn → Amikacina
 - todas las quinolonas
8. Tiempo mínimo:
 - 18 meses si no existe H y R.
 - 12 meses si es posible usar H ó R.
9. Supervisión estricta del tratamiento
10. No asociar **nunca** un sólo fármaco a una pauta ineficaz

* Las resistencias en el grupo de los aminoglucósidos se consideran unidireccionales, debiendo utilizarse, secuencialmente, en el sentido expuesto en la tabla. Ver la explicación al margen.

Entre los fármacos a incluir en un retratamiento, y en relación con algunos de los 10 mandamientos de la Tabla 12, se deben aclarar y reseñar:

1. A ser posible, se debe asociar el mayor número disponible de fármacos bactericidas y que actúen sobre distintas dianas del microorganismo. Si existen pocos, siempre hay que contar con un aminoglucósido. Aunque Cp no pertenece a este grupo, al ser su mecanismo de acción similar, se valora conjuntamente con ellos a la hora de elegir un aminoglucósido. Además, al ser menos tóxico y fácilmente tolerado, suele ser el aconsejado por muchos autores si no se puede utilizar S.
2. Es importante valorar la posible existencia de resistencias cruzadas con fármacos mal administrados. Las resistencias en el grupo de los aminoglucósidos se consideran unidireccionales, debiendo utilizarse secuencialmente en el sentido expuesto en la tabla. Así, si un fármaco es resistente a S, es muy probable que guarde sensibilidad al resto. Si lo es a Kn, es muy probable que guarde sensibilidad al resto salvo a S a la que muy probablemente será resistente. También existe resistencia cruzada entre R y el grupo de las ansamicinas ó rifampicinas.
3. No se deben administrar fármacos con resistencia probada o en los que exista la sospecha de que ésta se ha producido. Tan sólo se valorará su asociación en la pauta terapéutica a elaborar ante el hecho de que no existan otros fármacos disponibles.

4. No asociar jamás un solo fármaco a una asociación que ya se ha demostrado ineficaz. Tan sólo se estarían dando las condiciones para realizar una monoterapia encubierta.
5. Deben valorarse detenidamente los fármacos seleccionados, teniendo en cuenta que sus efectos secundarios y tóxicos son importantes y también que se han de administrar a personas con múltiples tratamientos previos.

La relación de todos los fármacos antimicobacterianos que se podrían utilizar en una pauta de retratamiento se detallan en la Tabla 13, aunque la gran mayoría de los fármacos de segunda línea son muy caros y difíciles de conseguir. Como se puede observar en esta Tabla 13, existen 13 fármacos en los que se ha probado su eficacia antimicobacteriana, aunque con diferente actividad bactericida y esterilizante. Por este motivo, siempre se debe intentar rescatar el mayor número posible de los fármacos de primera línea (H, R, E, S y Z), porque además de que son más eficaces, son mejor tolerados y mucho más fáciles de obtener en el mercado. En cualquier caso, como ya se ha expuesto, todos los enfermos de TB se pueden curar con tres fármacos nunca usados previamente, disponiendo de un arsenal farmacológico lo suficientemente amplio para poder conseguir este objetivo. Al final, las limitaciones más importantes van a venir condicionadas por la disponibilidad y capacidad de poder obtener alguno de estos fármacos, y el éxito dependerá de la experiencia en diseñar pautas terapéuticas adecuadas y del manejo de estos fármacos más tóxicos y peor tolerados.

Tabla 13. Fármacos en los que se ha demostrado actividad frente a *M. tuberculosis*

-
-
1. Isoniacida
 2. Rifampicina
 3. Pirazinamida
 4. Etambutol
 5. Estreptomina
 6. Capreomicina
 7. Kanamicina
 8. Amikacina
 9. Etionamida – protionamida
 10. Cicloserina
 11. PAS
 12. Quinolonas:
 - Ciprofloxacina
 - Ofloxacina
 - Levofloxacina
 - Esparfloxacina
 - Moxifloxacina
 13. Tiacetazona
-
-

Fármacos antituberculosos de segunda línea

Resumen del apartado

Los llamados fármacos de segunda línea incluyen Cp, Kn, amikacina, Eth, Cs, PAS, T, y las quinolonas de segunda generación (ofloxacina y ciprofloxacina). Todos ellos son más caros, más difíciles de conseguir, menos eficaces y mucho más tóxicos y peor tolerados que los de primera línea. Por este motivo, siempre se debe perseguir el poder utilizar el mayor número posible de éstos. Es necesario conocer perfectamente estos efectos secundarios e intolerancias para poder garantizar un buen manejo de estos enfermos en retratamiento.

En la Tabla 14 se detalla el mecanismo de acción, la población bacilar sobre la que actúan, la posología, los efectos secundarios más comunes y las interacciones farmacológicas de los fármacos antituberculosos más comunes de segunda línea. Sobre esta tabla se deben realizar las siguientes consideraciones:

1. La T ha de administrarse a dosis de 150 mg en una sola toma y como complicaciones fundamentales se citan las discrasias sanguíneas, con aparición de hemorragias y petequias por trombocitopenia. También anemia aplásica y, en pacientes infectados por VIH, con frecuencia, alteraciones dermatológicas, algunas de ellas mortales (Síndrome de Steven-Johnson), motivo por el que debe contraindicarse su uso en estos enfermos.
2. La Cp, aunque no es exactamente un aminoglucósido, tiene un mecanismo de acción similar, aunque se comporta como menos tóxica, motivo por lo que puede ser el fármaco elegido en los retratamientos en los que no se puede emplear S.
3. Todos los fármacos deben administrarse en una dosis única y simultánea, ya que no sólo mejoran los resultados, si no que, en general, proporcionan una mejor tolerancia, con menos efectos tóxicos. La única excepción a esta regla la constituye la asociación de R y PAS, que se han de administrar distanciándolos al menos 8-11 horas. En Eth, PAS y Cs puede valorarse la administración en dos-tres tomas, por la intolerancia gástrica que suelen conllevar.
4. La protionamida es un derivado de la Eth, con la misma acción, pero mejor tolerado a nivel gástrico. Las dosis que se han de usar son las mismas que con Eth. Sin embargo, como existe más experiencia con Eth, se recomienda usar prioritariamente ésta.
5. Los derivados de las fluoroquinolonas, analizados más adelante (en el apartado de nuevos fármacos antituberculosos), quizás sean los fármacos

en los que más se ha investigado en el tratamiento de la TB en la última década y uno de los que se podrían incorporar al tratamiento de los casos de TB con multirresistencias.

6. La clofazimida es un fármaco antileproso que también se ha usado en casos de TB con multirresistencia, aunque su eficacia frente a la TB es muy baja.

Tabla 14. Dosis diaria, efectos secundarios e interacciones farmacológicas de los principales fármacos anti-tuberculosos de segunda línea

Fármaco	Dosis diaria	Efectos secundarios	Test efectos 2	Interacción	Notas
Capreomicina	15-30 mg/kg hasta 1 g	Lesión VIIIp nefrotóxic.	Func. vesti. audio. BUN.	Bloqueantes neuromusc.	Bactericida extrace.
Kanamicina	15-30 mg/kg hasta 1 g	Lesión VIIIp nefrotóxic.	Func. vesti. audio. BUN.	Bloqueantes neuromusc.	Bactericida extrace.
Etionamida	15-30 mg/kg hasta 1 g	Trastorn. G-I hepatotóx.	GOT GPT		Bactericida extra e int.
PAS	150 mg/kg hasta 12 g	Trastorn. G-I hepatotóx.	GOT GPT		Bactericida extracelul.
Cicloserina	10-20 mg/kg hasta 1 g	Psicosis convulsión rash	Test psicol.	alcohol	Bactericida extra e int.

Test efectos 2 = test de control de efectos secundarios; trastorn. G-I = trastornos gastrointestinales; GOT = serum glutamate oxalacetic transferase; GPT = serum glutamate piruvic transferase

Nuevos fármacos. Posibilidades terapéuticas futuras en la tuberculosis

Resumen del apartado

A pesar de los múltiples trabajos que constantemente se realizan para intentar encontrar nuevos medicamentos u otras terapéuticas frente a la TB, la gran mayoría de ellos aún se encuentran en fase de investigación y, de momento, no se pueden recomendar. De entre ellos destacan los estudios que se han encaminado a buscar nuevos antibióticos o derivados de algunos previos con conocida acción antimicobacteriana. En este sentido, los fármacos que más se han utilizado y que han demostrado mejor acción han sido los derivados de la familia de las rifamicinas, los derivados de las fluoroquinolonas, algunos macrólidos, las oxazolidinonas y los nitroimidazoles.

De todos los nuevos antibióticos y resto de posibilidades terapéuticas futuras en TB analizados en este capítulo, en los países con escasos o medios recursos económicos, tan sólo se puede valorar la incorporación de las fluoroquinolonas de segunda generación (ciprofloxacina u ofloxacina) para el manejo de los enfermos portadores de multirresistencias. El resto no tiene ninguna indicación, en la actualidad, en este grupo de países.

Existen múltiples trabajos, la mayoría de ellos en fases de investigación, que constantemente tratan de encontrar nuevos medicamentos u otras terapéuticas que sean capaces de ayudar en la lucha contra la agresión de *M. tuberculosis*. Aunque los más importantes se han encaminado a buscar nuevos antibióticos o derivados de algunos previos con conocida acción antimicrobacteriana, también existen otras sustancias o terapéuticas en las que se está investigando. Es por ello que este apartado se va a dividir en dos partes, las investigaciones que se están llevando a cabo con fármacos antibióticos, y el resto de posibilidades terapéuticas futuras en TB.

Nuevos antibióticos con actividad frente a *M. tuberculosis*

Algunos agentes ya han sido utilizados en ensayos clínicos humanos, mientras que otros tan sólo han sido experimentados en animales o en ensayos *in vitro* de laboratorio. Los más desarrollados en su conocimiento son los agentes antimicrobianos de grupos farmacológicos similares a los ya utilizados, como es el caso de los derivados de las rifamicinas (rifabutina, rifapentina, FCE 22250, GCP 29861, R-76-1), de la H, clofazimina, T, mitronidazol, etc. El segundo gran grupo lo constituyen las familias de antimicrobianos nuevos, como las quinolonas (ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, etc.), los macrólidos (roxitromicina, claritromicina, azitromicina, etc.), los aminociloles, los esteroideos, los inhibidores de folatoreductasa, nuevos betalactámicos, o micoplanecinas entre otros.

Los fármacos que más se han utilizado y que han demostrado mejor acción han sido los derivados de la familia de las rifamicinas, los derivados de las fluoroquinolonas, algunos macrólidos, las oxazolidinonas y los nitroimidazoles.

Derivados de las rifamicinas

Dentro de las familias de las rifamicinas, aparte de R, hay que destacar la rifabutina y la rifapentina, con acciones y CIM muy similares a R. Sin

embargo, rifabutinina presenta resistencia cruzada con R en un 70% de los casos, mientras que rifapentina las presenta en el 100%. Esto inutiliza su posible uso en el tratamiento de la TB con resistencia a R.

Rifabutinina se ha convertido en un buen fármaco para reemplazar a R en los esquema iniciales de los enfermos infectados por VIH y que necesitan tratamiento con inhibidores de las proteasas, al tener una menor acción de inducción enzimática a nivel hepático. También se ha mostrado de utilidad como uno de los fármacos básicos en el tratamiento de las enfermedades producidas por micobacterias ambientales.

Por su parte, la gran ventaja de *rifapentina* se deriva de ser la rifamicina que tiene la acción más prolongada (24 horas; cinco veces más que R) y de tener una mayor capacidad de penetración en macrófagos (25 a 50 veces mayor que R). Podría, por lo tanto, ser utilizada en regímenes altamente intermitentes. Además, es un fármaco en el que sí se han realizado varios estudios clínicos randomizados, prácticamente todos incluyendo sólo una dosis semanal de 600 mg, y siempre asociado a H. Los resultados de estos estudios han evidenciado que los regímenes que contienen rifapentina tienen igual toxicidad, tolerancia, cumplimiento y fracasos terapéuticos que cuando se utiliza R, aunque la tasa de recaídas era superior, lo que hace pensar que la dosis de 600 mg semanales es, probablemente, sub-óptima. Ahora se están ensayando regímenes con 900 mg y 1.200 mg. Estos han sido los trabajos realizados con pacientes sin infección VIH, ya que en los que tienen esta infección además se ha evidenciado una mayor tasa de fracasos. Es obvio que, a pesar de sus posibles aplicaciones futuras, aún es un fármaco en el que tiene que definirse su posición en el tratamiento de la TB.

Sobre otras rifamicinas como FCE 22250, GCP 29861 o R-76-1, se tiene muy poca experiencia y aún se necesitan estudios que avalen sus posibilidades, sin que pueda recomendarse ninguna de ellas.

Derivados de las fluoroquinolonas

Estos agentes son derivados del ácido carbónico y se ha demostrado que su acción antituberculosa la realizan por medio de la inhibición de la ADN-girasa. Como todos los miembros de esa familia actúan al mismo nivel, presentan resistencia cruzada entre todos ellos, por lo que si uno de ellos no sirve, por probada resistencia, se habrá inutilizado el resto del grupo. Sin embargo, toda la familia no presenta resistencias cruzadas con el resto de los fármacos antituberculosos.

Las fluoroquinolonas de primera generación, como *norfloxacin*, tienen poca utilidad al necesitar dosis muy elevadas. Sin embargo, las de segunda

generación, como *ofloxacina* y *ciprofloxacina*, han mostrado muy buena sensibilidad *in vitro* y existe suficiente experiencia clínica para que sea uno de los fármacos de elección a la hora de elaborar un retratamiento, sobre todo porque son fármacos muy bien tolerados a largo plazo y de fácil disponibilidad en casi todo el mundo. Sin embargo, es necesario destacar que nunca se han realizado estudios clínicos randomizados con estos fármacos.

Por su parte, algunas fluoroquinolonas de tercera (*levofloxacina*), y de cuarta (*moxifloxacina*) generación tienen mejores CIM que las de segunda y podrían tener algunas ventajas más. Por ejemplo, se ha encontrado que la capacidad de esterilización, en pulmones de ratones infectados, de moxifloxacina asociada a H era superior que cuando se utilizaba H o moxifloxacina sola. Sin embargo, presentan los inconvenientes de su elevado costo y de no existir experiencia sobre su tolerancia y toxicidad a largo plazo. Es por ello que, de momento, se prefieren las de segunda generación, más económicas, bien toleradas y de fácil disponibilidad.

Derivados de los macrólidos

Aunque, *in vitro*, algunos macrólidos como roxitromicina, claritromicina y azitromicina han demostrado actividad antimicobacteriana con buenas CIM, la realidad es que esto no ocurre en todos los casos y no existe suficiente experiencia para poder recomendar su uso. De esta forma, sólo se podría recomendar su uso en los casos en los que no existan otros fármacos disponibles. Sin embargo, tanto *claritromicina* como *azitromicina* han demostrado tan buena acción frente al resto de micobacterias ambientales que, en la actualidad, son la base del tratamiento de las enfermedades producidas por la práctica totalidad de estas micobacterias.

Derivados de las oxazolidinonas

Las oxazolidinonas son antibióticos de administración oral cuyo mecanismo de acción es perturbar la síntesis proteica temprana. Tanto el más utilizado de esta familia, *linezolid*, como para el resto de los integrantes (U-100480 y esperezolid), se ha demostrado actividad antituberculosa *in vitro*. *Linezolid* también tiene actividad antituberculosa demostrada *in vivo* y se ha utilizado de manera experimental en pacientes con TB multirresistente, aunque se conoce muy poco sobre su toxicidad, sobre todo cuando se administra en períodos largos. Hasta ahora la principal toxicidad demostrada ha sido la hematológica (leucopenia) y la neuropatía periférica. No presentan, sin embargo, resistencia cruzada con los fármacos antituberculosos de primera

línea. El inconveniente descrito de la falta de experiencia sobre su toxicidad y el muy elevado precio hacen que ningún componente de esta familia pueda ser recomendado, de momento, ni siquiera como fármaco de rescate. Se necesita acumular más experiencia al respecto.

Derivados de los nitroimidazoles

Estos compuestos son parientes del metronidazol y se ha demostrado que son bactericidas contra *M. tuberculosis*, tanto *in vitro* como *in vivo*. Se ha experimentado con el fármaco denominado PA-824 y se ha encontrado que su eficacia es similar a H, a la vez que su espectro de acción también es muy reducido (muy específico para TB). Tanto H como PA-824 actúan sobre la biosíntesis de los lípidos de la pared celular, pero en distintas etapas. Además, PA-824 también inhibe la síntesis de proteínas. Al igual que H, PA-824 actúa sobre los bacilos en fase de multiplicación rápida, pero este, en un modelo anaeróbico estático de cultivo, también parece tener acción sobre los bacilos que no están en fase de replicación. También se ha mostrado eficaz frente a las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a los fármacos de primera línea. Además, parece que PA-824 es menos tóxico que H. Aunque se necesita más experiencia al respecto, parece que puede convertirse en un buen fármaco alternativo a los de primera línea, aunque aún no se pueda recomendar para su uso.

Otras posibilidades terapéuticas futuras en TB

Aparte de los agentes antimicrobianos, existen otros grupos de sustancias inhibitoras del crecimiento de las micobacterias, no antibióticos, como pueden ser los derivados de la vitamina K, o de la coenzima Q (gangamicina).

También se están investigando una gran cantidad de sustancias que interfieren la biosíntesis de compuestos vitales de las micobacterias, como los inhibidores de síntesis de micosido C, inhibidores de la síntesis de arabinogalactano, inhibidores de la transmetilación, queladores de magnesio, inductores de flujo de cationes de membrana, sustancias que interfieren la síntesis de micobactinas, bloqueadores de receptores de membrana, inhibidores de la trehalosa fosfato sintetasa, análogos del meso-diaminopimelico-D-alamina, análogos de micobactina, inhibidores de glicosilación enzimática del ácido murámico, etc.

Otra nueva vía de investigación terapéutica la constituyen los denominados productos resensibilizadores de cepas previamente resistentes, como pueden ser los permeabilizadores de membrana, los inhibidores de betalacta-

masas (amoxicilina con ácido clavulánico), o los inhibidores de enzimas inactivantes de aminoglucósidos.

Por último, el gran capítulo a desarrollar en la terapéutica antimicobacteriana lo constituyen los agentes inmunoterapéuticos o inmunomoduladores que, en asociación a los agentes anteriormente citados, se piensa puedan contribuir a un mejor tratamiento de la TB. Los anticuerpos monoclonales, las nuevas vacunas, las sustancias que mejoran la opsonización, las citoquinas y los agentes microbiológicos inmunopotenciadores son los que están siendo más investigados.

Otra posibilidad terapéutica futura es el uso de antimicrobianos dentro de liposomas. Los liposomas son fosfolípidos (vesículas bilaminadas o plurilaminadas de fosfolípidos) que pueden encapsular medicamentos y macromoléculas (tamaño 0,2 nm a 2-3 nm). Estos serían fagocitados ávidamente por los macrófagos y sería una manera de dirigir los medicamentos a macrófagos y resto de órganos del sistema retículo-endotelial. Se usan por vía intramuscular y servirían para reducir la dosis y el número de inyecciones, la toxicidad y el costo. El efecto puede persistir hasta 5 semanas después de su administración, lo que también facilitaría el cumplimiento. Se han realizado ensayos con S en ratón, con R y H vehiculizados en colesterol y fosfatidilcolina. Se ha demostrado acción intracelular, sobre todo, en hígado, bazo, riñón, y menos en pulmón y ganglios linfáticos.

La cirugía en el tratamiento de la tuberculosis multi-resistente

Resumen del apartado

Con todo lo expuesto, la cirugía en el tratamiento de la TB con multirresistencias prácticamente nunca estará indicada y debe rechazarse sistemáticamente. Si se actúa con este pensamiento, al final sólo se recurrirá a esta terapéutica en casos muy excepcionales. Desafortunadamente, en muchas de las ocasiones se acaba recurriendo a ella por falta de experiencia en el manejo de estos enfermos o por falta de fármacos de segunda línea en el país. En este punto sería necesario razonar cuál de las posturas es más consecuente, recurrir a esta cirugía por estos problemas operativos o conseguir un banco de fármacos de segunda línea adecuado que la pueda evitar.

Con todo el arsenal terapéutico y las premisas referidas previamente, es obvio que el papel de la cirugía en el tratamiento de la TB con resistencia múltiple a fármacos prácticamente nunca se tendría que utilizar. Esta cirugía

necesitaría que existiesen lesiones localizadas, que el enfermo tuviera buena capacidad funcional respiratoria y que no existiesen fármacos disponibles para poder elaborar una pauta de retratamiento según las premisas expuestas. A pesar de todo ello, es necesario resaltar que se estaría aplicando un remedio con una alta morbi-mortalidad y que no siempre es curativo de la enfermedad. Al final, el retratamiento de la TB acaba convirtiéndose en una cuestión de manejo adecuado de los fármacos de segunda línea.

El retratamiento como estrategia en un PNT. Posibilidades en los países con escasos o medios recursos económicos

Resumen del apartado

No se debería gastar ningún recurso en retratamiento sin que antes se haya asegurado que todos los enfermos iniciales tienen acceso gratuito a un esquema de tratamiento de corta duración. Una vez asegurado esto, hasta los países más pobres y con mayor endemia deberían luchar por garantizar al menos un esquema de retratamiento estándar de 8 meses con fármacos de primera línea (2HRZES/1HRZE/5H₃R₃E₃). Este esquema es barato y muy operativo, ya que, no sólo cura a más del 90% de los pacientes que ingresan al PNT como vueltos a tratar, sino que selecciona los auténticos fracasos, los enfermos con resistencias, a los que se les podrá dispensar un manejo más individualizado, en un nivel superior del sistema de salud. Quizás la gran mayoría de los países con escasos recursos económicos no deberían gastar más recursos en retratamientos.

Sin embargo, los países con recursos económicos medios y algunos de los de escasos recursos, quizás deberían pensar en adquirir un banco de fármacos de segunda línea para poder ofertar un esquema de retratamiento estándar con estos medicamentos: 3(Z, Kn, Eth, Ofloxacin)/15(Z, Eth, Ofloxacin). Sin embargo, este banco de fármacos debería ser manejado siempre por la Unidad Central del PNT.

La posibilidad de un retratamiento individualizado según resultados de los tests de sensibilidad, quizás sólo se debería recomendar en los países con altos recursos económicos y, sólo excepcionalmente, como última posibilidad en algunos países con recursos económicos medios.

Este importante apartado debe iniciarse resaltando la extrema importancia de que la prevención, con buenos esquemas iniciales y con supervisión estricta del tratamiento, es la mejor manera de evitar el tener que enfrentarse a este delicado y difícil problema.

Todo lo expuesto en este capítulo es la actualización teórica del tema, que podría ser fácilmente aplicable en las mejores condiciones económicas, sanitarias y epidemiológicas. Es lo que ocurre en los países más ricos, con pocos casos de TB y muchos recursos económicos y sanitarios. En estas naciones hay más médicos especialistas que enfermos que ingresan para retratamiento. Esto permite que cada paciente con este problema puede ser atendido por personal experto en el tema, que, además, dispondrá de múltiples ayudas diagnósticas (pruebas de sensibilidad rápidas) y todas las posibilidades terapéuticas, ya que no existe la limitante económica. Estos médicos expertos identificarán, por un lado las recaídas y abandonos completos de la medicación y les podrá instaurar el mismo esquema de tratamiento inicial; y, por otro, los fracasos y abandonos parciales y les diseñará un esquema de retratamiento en el que podrá utilizar los fármacos de segunda línea que considere oportunos. Es por ello que en las naciones industrializadas la indicación es realizar retratamientos individualizados, adecuados a cada caso concreto. No obstante, hay que destacar que estos retratamientos individualizados cuestan entre 5.000 y 10.000 US\$, precio que puede llegar incluso a más de 100.000 US\$ si se incluye el costo de largas hospitalizaciones.

Necesidad de un esquema estándar de retratamiento, con fármacos de primera línea, para aplicar en el nivel periférico en los países con recursos limitados

Sin embargo, la realidad expuesta no es la que tiene la gran mayoría del planeta. En los países con alta endemia de TB, todos con recursos económicos limitados, aunque se esté aplicando un buen PNT, se estima que alrededor del 10-15% de los enfermos iniciales van a acabar volviendo al programa en un período mayor o menor de tiempo. Esto supone que en un país que, por ejemplo, diagnostique 10.000 casos anuales de TB, 1.500 corresponderían a la etiqueta de vueltos a tratar, o sea que necesitarían un retratamiento. Este número de enfermos es 50 a 500 veces superior, según el nivel económico y sanitario, al de los médicos especialistas existentes en el país. Esto hace prácticamente imposible el que cada enfermo que reingresa al programa como vuelto a tratar sea atendido por una persona experta en el tema. Si no se tiene mucha experiencia en el tema, la posibilidad de error en identificar cuál de las cuatro posibilidades que llevan al retratamiento (abandonos de tratamiento, recaídas, fracasos o enfermos con mala adherencia) es la que se está produciendo en cada enfermo concreto es muy elevada. Y esto es muy importante, porque de estas cuatro posibilidades, sólo los fracasos conllevan

la certeza de que existe resistencia a fármacos, aunque los malos adherentes también tienen posibilidades. El resto, que son más del 90% de los enfermos que ingresan como vueltos a tratar, corresponden a recaídas o abandonos completos de tratamiento, entidades que, como ya ha sido analizado, se asume que no seleccionan resistencias.

Por todo lo expuesto, la gran cantidad de enfermos que ingresan para retratamiento en los países con elevada endemia, obliga a que se tengan que manejar en el nivel periférico del sistema de salud, donde, como se ha expuesto, existe incapacidad para diferenciar las diferentes condiciones que llevan a este retratamiento. Además, sería imposible asumir el tremendo costo que conllevaría el asumir retratamientos individualizados en tantos enfermos. Hay que resaltar que mientras estos retratamientos cuestan 5.000-7.000 US\$, un tratamiento inicial, como los recomendados en este libro, cuesta entre 10 y 20 US\$, o sea que, con el precio de un retratamiento individualizado (menos eficaz), se podrían tratar 250-350 enfermos iniciales, que son la auténtica prioridad epidemiológica. Además, la gran mayoría de los países con elevada endemia de TB sólo puede gastar menos de 50-100 US\$ por habitante para todos sus gastos de salud.

Las limitaciones operativas (incapacidad de diferenciar en el nivel periférico entre las diversas posibilidades de retratamiento) y económica, llevaron a la UICTER a razonar que lo ideal era introducir un esquema de retratamiento estándar, con fármacos de primera línea bien tolerados y de fácil manejo, que se aplicase de forma masiva a todos los enfermos que ingresaran al programa como vueltos a tratar. Este esquema de 8 meses, administrado en tres fases (2HRZES/1HRZE/5H₃R₃E₃), debe ser estrictamente supervisado y cuesta sólo alrededor de 30 US\$. Es un esquema operativo, para aplicar en las mismas condiciones de manejo que en los enfermos iniciales, que, en el terreno, curará todas las recaídas y abandonos de tratamiento (la gran mayoría del importante número de los vueltos a tratar) y a un 50% de los fracasos. De esta forma, en el nivel periférico, seleccionará a los auténticos pacientes con resistencias (son los que no se curan), que sólo serán el 1-2% del total de enfermos, y que ya, por su reducido número, sí podrán ser manejados en un nivel superior de atención, por médicos especialistas y con posibilidad de utilizar fármacos de segunda línea.

Retratamiento con fármacos de segunda línea en los países con recursos limitados. ¿Individualizados o estandarizados?

Ya ha sido razonado por qué en todos los países con escasos o medios recursos económicos, el PNT debería instaurar un esquema de retratamiento

estándar de 8 meses, con fármacos de primera línea, para todos aquellos enfermos que no se curan con el tratamiento inicial. Así, en el nivel periférico y con un manejo sencillo, se podrán seleccionar los auténticos pacientes problemáticos, los portadores de resistencias. Ahora, una vez seleccionados estos enfermos con resistencias, ¿qué hacer con ellos?, ¿estaría indicado administrarles un costoso retratamiento individualizado con fármacos de segunda línea?

Llegados a este punto, existen dos posibilidades: retratamientos individualizados según patrón de resistencias, o introducir un retratamiento estándar con fármacos de segunda línea, sin necesidad de realizar tests de sensibilidad. Ha existido gran controversia sobre cuál de estas dos posturas es la más adecuada. Sin embargo, la realidad es que la gran mayoría de países con escasos recursos han utilizado muy poco los fármacos de segunda línea (es de suponer que tienen que existir muy pocas resistencias a ellos), escasamente disponen de posibilidad de realizar tests de sensibilidad a estos fármacos de segunda línea y, aunque así fuera, la fiabilidad de los mismos es muy inferior a la observada con los medicamentos de primera línea. Es por ello que se considera más razonable que, estos enfermos, se les administre un esquema de retratamiento estándar con fármacos de segunda línea relativamente bien tolerados, más fáciles de obtener y que puedan suponer un ahorro importante en este capítulo no prioritario de la lucha antituberculosa. En este esquema también se puede incluir PZA, fármaco que siempre se administra asociado a otros y que, por lo tanto, casi nunca se le seleccionan resistencias. Este esquema, al no llevar H ni R, debería durar un mínimo de 18 meses. El más recomendable sería aquel que administrase 3 meses con Z, Eth, ofloxacina (o ciprofloxacina) y un aminoglucósido que no sea S (Kn es el más fácil de conseguir en la gran mayoría del mundo); para luego continuar otros 15 meses con los mismos fármacos pero suspendiendo el aminoglucósido. Es importante resaltar también que este esquema tiene un costo aproximado de 1.000 US\$, lo que supone un importante ahorro con respecto a los 5.000-7.000 US\$ de los retratamientos individualizados.

Sólo cuando se fracasase con este tercer escalón del tratamiento es cuando se justificaría pasar al cuarto, que sería el más caro y de difícil manejo, el retratamiento individualizado con fármacos de segunda línea según patrón de resistencias. Estos esquemas también deben durar un mínimo de 18-24 meses.

Posibilidades de retratamiento según recursos económicos

Ya se ha insistido en que el retratamiento nunca es una prioridad epidemiológica, por lo que no se debería gastar ningún recurso en este capítulo sin que antes se haya asegurado que todos los enfermos iniciales tienen acceso gratuito a un esquema de tratamiento de corta duración. Esto, desafortunadamente, aún no se cumple en extensas zonas de países con alta endemia, siendo triste observar como en algunos de estos casos sí se destinan recursos para tests de sensibilidad, fármacos de segunda línea, etc. Sin embargo, este concepto de prioridades en costo-eficacia chocan de lleno con el hecho de enfrentarse a un enfermo con múltiples resistencias si no se le puede dar fármacos es casi como condenarlo a muerte. Este planteamiento clínico individualizado del problema suscita mucha polémica. Quizás, por ello, lo más adecuado es a la vez que se garantiza el tratamiento para todos los enfermos iniciales y se asegura la supervisión de los mismos, obtener un banco mínimo de fármacos de segunda línea, a manejar centralizados sólo por personas de mucha experiencia, tal como se expondrá a continuación.

Una vez asegurado lo previamente expuesto, el pasar a alguno de los pasos secuenciales expuestos del retratamiento, es cuestión de los recursos económicos y sanitarios disponibles. Todos los países del mundo, incluidos los más pobres y con mayor endemia, deberían luchar por garantizar al menos el esquema de retratamiento estándar de 8 meses con fármacos de primera línea (2HRZES/1HRZE/5H₃R₃E₃). Éste, como se ha expuesto, no es muy costoso y puede administrarse a una buena cantidad de enfermos (15% del total), por lo que, a buen seguro, tiene repercusiones epidemiológicas. Debería incluirse como un mínimo en el manual del PNT, incluso realizando estudio de cohortes sobre los resultados de este tratamiento.

Quizás la gran mayoría de los países con escasos recursos económicos no deberían gastar más recursos en retratamientos que los expuestos. Sin embargo, los países con recursos económicos medios (y algunos de los de escasos recursos), que ya deben haber superado estos dos escalones del tratamiento (enfermos iniciales y retratamiento estándar con fármacos de primera línea), quizás deberían pensar en adquirir un banco de fármacos de segunda línea para poder ofertar un esquema de retratamiento estándar con estos medicamentos. Sin embargo, el tremendo peligro de obtener estos fármacos es su posible uso indiscriminado, que conllevaría la selección masiva de resistencias y su posible invalidez en el futuro. Es por ello que, en el caso de que un PNT decida que tiene recursos y cree oportuno invertirlos en este campo, previamente a adquirir este banco de fármacos de segunda línea,

debería hacer una evaluación de los retratamientos anuales que va a necesitar. Una vez adquiridos, este banco de fármacos debería ser manejado siempre por la Unidad Central del PNT, que no autorizará a que se inicie ningún retratamiento hasta asegurar que existe suficiente cantidad de fármacos para completar los 18 meses requeridos. Además, previo a autorizar uno de estos costosos retratamientos, debe existir un consenso entre el médico especialista que lo indica y el médico especialista que debe trabajar, a tiempo parcial o total, en la Unidad Central del PNT. Sólo así se asegurará un adecuado manejo que ahorre recursos y no invalide este valioso arsenal para el futuro.

Finalmente, el último escalón terapéutico, el retratamiento individualizado según resultados de los tests de sensibilidad, quizás sólo se debería recomendar en los países con altos recursos económicos y, sólo excepcionalmente, como última posibilidad en algunos países con recursos económicos medios.

Bibliografía recomendada para el capítulo

1. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
2. British Tuberculosis Association. Ethionamide, cycloserine and pyrazinamide in the treatment of drug resistant tuberculosis. *Tubercle* 1964; 44: 195-214.
3. Caminero J A. Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. *Med Clin* 1989; 93: 30-36.
4. Caminero J A. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa. Pautas terapéuticas. En: Caminero J A. *Tuberculosis*. Madrid: Gráficas Letra, SA, 1992: 165-182.
5. Casal M. Promising new drugs in the treatment of tuberculosis and mycobacteriosis. *J Chemother* 1989; 1: 39-45.
6. Crofton J, Chaulet P, Maher D. Directrices para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1997.
7. Crofton J. Failure in the treatment of pulmonary tuberculosis: potential causes and their avoidance. *Bull Int Union Tuberc* 1980; 55: 93-99.
8. East African/British Medical Research Council Retreatment Investigation. Streptomycin plus PAS plus pyrazinamide in the retreatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. *Tubercle* 1971; 52: 191-198.
9. Farga V. *Tuberculosis*. Segunda ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo, 1992.
10. Fujiwara P I, Simone P M, Munsiff S S. The treatment of tuberculosis. In: Reichman L B, Hershfield E S, eds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. Second ed, revised and expanded. New York, NY: Marcel Dekker, 2000.
11. Goble M, Iseman M D, Madsen L A, Waite D, Ackerson L, Horsburgh C R. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampicin. *N Engl J Med* 1993; 328: 532-537.
12. González Montaner L J, Palmero D J. *Tuberculosis multi-resistente*. Buenos Aires (Argentina): Laboratorio Hoechst Marion Roussel, 1998.

13. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. *Tubercle Lung Dis* 1992; 73: 59-67.
14. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Antituberculosis regimens of chemotherapy. Recommendations from the Committee on Treatment of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988; 63(2): 60-64.
15. Iseman M D. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 784-791.
16. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 1994. *Thorax* 1994; 49: 1193-1200.
17. March P, Turell J. Re-tratamiento del tuberculoso crónico con drogas de reserva. Resultados tardíos en 76 observaciones controladas de uno a cuatro años. *Enf Tórax* 1970; 75: 1093-1117.
18. March P. Resistencias primarias y secundarias a las drogas antituberculosas. *Revista Ibys* 1970; 2: 137-174.
19. Mitchison D A. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1979; 76 (Suppl.): 771-781.
20. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento de la Tuberculosis. Guía para Programas Nacionales. Segunda edición. Ginebra: OMS, 1997.
21. Ortega A. Retratamientos en tuberculosis. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 269-274.
22. Peloquin C A. Drugs for tuberculosis. In: Piscitelli S C, Rodvold K A, eds. *Drug interactions in infectious diseases*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000; 109-120.
23. Pilheu J A, de Salvo M C, Gnecco V, Giannattasio J, Hoffman M. Recaídas de la tuberculosis pulmonar. Valor del interrogatorio para la selección del esquema terapéutico adecuado. *Arch Bronconeumol* 1982; 18: 119-123.
24. Pretet S, Lebeau A, Parrot R, Truffot C, Grosset J, Dinh Xuan A T. Combined chemotherapy including rifabutin for rifampicin and isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1992; 5: 680-684.
25. Rey R. Conducta terapéutica en la tuberculosis pulmonar: enfermos en retreatamiento. *Arch Bronconeumol* 1979; 15: 88-91.
26. Sommer A R, Brace A A. Ethionamide, cycloserine and pyrazinamide used successfully in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1962; 42: 345.
27. Stewart S M, Crofton J W. The clinical significance of low degree of drug resistance in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1964; 89: 811-829.
28. Sullivan A E, Sullivan E A, Kreiswirth B N, et al. Emergence of fluoroquinolone resistant tuberculosis in New York City. *Lancet* 1995; 345: 1148-1150.
29. Truffot-Pernot C, Ji B, Grosset J. Activities of pefloxacin and ofloxacin against mycobacteria: *in vitro* and mouse experiments. *Tubercle* 1991; 72: 57-64.
30. Tuset M. Interacciones medicamentosas entre los antirretrovirales y los antituberculosos. *Enf Emerg* 2000; 3: 164-173.
31. International Union Against Tuberculosis. A comparison of regimens of ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in retreatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1969; 42: 7-57.
32. Villarino E. Nuevos fármacos contra la tuberculosis. *Enf Emerg* 2000; 3: 163-164.

Capítulo 11 - Resistencia de *M. tuberculosis* a fármacos antituberculosos

Resumen del capítulo

Evitar la selección de resistencias debe ser la primera y más importante premisa del tratamiento de la TB. Un enfermo con TB multidrogo-resistente (MDR) es mucho más difícil y costoso de curar, por lo que todos los esfuerzos deben ir dirigidos a evitar su aparición, instaurando una serie de medidas básicas, fácilmente aplicables en condiciones de Programa de Control. Estas medidas se pueden resumir en:

1. Implantar un buen PNT que abarque a todo el país.
2. Utilizar tratamientos estandarizados de corta duración para todos los enfermos iniciales.
3. Recomendar tratamientos directamente supervisados para todos los enfermos.
4. Utilizar los fármacos antituberculosos asociados en la misma tableta.
5. Reducir al mínimo la influencia del sector privado en el tratamiento de la TB.
6. Conseguir que el tratamiento sea completamente gratuito para el enfermo.

Es necesario saber diferenciar claramente el concepto de resistencia inicial o primaria del de adquirida o secundaria. La realidad es que, a tan sólo 50 años de la introducción de los primeros fármacos para el tratamiento de la TB, el uso indiscriminado de los mismos ha ocasionado que existan extensas zonas del mundo donde ya un elevado porcentaje de los casos son portadores de TB-MDR. El problema es saber como será el futuro, que, en base a estimaciones de sociedades de prestigio, puede ser catastrófico si los enfermos infectados por bacilos con MDR tienen la misma capacidad de producir enfermedad que los bacilos sensibles.

Sin embargo, y por suerte para la especie humana, *M. tuberculosis* sólo adquiere resistencias por mutación y, además, la mutación que más frecuentemente expresa fenotípicamente la resistencia a H va ligada a un gen (*katG*) que también codifica actividades enzimáticas (catalasa y peroxidasa) básicas para la supervivencia y virulencia del bacilo. Es por ello que, probablemente, la transmisión de cepas MDR a la comunidad sólo va a tener importancia clínica en el futuro en los enfermos gravemente inmunodeprimidos, sobre todo infectados por VIH. Por el contrario, en los pacientes inmunocompetentes sólo seguirán produciéndose casos aislados, probablemente ligados a otras alteraciones genómicas que también condicionan resistencia a H, tal como ocurría en las décadas pasadas con los contactos de los casos crónicos de TB.

De la capacidad de adaptación a medios adversos de *M. tuberculosis* existen múltiples evidencias. Una de ellas, meramente microbiológica, tan sólo ha podido seleccionarse en las últimas 3-4 décadas, cuando la presión selectiva de los fármacos antituberculosos ha descubierto una de tantas armas que *M. tuberculosis* tenía guardadas para defenderse de la agresión humana. Así, sólo hasta la introducción de los fármacos al tratamiento de la TB pudo comprobarse que, dentro de la enorme población de microorganismos que tiene un enfermo, muchos de ellos presentan mutaciones genéticas que les hacen comportarse como resistentes a los fármacos. Estaba surgiendo la resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos, capítulo que en el último decenio se ha convertido en uno de los mayores obstáculos que los organismos internacionales identifican para intentar controlar esta endemia. Sin embargo, afortunadamente para la especie humana, de las diferentes formas de resistencias a fármacos que pueden adquirir los microorganismos, *M. tuberculosis* sólo lo hace por mutación, hecho que facilita enormemente la posible lucha contra este problema.

Conceptos básicos y definiciones

Resumen del apartado

Es necesario distinguir tres conceptos diferentes dentro de las resistencias. *Resistencia natural* es aquella que presentan las cepas salvajes, como fruto de su multiplicación continua. Sin embargo, ésta debe ser seleccionada por los fármacos para que se exprese fenotípicamente. Cuando esto se produce por una mala terapéutica (monoterapia real o encubierta) se da lugar a lo que se denomina *resistencia adquirida o secundaria*. Por último, si un paciente portador de una resistencia adquirida contagia a un paciente que previamente no ha tomado ningún tratamiento antituberculoso, le podrá ocasionar una TB con una resistencia que, en este caso, se denomina *primaria o inicial*, por ser enfermos nunca antes tratados. Por último, cuando un enfermo presenta resistencia al menos a isoniacida y rifampicina, se le denomina *resistencia múltiple a fármacos*.

Por lo tanto, las resistencias en TB son un fiel reflejo de una mala práctica en el tratamiento de esta enfermedad. La resistencia adquirida es una consecuencia directa de las malas terapéuticas y la resistencia primaria es sólo una clara evidencia de la transmisión de las cepas resistentes que existen en la comunidad.

La resistencia natural que presenta *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos es una característica que ha acompañado a este microorganismo desde sus orígenes, pero que no se había podido manifestar por no haberse

dispuesto de fármacos con anterioridad. Actualmente, y tal como se ha expuesto previamente (Tabla 5), se acepta que en un cultivo de bacilo tuberculoso salvaje aparece, por mutación espontánea natural, un microorganismo resistente a isoniacida por cada 10^5 - 10^7 bacilos y un mutante resistente a rifampicina por cada 10^7 - 10^9 bacilos, siendo también esta frecuencia de 1 por 10^5 - 10^7 para el resto de fármacos excepto para pirazinamida que es de 10^2 - 10^4 . Como es bien sabido, esta mutación de los bacilos es independiente para cada uno de los medicamentos, por lo que la posibilidad de que se presenten asociadas es igual al producto de sus tasas respectivas de mutación. Si además se tiene en cuenta que la población bacilar que puede alojarse en una TB con lesiones cavitarias es de 10^8 - 10^9 y de 10^3 - 10^5 cuando existe caseum o lesiones nodulares (Tabla 6), puede apreciarse que si se inicia un tratamiento con un sólo fármaco en una TB cavitaria, tras una primera fase en la que se eliminarán la mayoría de los bacilos y en la que el enfermo mejorará, se producirá una selección de bacilos resistentes, que, en poco tiempo, llegarán a ser la población dominante. Además, el fármaco se habrá invalidado para el resto de la vida del enfermo, ya que la resistencia en TB es cromosómica, definitiva e irreversible. Por tanto, toda monoterapia (real o encubierta por asociación con fármacos previamente resistentes e ineficaces) llevará ineludiblemente al fracaso y a la selección de resistencias. De esta forma, ya se ha razonado como la asociación de fármacos nunca usados en el enfermo (o que se hayan utilizado asociados adecuadamente) debe ser la primera premisa que ha de tenerse en cuenta en el tratamiento de la TB, hecho relativamente fácil de seguir si se trata de un paciente inicial, pero que se torna a veces difícil de realizar cuando el enfermo ha recibido ya previamente varios esquemas terapéuticos. Al administrar dos ó tres fármacos, la probabilidad de aparición de resistencia es prácticamente nula, ya que se necesitaría una población bacilar que, por su peso y volumen, es imposible que pueda alojarse en el cuerpo humano (10^{14} para HR, 10^{19} para HRE y 10^{10-12} cuando se asocien tres fármacos de segunda línea).

Según lo expuesto previamente, existirían tres supuestos completamente diferentes en el concepto o definición de resistencias. La primera de ellas sería la denominada *resistencia natural*, que es aquella que presentan las cepas salvajes, como fruto de su multiplicación continua que hace que al alcanzar un determinado número de bacilos se produzca una mutación genética en un bacilo concreto, mutación que puede afectar específicamente al lugar donde interviene alguno de los fármacos. Pero esta resistencia natural debe ser seleccionada por los fármacos para que se exprese fenotípicamente.

Cuando esto se produce por una mala terapéutica (monoterapia real o encubierta) se da lugar a lo que se denomina *resistencia adquirida o secundaria*, que siempre tendrá detrás de sí una mala actuación por parte de la especie humana, bien por parte del médico al prescribir un mal tratamiento, o bien por el enfermo al seleccionar la medicación que está tomando. Si un paciente portador de una resistencia adquirida contagia con sus bacilos resistentes a un paciente que previamente no ha tomado ningún tratamiento antituberculoso, le podrá ocasionar una TB con una resistencia que, en este caso, se denomina *primaria o inicial*, por ser enfermos nunca antes tratados. El concepto microbiológico más certero sería el de *primaria*, que es el que prefiere la OMS y la UICTER. Sin embargo, operativamente se prefiere el término *inicial*, que abarcaría a aquellas resistencias primarias auténticas y a aquellos enfermos que, aunque aseguran no haber tomado nunca tratamientos antituberculosos, sí lo han hecho y lo ocultan, bien por desconocimiento o bien intencionadamente (en muchos países no tienen acceso a los esquemas terapéuticos subvencionados por el Estado, ya que por la escasez de recursos tienen que priorizar sólo a los casos iniciales). El límite en el tiempo de tratamiento previamente tomado para diferenciar el concepto de resistencia primaria y el de adquirida es el de 1 mes, ya que se admite que aunque se haya dado una monoterapia durante este tiempo, no es suficiente para haber podido seleccionar los mutantes resistentes naturales de la población bacilar inicial.

Por último, la resistencia conjunta a isoniacida y a rifampicina se estima tan grave que, como concepto, ya se le considera *resistencia múltiple a fármacos* o con el término más vulgarmente conocido de “multidrogo resistencia” (MDR, de la traducción del inglés “multidrug resistance”).

Por tanto, las resistencias en TB son un fiel reflejo de una mala práctica en el tratamiento de esta enfermedad. La resistencia adquirida es una consecuencia directa de las malas terapéuticas, y la resistencia primaria es sólo una clara evidencia de la transmisión de las cepas resistentes que existen en la comunidad.

Evolución y estado actual de las resistencias en el mundo

Resumen del apartado

Dependiendo del mejor o peor manejo que se ha realizado de los casos de TB en el mundo en las décadas pasadas, existen zonas con elevadas, medias o bajas tasas de resistencia primaria (datos de 1997-2000). La peor situación la tienen las repúblicas bálticas ex-soviéticas (Letonia 14,4%, Estonia 10,2%), República Dominicana (6,6%), Costa de Marfil (5,3%), Rusia (4%), Tailandia (3,8%), Rumania (2,8%) y Perú (2,5%). Sin embargo, por su elevada carga de TB en el mundo, quizás las situaciones más preocupantes las tienen India y China, que están dando tasas de MDR global de 13,3% y 11,3%, respectivamente.

En el polo opuesto están los países que apenas tienen MDR primaria. Son aquellos en los que, o bien se han seguido buenos PNT (Kenia 0%, Botswana 0,2%, Benin 0,3%, Escocia 0,3%, Francia 0,5%, Nueva Zelanda 0,7%, Cuba 0,7%, Lesotho 0,9%, República Checa 1%, Nepal 1,1%, Chile < 0,5% y Uruguay < 0,2%), o bien rifampicina ha sido aún poco usada (Botswana y Lesotho), o bien rifampicina siempre se ha dado asociada a otros fármacos, al ser países en los que se ha generalizado el uso de la asociación de fármacos en una misma tableta (España 0,5% y Brasil 0,9%).

El mal manejo de los casos de TB condicionó que, en las décadas de 1960 y 1970, se dispararan las resistencias a estreptomycinina e isoniacida, fármacos que entonces constituían la base del tratamiento, en extensas zonas del mundo en las que no se aplicaban buenos PNT. Llegaron a existir extensas zonas del mundo, sobre todo en Asia, donde incluso la resistencia primaria a INH superaba el 25-30%, en todos los casos asociada a un uso indiscriminado de este valioso fármaco.

En el año 1967 aparece rifampicina, fármaco que, junto con isoniacida, puede considerarse como el mejor para el tratamiento de esta enfermedad. Desde los inicios del empleo de rifampicina, prácticamente siempre se ha usado asociada a isoniacida y, en las zonas del mundo con buenos PNT, también asociada a otros fármacos. Además, tal como se ha expuesto previamente, para que aparezca un mutante resistente a rifampicina son necesarios 10^7 - 10^9 , lo que convierte a este fármaco en el que mayor tasa de mutación necesita y, por tanto, en el que es más difícil seleccionarle los mutantes resistentes naturales si se administra una monoterapia real o encubierta. El uso asociado a otros fármacos y la mayor dificultad para seleccionarle los mutantes resistentes naturales, unido a que, por su precio más elevado, no se ha podido emplear en extensas zonas del mundo hasta muy recientemente,

ha condicionado el que las resistencias a rifampicina se hayan demorado en aparecer más de lo esperado. Sin embargo, en la última década se ha generalizado su uso en la gran mayoría del planeta, condición que, unido a que no siempre se ha administrado en el contexto de buenos PNT, ha hecho emerger esta resistencia a rifampicina como un auténtico problema de salud pública, sobre todo porque casi siempre va asociada a resistencia a isoniacida (MDR).

La OMS ha estimado que, en el año 2000, existían en el mundo 50 millones de personas que ya estaban infectadas por bacilos tuberculosos con MDR. Esta se considera tan sólo la punta de un iceberg de consecuencias impredecibles en el futuro, ya que este importante reservorio puede ser el futuro de una epidemia de TB potencialmente incurable en la gran mayoría del planeta. Esto ha levantado un estado de emergencia que, aunque debe tenerse en cuenta en los diferentes aspectos de la lucha antituberculosa, probablemente en el futuro no sea un problema tan importante como el que se ha tratado de transmitir. Todo va ligado al análisis de si los bacilos con MDR son igual de transmisibles y de virulentos que los bacilos sensibles.

Lo que sí es cierto es que el estado actual de las resistencias en el mundo y, sobre todo de la MDR, es tremendamente dispar de unas zonas a otras, pero siempre en estrecha relación con buenos o malos PNT aplicados en el pasado. Así, de los datos extraídos por la OMS en el año 1997-2000, se puede observar que existen denominadas zonas calientes, con una elevada MDR primaria (sería la situación más grave), encabezadas por las repúblicas bálticas ex-soviéticas (Letonia 14,4%, Estonia 10,2%), República Dominicana (6,6%) y otros países en los que se han administrado fármacos indiscriminadamente, con un muy pobre control, en las últimas décadas (Costa de Marfil 5,3%, Rusia 4%, Tailandia 3,8%, Rumania 2,8%, Perú 2,5%). Informes más recientes reportan que algunas zonas de India y China, los dos países que soportan la mayor carga de TB en el mundo (en números absolutos) están dando tasas de MDR global de 13,3% y 11,3%, respectivamente. Estos datos, llevados a la incidencia de nuevos casos estimada para cada uno de estos países y a sus elevadas poblaciones, haría estimar que cada año se podrían producir 238.806 nuevos casos de TB-MDR en India y 158.813 en China. Esto supondría el 94% de los casos de MDR que se están dando en los 35 países incluidos en las denominadas “zonas calientes” de MDR de la OMS.

En el polo opuesto se sitúan los países que apenas tienen MDR primaria. Son aquellos en los que, o bien se han seguido buenos PNT (Kenia 0%, Botswana 0,2%, Benin 0,3%, Escocia 0,3%, Francia 0,5%, Nueva Zelanda 0,7%, Cuba 0,7%, Lesotho 0,9%, República Checa 1%, Nepal 1,1%, Chile

< 0,5% y Uruguay < 0,2%), o bien rifampicina ha sido aún poco usada (Botswana y Lesotho), o bien R siempre se ha dado asociada a otros fármacos, al ser países en los que se ha generalizado el uso de la asociación de fármacos en una misma tableta. En este último supuesto se sitúan dos países como España (0,5%) o Brasil (0,9%), en los que, aunque no se han seguido buenos PNT, por este condicionante tienen bajas tasas de resistencia primaria y de MDR. También pueden incluirse en esta última medida países como Lesotho, Nueva Zelanda y Escocia.

Futuro de la tuberculosis multirresistente en el mundo. Infectividad, patogenia y virulencia

Resumen del apartado

El futuro de la MDR en TB puede que no sea tan pesimista como se ha valorado en los años previos. En cualquier caso va a ir ligado a la capacidad que tengan de padecer enfermedad las personas contagiadas por estos bacilos MDR. Lo que sí es cierto es que su transmisión e infectividad es muy similar que la de los bacilos sensibles y por ello las conversiones tuberculínicas constatadas en estas personas recientemente infectadas por gérmenes con MDR. Sin embargo, es muy probable que su virulencia sea menor y, por lo tanto, tengan mucha menor capacidad de producir enfermedad, como se ha podido observar en los contactos de los enfermos crónicos. Existen explicaciones moleculares que podrían justificar esta hipótesis.

Para responder a la pregunta de cual es el futuro de la TB-MDR en el mundo, es necesario analizar los dos aspectos referidos previamente, o sea la transmisibilidad y la virulencia de los bacilos MDR. Si a estos bacilos resistentes se le supone la misma capacidad de contagio y de producir enfermedad que a los bacilos sensibles, entonces la situación sí será crítica, pues de los 50 millones de personas infectadas por bacilos MDR habría que estimar que un 10% de ellos (5 millones) podría acabar enfermando de una TB de difícil curación. Sin embargo, ya en la década de los 1950 los trabajos del grupo de Middlebrook demostraron que los cobayas inoculados con bacilos resistentes a isoniácida producían muchas menos lesiones y morían en menor cantidad que los infectados por bacilos sensibles. Estos hallazgos, corroborados posteriormente por otros grupos, fueron imputados a que estos bacilos resistentes no tenían capacidad para producir catalasa ni peroxidasa, hecho que hizo ligar la síntesis de estas enzimas, por parte del bacilo, a su virulen-

cia. Se asumió entonces que los bacilos que eran resistentes a isoniacida perdían su capacidad de producir catalasa y peroxidasa y, por tanto, eran menos virulentos que los bacilos sensibles y que, por ello, eran virtualmente no patógenos.

Esta teoría tenía buenos soportes epidemiológicos, como por ejemplo la comprobación de la falta de aumento de la tasa de resistencia primaria en los soldados americanos infectados en Vietnam y Corea. Fue discutida en la década de los 1980, tratándose de demostrar que estos bacilos eran igualmente patógenos que los demás. La alarma surgió cuando, a finales de la década de los 1980 y principios de la del 1990, se empezaron a describir en Estados Unidos importantes focos de transmisión nosocomial de casos con TB-MDR, llegándose a provocar una auténtica situación de pánico que justificó el que se realizase un plan nacional para combatir la que pasó a denominarse tercera epidemia de la TB (la primera sería la original y la segunda la determinada por el VIH).

Aunque más del 80% de los casos en los que surgía una enfermedad por transmisión de bacilos MDR se trataba de pacientes severamente inmunodeprimidos, sobre todo VIH, lo que realmente alarmó a la comunidad médica fue el comprobar que un porcentaje importante del personal sanitario (22-50%) que cuidaba a estos enfermos realizaba una conversión tuberculínica. Esto hizo estimar que se estaba generando un importante reservorio de personas infectadas por bacilos MDR, con capacidad de producir casos de TB difícilmente curables en el futuro, y a los que teóricamente no le serían válidas las pautas de quimioprofilaxis con H recomendadas hasta la fecha. Esto llevó a algunas sociedades científicas de prestigio a realizar recomendaciones de quimioprofilaxis, muchas de ellas realmente discutibles, con fármacos de segunda línea con los que nunca se había demostrado su eficacia en este aspecto preventivo.

Lo anteriormente expuesto se ocasiona porque, con frecuencia, se confunden los términos de infectividad, patogenia y virulencia. La infectividad es la capacidad que tiene un microorganismo de infectar o colonizar un huésped. Patogenia es la capacidad de este microorganismo para causar enfermedad clínica, lo que depende de la lucha entre el microorganismo y las defensas del huésped. Virulencia es la agresividad de aquel y su capacidad para producir daño grave o muerte. Conceptos como infectividad y transmisibilidad sí van íntimamente ligados, aunque la posibilidad de infectarse también va a depender de la capacidad de respuesta inicial de los macrófagos alveolares no activados. En cualquier caso, la infectividad podrá medirse por la proporción de personas que convierten su estado tuberculínico

de negativo a positivo tras la exposición a un caso contagioso. Como se ha expuesto, también patogenicidad y virulencia son conceptos íntimamente ligados.

Durante muchos años se ha discutido sobre la diferente transmisibilidad de los bacilos resistentes a isoniacida, cuando es lógico que la posibilidad de transmitirse debe ser la misma, ya que ésta depende de hechos físicos, como la cercanía y la duración del contacto, así como de la capacidad de toser y de producir aerosoles cargados de bacilos por parte del enfermo. En este caso, tanto los enfermos con bacilos sensibles como los que son portadores de bacilos resistentes tienen la misma capacidad de toser y de producir aerosoles, por lo que su transmisibilidad debe ser similar, como ya se ha demostrado en algunos trabajos. Si un contacto cercano inhala bacilos de un caso índice, cuando estos microorganismos llegan al alvéolo van a desencadenar una reacción inmunitaria mediada por macrófagos y linfocitos T. Esta reacción debe ser muy similar, independientemente de la sensibilidad o resistencia de los bacilos infectantes, a no ser que estos bacilos menos virulentos puedan ser destruidos más fácilmente por las defensas inespecíficas del huésped.

Y esto es lo que produce la conversión de la intradermorreacción tuberculínica, esto es, el que se produzca una reacción inmunitaria celular ante la agresión de estas micobacterias. Por este motivo, el observar que una determinada población susceptible realiza una conversión tuberculínica al ser expuesta a bacilos MDR no supone nada más que se ha producido la transmisión y la consecuente infección. El que luego pueda o no pueda producirse enfermedad ya no sólo va a depender del sistema inmunitario, sino también de la mayor o menor virulencia que tenga el bacilo. Es por ello que el observar que entre el personal sanitario que cuida a los enfermos MDR se producen nuevas infecciones tuberculosas no es sinónimo de que luego vayan a tener la misma posibilidad de padecer una TB que si se hubieran infectado por bacilos sensibles.

Es un hecho constatado por todos los profesionales que atienden a pacientes crónicos de TB el observar que la gran mayoría de sus familiares tiene una intradermorreacción tuberculínica positiva. Sin embargo, es muy escaso el número de esos familiares que luego desarrolla una TB activa (claramente inferior al 10% que le correspondería). Lo mismo cabe decir del enorme número de publicaciones que, a finales de la década de los 80 y principios de la del 90, lograron demostrar un importante número de conversiones tuberculínicas entre los sanitarios que cuidaban a pacientes con una TB-MDR, pero sin que hasta la fecha se haya documentado que estas personas hayan padecido una TB activa, cuando, en teoría, hasta un 10% debería

haber desarrollado ya la enfermedad. Estas observaciones epidemiológicas hacen sospechar que los pacientes con una TB-MDR son igualmente transmisores e infectantes que los que padecen una TB sensible, avalado por la conversión tuberculínica, aunque los que se infectan por bacilos resistentes tienen mucha menor posibilidad de desarrollar una enfermedad activa, probablemente por tener estos bacilos una virulencia atenuada, tal como demostraron Middlebrook y Canetti en la década de los 50-70.

Aporte de la biología molecular a las predicciones de futuro de las multirresistencias

Resumen del apartado

Por suerte para la especie humana, *M. tuberculosis* sólo adquiere resistencias por mutación y, además, la mutación que más frecuentemente expresa fenotípicamente la resistencia a isoniacida, el fármaco más válido para el tratamiento de la TB y el que debe ir en todos los esquemas de tratamiento inicial, va ligada a un gen (*katG*) que también codifica actividades enzimáticas catalasa y peroxidasa, básicas para la supervivencia y virulencia del bacilo. Es por ello que, probablemente, la transmisión de cepas MDR a la comunidad sólo va a tener importancia clínica en el futuro en los enfermos gravemente inmunodeprimidos, sobre todo, los infectados por VIH. Por el contrario, en los pacientes inmunocompetentes sólo seguirán produciéndose casos aislados, probablemente ligados a otras alteraciones genómicas que también condicionan resistencia a isoniacida, tal como ocurría en las décadas pasadas con los contactos de los casos crónicos de TB.

Por lo tanto, la biología molecular está aportando bastante al conocimiento de lo que ha ocurrido y puede ocurrir en el futuro con el problema de las resistencias.

En la actualidad, con las técnicas de biología molecular ya incorporadas al diagnóstico de la TB, se ha podido demostrar que el gen que está alterado en el 90-98% de los casos de TB resistente a rifampicina es *rpoB*, que no codifica ninguna actividad vital para la virulencia ni la supervivencia del bacilo. Por ello, la resistencia a rifampicina no significa una disminución de la virulencia de estos bacilos y, por tanto, no sólo tendrán la misma capacidad de transmitir e infectar, sino también de producir enfermedad en el sujeto infectado. El que este gen sea el que se encuentra alterado en la gran mayoría de los casos con TB resistente a rifampicina y el observar que la gran mayoría de las veces la resistencia a rifampicina va asociada a resistencia a isoniacida, ha permitido desarrollar técnicas innovadoras que tratan de

detectar este gen alterado en muestras clínicas. De tal modo, si se observa esta mutación se podría presuponer una MDR en el momento del diagnóstico de la TB y actuar en consecuencia.

Esta simplicidad en la mutación que condiciona la resistencia a rifamicina es completamente diferente en la resistencia a isoniacida, en las que son varias las mutaciones genéticas que pueden condicionarla. La alteración más frecuentemente encontrada se sitúa en el gen *KatG*, que se observa en el 22-64% de las veces en las que se detecta fenotípicamente una resistencia a isoniacida. Precisamente, este gen *KatG* es el que condiciona la actividad catalasa y peroxidasa del bacilo, por lo que, al estar mutado o ausente, éste no sólo va a mostrarse como resistente a altas dosis de isoniacida, sino que también va a carecer de la producción de estas dos enzimas, fundamentales para la vida del bacilo y, sobre todo, para su mantenimiento intracelular en los sujetos infectados. Por tanto, en las TB-MDR en las que la resistencia a isoniacida está condicionada por el gen *KatG* se estarían reproduciendo las teorías de Middlebrook y Canetti sobre la claramente inferior virulencia de estos bacilos. Hay que tener en cuenta que esta es la situación que más frecuentemente se encuentra en los pacientes con resistencia adquirida. Diferente es la situación cuando el sujeto expuesto padece un SIDA y está gravemente inmunodeprimido capaz de enfermar por microorganismos tan poco patógenos como *Pneumocystis carinii* o el complejo *M. avium*, pues aunque esté infectado por un bacilo menos virulento, al no tener casi posibilidad de respuesta inmunológica, tendrá mucho más probabilidad de desarrollar un TB-MDR que si el infectado es inmunocompetente.

Tan sólo en los casos en los que la resistencia a isoniacida está codificada por otros genes (*inhA*, *ahpC*, *kasA*), los bacilos serán igualmente transmisores, infectantes y patógenos. Esto es lo que probablemente se encontró cuando en la década de los 80 se puso en controversia la teoría de la menor virulencia. Sin embargo, es necesario destacar que casi todas las veces en las que se encuentra una mutación en el gen *ahpC* y en el 50% de las que el gen alterado es el *kasA* también existe una mutación del gen *katG*. Esto también ocurre en una importante proporción de casos en los que la mutación se encuentra en el gen *inhA*.

Por tanto, el futuro de la MDR en el mundo sí va a ser un problema muy serio para la comunidad de personas con SIDA gravemente inmunodeprimidos. Su impacto será mucho menor en la comunidad inmunocompetente, en la que probablemente tan sólo se producirán casos ocasionales de enfermedad. Estos casi siempre estarán ligados a una alteración genética que

codifica la resistencia a isoniacida diferente del *katG* o, en casos excepcionales, a una sobre-expresión del gen *ahpC*, que podría devolver toda la virulencia a estos bacilos deficientes en actividad *katG*.

Medidas básicas para ganar la batalla de las multirresistencias en tuberculosis

Resumen del apartado

Como el tratamiento de una TB-MDR es tremendamente difícil y costoso e inaccesible a la gran mayoría de los países pobres, los que tienen la mayor carga del problema, lo mejor es trabajar con medidas sencillas y concretas que han demostrado que consiguen disminuir la aparición de casos MDR TB. Estas medidas, que deben aplicarse en condiciones de PNT, son:

1. Implantar un buen PNT que abarque a todo el país.
2. Utilizar tratamientos estandarizados de corta duración para todos los enfermos iniciales.
3. Recomendar tratamientos directamente supervisados para todos los enfermos.
4. Utilizar los fármacos antituberculosos asociados en la misma tableta.
5. Reducir al mínimo la influencia del sector privado en el tratamiento de la TB.
6. Conseguir que el tratamiento sea completamente gratuito para el enfermo.

Sólo implantando estrictamente estas medidas se podrá soñar con ganar esta batalla a *M. tuberculosis*, ya que *“incluso para países con recursos ilimitados se tarda menos en generar 10-50-100 casos de TB-MDR que en curar uno sólo”*.

Por todo lo expuesto, es probable que se haya supervalorado el futuro de esta epidemia de TB-MDR. Sin embargo, sí es cierto que curar un caso con MDR es tremendamente difícil y muy costoso (puede superar los 10.000 US\$), lo que limita enormemente el uso de los fármacos de segunda línea en los países con escasos o medios recursos económicos, precisamente los que más afectados están por esta situación. Es por ello que para intentar disminuir este importante problema en el mundo, habría que actuar en dos direcciones. La primera de ellas, ejecutando medidas que, en condiciones de PNT, eviten la aparición de más casos de TB-MDR (evitar que la piscina de las MDR se siga llenando). Y la segunda, como se ha expuesto, de intentar conseguir un banco básico de fármacos de segunda línea que permita ofrecer una curación a estos enfermos (intentar vaciar poco a poco la piscina). En cualquier caso, las mejores medidas deben orientarse a intentar disminuir el número de casos MDR que aparezcan en el futuro, pues *“incluso en países con recursos ilimitados, se tarda menos en generar un caso de TB-MDR que*

en curarlo". Por todo ello, se han definido una serie de medidas básicas, a ejecutar en condiciones de PNT, que, si se aplicasen en su totalidad, estarían aportando la mejor lucha contra este problema, al evitar que se generen estos casos de difícil manejo y tratamiento. Estas importantes medidas son las siguientes:

1. *Implantar un buen PNT que abarque a todo el país* y demuestre su efectividad a lo largo de los años. Realmente, un buen PNT debería encargarse de implantar, entre otras, las cinco medidas que se expondrán a continuación para, con el tiempo, ir reduciendo al mínimo el problema de la MDR en el mundo. Un claro ejemplo de la importancia de este apartado son las experiencias de la República Checa, Argelia, algunos estados de Estados Unidos, Lesotho, Botswana, Zimbabwe, Nepal, Corea, Nueva Zelanda, Escocia y algunos países de Hispanoamérica como Nicaragua, Uruguay, Venezuela, Chile y Cuba.
2. *Utilizar tratamientos estandarizados de corta duración* para todos los enfermos iniciales. La efectividad de esta medida se ha demostrado en numerosos países y ciudades. Improvisar en un tema tan bien estudiado como el tratamiento de la TB es uno de los grandes aliados de las resistencias en TB.
3. *Recomendar tratamientos directamente supervisados*. Cuando estos se han aplicado en condiciones de PNT han demostrado su impacto sobre la reducción de las tasas de resistencia, tanto en países con escasos recursos económicos -Cuba, Botswana-, como en aquellos con recursos económicos medios -República Checa, Chile, Uruguay-, o muy elevados -estados como Baltimore, Nueva York o Texas-.
4. *Utilizar los fármacos antituberculosos asociados en la misma tableta*. Como ya se ha expuesto, esto tiene como resultado que si el enfermo abandona el tratamiento, lo haga por completo y no se produzcan los condicionantes para que se seleccionen los mutantes resistentes naturales. Esta medida es la que recomienda la OMS y la UICTER desde 1988 y su efectividad para disminuir la aparición de resistencias en la comunidad se ha demostrado en diferentes trabajos. Los ejemplos previamente expuestos referentes a las bajas tasas de resistencias que presentan España, Brasil, Lesotho, Nueva Zelanda y Escocia, son un claro exponente de la aplicación de esta medida. Sin embargo, es necesario destacar que esta medida no facilita la adherencia, por lo que el uso de estas asociaciones siempre debe ir refrendado por un buen control de calidad de los medicamentos asociados y de sus dosis. Sobre todo son recomendables las asociaciones de HR y HRZ.

5. *Reducir al mínimo la influencia del sector privado en el tratamiento de la TB.* Esta es una de las causas que realmente preocupan en algunos países de alta endemia, como son los del sudeste asiático y pacífico occidental, muchos de ellos con las mayores cargas de TB en el mundo y en los que este importante sector suele caminar muy separado de las recomendaciones básicas de los PNT. Por regla general, este sector privado tiende a no seguir los diseños del PNT, no suele entrar ni asistir a los planes de capacitación diseñados por el PNT y, con frecuencia, es caótico en la recomendación de tratamientos, que suelen ser más largos, caros e inadecuados. Probablemente, el pésimo manejo de la TB por parte de este influyente sector en países como la India ha tenido mucho que ver con las altas tasas de resistencia que presenta. Este impacto es difícil de cuantificar porque, con frecuencia, se trata de casos no conocidos por el PNT. En cualquier caso, lo mejor para luchar contra esta influencia es potenciar al máximo el PNT, de tal manera que los enfermos adquieran confianza en ellos mismos y, por sí mismos, demanden la asistencia en el sector público. Otra alternativa sería intentar educar al sector privado y ofrecerle distintos incentivos para que refiera a los enfermos y aproveche los servicios gratuitos que ofrece el sector público.
6. *Conseguir que el tratamiento sea completamente gratuito para el enfermo.* Esta es una de las premisas que debe exigirse previamente a instaurar un PNT, si se quiere asegurar su éxito. Si el enfermo debe pagar su medicación, probablemente la comprará y la tomará sólo mientras le duren los síntomas, sobre todo si sus recursos son mínimos, como suele ser lo más frecuente. Cuando el enfermo mejora, tiene una tendencia natural a abandonar la medicación, hecho que se incrementará si el enfermo debe pagar el tratamiento y no dispone de recursos. Llegados a este punto, el enfermo puede acabar seleccionando entre abandonar toda la terapéutica, lo que es malo para la comunidad, pero sin efecto sobre el problema de las resistencias, o abandonar sólo la medicación que le resulta más cara. Este último supuesto es fácil de identificar por el enfermo que debe pagar rifampicina y pirazinamida diez veces más cara que isoniacida. Esta es la peor situación que puede producirse, pues el enfermo no sólo seguirá siendo un caso contagioso para la comunidad, sino que además se darán las condiciones ideales para la selección de los mutantes resistentes naturales.

Bibliografía recomendada para el capítulo

1. Ausina V. Tuberculosis multirresistente. Puntualizaciones y reflexiones sobre un tema polémico y de candente actualidad. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 15-18.
2. Caminero J A. Origen presente y futuro de las resistencias en tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 35-42.
3. Caminero J A. Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 30-36.
4. Centers for Disease Control. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41 (RR-11): 5-8.
5. Cohn M L, Oda U, Kovitz C, Middlebrook G. Studies on isoniazid and tubercle bacilli: the isolation of isoniazid-resistant mutants *in vitro*. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 465-475.
6. Espinal M, Laszlo A, Simonsen L, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1294-1302.
7. Fox W, Ellard G A, Mitchison D A. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Unit, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (Suppl 2): S231-S279.
8. Mitchison D A. Drug resistance in mycobacteria. *Br Med J* 1984; 40: 84-90.
9. Morris S, Bai G, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multiple drug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1995; 171: 954-960.
10. Musser J. Antimicrobial agent resistance in *mycobacteria*: molecular genetic insights. *Clin Microb Rev* 1995; 8: 496-514.
11. Telenti A, Honore N, Bernasconi C, et al. Genotypic assessment of isoniazid and rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a blind study at reference laboratory level. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 719-723.
12. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992; 358: 591-593.

Capítulo 12 - Control de la tuberculosis

Resumen del capítulo

La TB es una enfermedad transmisible, prevenible y curable. Es por ello que la relación costo-beneficio de acertadas medidas de control es una de las más ventajosas que se conocen. Al no disponer de una vacuna plenamente eficaz, las medidas que se han mostrado más rentables para controlar la TB han sido la detección precoz y la curación de casos. Sin embargo, la falta de disponibilidad de recursos para pagar los tratamientos y el que éstos sean demasiado prolongados (condiciona un porcentaje muy elevado de abandonos), hacen que estas sencillas medidas estén fracasando en muchos de los países más pobres del planeta, precisamente los que tienen el mayor problema.

Para poder hacer realidad la curación masiva de casos, aún en las peores condiciones, es necesario aplicar la denominada estrategia DOTS, que contiene cinco grandes variables: 1) voluntad política, 2) establecer una red mínima de laboratorios con capacidad de realizar baciloscopias, 3) administrar tratamientos acortados y directamente supervisados a todos los enfermos, 4) asegurar un abastecimiento de medicamentos e insumos, y 5) elaborar e implantar un sistema de registro e información que permita evaluar el PNT periódicamente.

En la actualidad sólo existen tres posibilidades de intervenir sobre la comunidad para intentar el control de la TB: 1) administrando una quimioterapia adecuada a los enfermos; 2) aportando un tratamiento preventivo o quimioprofilaxis a los infectados de alto riesgo de padecer TB y 3) vacunando masivamente a la población. Sin ningún tipo de dudas, la estrategia de intervención en la que se deben volcar todos los esfuerzos es la quimioterapia, quedando en un segundo lugar y a gran distancia la quimioprofilaxis, y, en un tercer lugar, la vacunación BCG. Razones de eficacia, acción, rapidez de actuación, duración de los efectos de la intervención, capacidad de eliminar las fuentes de infección y posible beneficio para la comunidad, fundamentan estas prioridades.

Resulta difícil comprender como la TB, de la que se poseen tratamientos eficaces desde hace más de 40 años y de la que se conocen los razonamientos científicos para su control en la comunidad desde hace más de tres décadas, siga siendo, en la actualidad, la enfermedad infecciosa humana más importante. Esto hace evidente que se está produciendo un estrepitoso fracaso en el control de esta vieja enfermedad, a pesar de que conocemos y disponemos de todos los elementos necesarios para luchar contra ella.

Historia del control de la tuberculosis

Resumen del apartado

El desconocimiento que se ha tenido, a lo largo de la historia, sobre la etiología de la TB, ha condicionado el que no se pudieran arbitrar medidas específicas de lucha para su control. Éstas, realmente, empiezan cuando se descubre que la TB es una enfermedad que se contagia a través de los esputos de los tuberculosos, recomendándose el aislamiento de los enfermos para impedir el contagio. Sin embargo, no se ha podido demostrar que la época sanatorial de la TB tuviese algún impacto sobre la evolución de la endemia. Algo similar ocurrió con la etapa quirúrgica del tratamiento de esta enfermedad. Realmente, la TB no comienza a declinar en los países desarrollados hasta que comienza la mejora de la situación socio-económica, que consigue disminuir el hacinamiento y la pobreza. Aparte de esta mejora social, sólo la llegada de la quimioterapia, con la posibilidad de curar la TB, ha conseguido un impacto verdadero sobre la endemia de la TB. El resto de medidas prácticamente no han influido sobre la misma.

Desde la antigüedad hasta el descubrimiento del agente causal de la tuberculosis

A pesar de la notable antigüedad de la TB (ver Capítulo 3) y de que, probablemente, es una de las enfermedades de las que más se ha escrito y publicado, sorprende el desconocimiento que se ha tenido sobre la misma a lo largo de la historia. Es por ello que la especie humana escasamente ha podido defenderse de esta terrible plaga a lo largo de su historia; la única opción que le quedó fue la de enfermar y morir por esta enfermedad, y sólo hasta fechas muy recientes se han podido aplicar medidas para poderla controlar en la comunidad. Fue el mismo Robert Koch el primero que empezó a hablar de la posibilidad de controlar esta endemia, en el mismo momento (1882) en que presentó los resultados de sus investigaciones en las que demostraba que la TB era una enfermedad infecciosa y transmisible. Este ilustre médico alemán no sólo consiguió aislar el bacilo, que posteriormente llevaría su nombre, del esputo de los tuberculosos, sino que ya entonces esbozó que la principal medida que se podía adoptar para intentar controlar la TB en la comunidad era el aislamiento de los enfermos. Este fue el definitivo impulso que sirvió para que comenzase la que posteriormente se ha denominado “época sanatorial de la TB”, donde la reclusión durante largo tiempo de los enfermos en los sanatorios se institucionalizó como la única medida eficaz para intentar curar la TB y para controlar su dispersión en la comunidad.

La mejora de las condiciones socio-económicas

Sin embargo, tal como se expuso en los Capítulos 3 y 4, aun antes que estos avances y razonamientos científicos se produjeran, la TB había comenzado a controlarse en los países más ricos, sin que se ejecutara ninguna medida específica de control. Así, la mejora en las condiciones socioeconómicas que estaban experimentando los países desarrollados desde mediados del siglo XVIII ya había comenzado a efectuar un ligero control de la enfermedad, con un decrecer mantenido en las tasas de mortalidad y enfermedad. Ahora es aceptado que, una vez alcanzado un nivel de desarrollo óptimo en un país, con la consiguiente disminución del hacinamiento y las condiciones de pobreza, cada fuente transmisora no consigue provocar el número suficiente de infectados para asegurar un nuevo enfermo bacilífero (se calcula que necesitaría infectar a 20 personas), por lo que se produce una auto-eliminación espontánea de la enfermedad, que provoca un declive del riesgo de infección calculado en un 4-5% anual. En cualquier caso, estas mejoras de las condiciones de vida que hace ya más de 200 años comenzaron a experimentar los países desarrollados, aún no se han conseguido en la gran mayoría de los países más pobres, por lo que en estos casos es dudoso pensar que se está produciendo una autoeliminación espontánea.

El aislamiento en sanatorios y la cirugía en el tratamiento de la tuberculosis

No se ha podido demostrar si el aislamiento en sanatorios de los enfermos tuvo un impacto en el control de la TB y si consiguió incrementar el decrecer anual de la endemia que se producía por la mejora de las condiciones de vida. Aunque es probable que se consiguiesen beneficios en casos concretos, el largo tiempo que ya llevaban contagiando los enfermos cuando eran diagnosticados y el no poder ofrecerles una tratamiento auténticamente eficaz, hace pensar que el aislamiento de los enfermos en sanatorios no tuvo un impacto epidemiológico importante en el caminar de la endemia tuberculosa. Algo parecido debió ocurrir con la generalización de los múltiples procedimientos quirúrgicos que se incorporaron al tratamiento de la TB en la primera mitad del siglo XX. Con estos tratamientos, aunque se consiguieron beneficios individuales, los enfermos se mantenían contagiando y diseminando la enfermedad en la comunidad durante mucho tiempo. Es por ello que, aunque es difícil cuantificar su impacto, probablemente no consiguieran mucho más que la citada mejora del nivel socioeconómico que se iba produciendo.

La moderna quimioterapia

Desde finales de la década de los 50, la curación de casos mediante quimioterapia se convertía, así, en la principal medida para cortar la cadena epidemiológica de la enfermedad. Ahora sí que se podía aspirar a que los casos contagiosos fuesen detectados lo antes posible y ofertarles un tratamiento que cortase su capacidad de contagio. Sin embargo, esta medida para conseguir la curación de los casos, que parecía fácil de conseguir y hacía predecir un futuro optimista en el control de esta vieja enfermedad, es tremendamente difícil de conseguir, sobre todo por el alto grado de abandonos que existen en un tratamiento tan prolongado como el de la TB.

La alta rentabilidad y la dificultad del control de la tuberculosis

Resumen del apartado

La TB es una enfermedad transmisible, prevenible y curable. Es por ello que la relación costo-beneficio de acertadas medidas de control es una de las más ventajosas que se conocen.

En TB, al no disponer de una vacuna plenamente eficaz, las medidas que se han mostrado más rentables para controlar la TB han sido la detección precoz y la curación de los casos. Sin embargo, la falta de disponibilidad de recursos para pagar los tratamientos y el que éstos sean demasiado prolongados, condicionando un porcentaje muy elevado de abandonos, hacen que estas sencillas medidas estén fracasando en muchos de los países más pobres del planeta, precisamente los que tienen el mayor problema. Este aspecto, unido a la pésima situación mundial, hace pensar que la erradicación de la TB es aún un sueño que, a buen seguro, tardará muchas décadas en poderse cumplir.

Como es bien conocido, la TB es una enfermedad transmisible, prevenible y curable. Es por ello que la relación costo-beneficio de acertadas medidas de control es una de las más ventajosas que se conocen. De esta forma, se ha llegado a calcular que, adoptando buenas medidas para controlar esta enfermedad (tratamiento y curación de casos), el costo por año de vida ahorrado es inferior a 10 dólares. Esto ha hecho que el Banco Mundial haya llegado a considerar al tratamiento antituberculoso adecuado (de corta duración, con la inclusión de la rifampicina) como una de las intervenciones en salud con mejor relación costo-eficacia, con un rendimiento sólo comparable a la vacunación contra el sarampión o la hidratación oral. El problema

es que estas intervenciones, aunque claramente rentables, suponen unos gastos que, en muchos países pobres con alta endemia, supondrían el consumir, sólo para TB, una cantidad superior al presupuesto que disponen para todos los problemas de salud. Estos razonamientos deberían motivar el que los países más ricos destinaran más recursos a ayudar a las naciones más desfavorecidas, consiguiendo de esta forma una doble misión, ayudar a controlar la TB en estas regiones, y de esta forma conseguir que la inmigración que está llegando masivamente a los países desarrollados pueda llegar a no condicionar un paso atrás en el caminar de su endemia tuberculosa. Por todo lo expuesto, los fallos en el control de la TB en la comunidad tienen una importancia suprema, no sólo desde el punto de vista de la elevada morbilidad y mortalidad que pueden conllevar, sino también por las repercusiones económicas que conlleva el incremento del número de enfermos que condiciona el no controlar la infección entre la población.

La mejor forma de erradicar una enfermedad infecciosa es consiguiendo una vacuna eficaz. Como es bien sabido que la única vacuna disponible en TB no ha demostrado la eficacia deseada, pues no consigue ningún impacto epidemiológico sobre el caminar de la endemia, es necesario ejecutar adecuadamente las estrategias de intervención que han demostrado su eficacia en el control de esta enfermedad. Sin embargo, estas medidas, basadas en la detección precoz y la curación de los casos, aunque consiguen lograr un decrecer adecuado de la endemia, este se torna lento (10-14% anual en el mejor de los casos) y fácilmente influenciado. Este aspecto, unido a la pésima situación mundial, hace pensar que la erradicación de la TB es aún un sueño que a buen seguro tardará décadas o siglos en poderse cumplir. Quizás sólo una vacuna auténticamente eficaz podría cambiar este sombrío pronóstico. En este sentido, la TB se considerará en “fase de eliminación” cuando la tasa anual de enfermos nuevos (todas las formas de TB) sea inferior a 1 por cada 100.000 habitantes. Styblo definió el “umbral de eliminación” con menos de 20 casos por 100.000, y de “fase avanzada de eliminación” con menos de 10 por 100.000. Teóricamente, se aceptará la “eliminación” cuando la tasa de los que son baciloscopia positiva sea inferior a 1 por millón de ciudadanos, o cuando la prevalencia de infectados en la población general esté por debajo del 1%. Ante estas utópicas cifras, que tardarán 40-50 años en ser alcanzadas por los países que mejor han luchado contra la TB, se acepta el término de “países con baja incidencia” para aquellos en los que su tasa anual de enfermos es inferior a 10 por 100.000 habitantes. Esta situación, que ya ha sido alcanzada por algunos países desarrollados, está aún muy lejos de poder ser conseguida por la gran mayoría del planeta.

La necesidad de supervisar los tratamientos para conseguir la curación de la tuberculosis

Resumen del apartado

A pesar de las buenas expectativas que creó la quimioterapia con capacidad de curar la TB, pronto se pudo razonar que, en TB, tratar con fármacos eficaces y curar no eran sinónimo, ya que el tratamiento debía ser mantenido durante muchos meses, bastantes más de lo que tardaban en desaparecer los síntomas del enfermo. Es por ello que, desde 1958, se vio la necesidad de la supervisión de la toma del tratamiento para que este fuese efectivo. Sin embargo, para ello se necesitaba una organización especial de los servicios de tratamiento, organización que encarnaba una tremenda dificultad, sobre todo en los países más pobres. Esto hizo que en la gran mayoría de países, sobre todo los más pobres, durante más de tres décadas el impacto de la quimioterapia sobre el control de la TB fuese escaso o nulo, porque, aunque se conseguían éxitos individuales, cuando se analizaba el porcentaje global de curaciones, esta no superaba, en la mayoría de los casos, el 50%.

A pesar de las buenas expectativas que creó la quimioterapia con capacidad de curar la TB, pronto se pudo razonar que, en TB, tratar con fármacos eficaces y curar no eran sinónimo, ya que el tratamiento debía ser mantenido durante muchos meses, bastantes más de lo que tardaban en desaparecer los síntomas del enfermo. Esta apreciación se produce a lo largo de la década de los cincuenta, comenzando entonces dos auténticas batallas, que iban a tener una importancia suprema en el futuro del control de la TB. La primera de ellas encaminada a intentar obtener fármacos que consiguiesen reducir el tiempo de tratamiento y la segunda a implementar estrategias que incrementasen la adherencia al tratamiento.

La introducción de rifampicina y pirazinamida en los tratamientos anti-tuberculosos consiguió acortar su duración hasta los 6-8 meses recomendados en la actualidad. Sin embargo, es triste observar que en el tratamiento de la TB no se han producido avances significativos desde hace más de 25 años, reflejo de que esta enfermedad está localizada, fundamentalmente, en los segmentos más desfavorecidos y con menos influencias políticas de la población. Es aceptado por todos que si se hubiese conseguido un régimen de tratamiento de 2-3 semanas de duración, sería posible acercarse a la curación de la totalidad de enfermos y el impacto sobre el control de la TB a nivel comunitario hubiese recibido un gran avance.

Desde mediados de la década de los cincuenta se empezó a razonar qué opciones se podrían arbitrar para intentar que el paciente con TB completase

el tratamiento, hecho considerado crucial en el control de la TB a nivel individual y colectivo. Inicialmente, se preconizó el tratamiento en régimen de ingreso de larga estancia en sanatorios específicos. Sin embargo, los trabajos realizados en Madrás a finales de los cincuenta demostraron que la eficacia del tratamiento era similar si el enfermo estaba ingresado o lo recibía en régimen ambulatorio supervisado. Wallace Fox, responsable e impulsor de estos estudios, ya reconoció en 1958 la necesidad de la supervisión de la toma del tratamiento para que este fuese efectivo, aunque para ello se necesitaba una organización especial de los servicios de tratamiento, sobre todo en las áreas rurales. Ya se estaba razonando lo que en la actualidad es la base del control de la TB en la gran mayoría del mundo, el tratamiento acortado, directamente supervisado, conocido por sus siglas en inglés DOTS (directly observed therapy short course).

Sin embargo, en las décadas siguientes se pudo comprobar la tremenda dificultad que es organizar estos servicios de tratamiento en países con escasos recursos económicos y con pobre infraestructura sanitaria. Es por ello que en la gran mayoría de países, sobre todo en los más pobres, durante más de tres décadas el impacto de la quimioterapia sobre el control de la TB en la comunidad ha sido escaso o nulo, porque, aunque se conseguían éxitos individuales, cuando se analizaba el porcentaje global de curaciones, ésta no superaba, en la mayoría de los casos, el 50%. Esto fue expuesto en algunos trabajos que demostraron que la intervención administrando fármacos en masa a la población tuberculosa, sin control ni seguimiento individualizado de cada caso, aunque conseguía aumentar la tasa de curación y disminuir la de mortalidad, el porcentaje de pacientes que se quedaban con baciloscopia positiva durante años en la comunidad era mayor que si no se realizaba intervención con quimioterapia (no dar tratamientos y dejar la TB a su evolución natural). Según estos resultados, el dar tratamientos autoadministrados sin un control eficaz, aunque puede conseguir beneficios individuales (mejora la curación y disminuye la mortalidad), desde el punto de vista de la comunidad es una intervención peor que si no se administran tratamientos, porque en este último supuesto los enfermos fallecen y no se quedan diseminando la enfermedad. En estos mismos trabajos también se pudo demostrar que la mejor intervención, a nivel individual y comunitario, era la de dar tratamientos directamente supervisados y con un control individualizado de cada caso.

La estrategia DOTS en el control de la tuberculosis

Resumen del apartado

A finales de los setenta, la UICTER consideró una prioridad el conseguir la implantación adecuada de los PNT, sobre todo el poder hacer realidad la curación masiva de casos aún en las peores condiciones. Para ello, diseñó un modelo práctico de intervención, que incluía una adecuada conexión entre los servicios clínicos y de laboratorios, la realización de la baciloscopia como prueba de rutina, un excelente y práctico sistema de información y las múltiples variables que se pudieron arbitrar para administrar el tratamiento directamente supervisado. Este modelo consiguió demostrar que es posible conseguir tasas elevadas de curación de enfermos. Estos trabajos fueron el impulso definitivo para elaborar las actualmente reconocidas como estrategias básicas para el control de la TB en la comunidad y que son la base de la estrategia DOTS, diseñada en 1994 por la OMS para intentar aplicarla en el mayor número de países. Esta estrategia DOTS contiene cinco grandes puntos: 1) voluntad política, 2) establecer una red mínima de laboratorios con capacidad de realizar baciloscopias, 3) administrar tratamientos acortados y directamente supervisados a todos los enfermos, 4) asegurar un abastecimiento de medicamentos e insumos, y 5) elaborar e implantar un sistema de registro e información que permita evaluar el PNT periódicamente.

A finales de la década de los setenta, la Unión Internacional contra la Tuberculosis, que posteriormente pasó a denominarse Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), consideró una prioridad el conseguir la implantación adecuada de los Programas de control de la TB a nivel nacional, sobre todo el poder hacer una realidad la curación masiva de casos en las peores condiciones. Para ello, diseñó un modelo práctico de intervención, que incluía una adecuada conexión entre los servicios clínicos y de laboratorios, la realización de la baciloscopia como prueba de rutina, un excelente y práctico sistema de información y las múltiples variables que se pudieron arbitrar para administrar el tratamiento directamente supervisado. Este modelo se ensayó en cinco países (Tanzania, Malawi, Mozambique, Benin y Nicaragua), para los cuales se obtuvo ayuda internacional y donde se volcaron importantes esfuerzos, consiguiendo demostrar que es posible conseguir tasas elevadas de curación de enfermos, incluso bajo las peores circunstancias.

Estos trabajos fueron el impulso definitivo para elaborar las actualmente reconocidas como estrategias básicas para el control de la TB en la comunidad. Sin embargo, han existido dos importantes limitaciones. La primera de ellas ha sido la masiva implantación de la epidemia de VIH en la gran

mayoría de países del Africa Subsahariana que, unido a la situación de extrema pobreza que viven estos países, ha condicionado un incremento tan importante en el número de casos de TB, que está limitando, de forma muy importante, el éxito de estas estrategias. Es triste observar que los países del Africa Subsahariana, que están llevando buenos PNT, aumentan año a año su declaración de casos, hecho evidente de que la endemia, debido al SIDA y a las situaciones de extrema pobreza, lejos de decrecer, está en claro aumento. La segunda limitación fue que esta estrategia escasamente fue implantada en el resto del mundo, motivo por el que no se podían conseguir éxitos globales y la endemia tuberculosa seguía en un claro descontrol.

Por todo ello y por la pésima situación epidemiológica que existía en el mundo, la OMS declaró, en 1994, a la TB como una Emergencia Mundial y estableció la denominada estrategia DOTS como base de intervención para intentar aplicar en el mayor número de países. Esta estrategia DOTS, basada en los trabajos de la UICTER, contenía cinco grandes puntos (no sólo el tratamiento directamente supervisado):

1. *Voluntad política* de los Gobiernos respectivos para comprometerse en la lucha antituberculosa de cada país. Es el primer paso que se tendría que cumplir y, en el caso de no existir firmemente, puede hacer nulo el resto de esfuerzo realizado. Es muy frecuente encontrar países donde sus Gobiernos hablan de su compromiso con la lucha antituberculosa, pero luego ni siquiera aseguran los fondos para mantener un mínimo de personal encargado de llevarla a cabo, o ni siquiera se comprometen a asegurar el abastecimiento de fármacos.
2. Establecer una *red mínima de laboratorios* con capacidad de realizar baciloscopias. Se establece la baciloscopia como base del diagnóstico. La base de éste nunca debe ser el cultivo ni la radiografía, aunque puedan ayudar en algunos casos concretos. Se debe perseguir que toda la población tenga acceso a baciloscopia, con un adecuado control de calidad de las mismas y, mientras tanto esto no se consiga, no se deben introducir otros métodos diagnósticos como cultivo, identificación, o test de sensibilidad. Al final, debe quedar perfectamente establecida una red de laboratorios dentro del país, que los divida en: Nivel 1 (capacidad de realizar baciloscopia), Nivel 2 (baciloscopia, control de calidad de los laboratorios nivel 1, cultivo e identificación de *M. tuberculosis*) y Nivel 3 (nivel central con todas las posibilidades diagnósticas acordadas para el país). También es conveniente que en el nivel más periférico exista una amplia distribución de centros que sólo actúen como recolectores de muestras.
3. Administrar *tratamientos acortados y directamente supervisados* a todos los enfermos, al menos durante la primera fase del mismo (2 meses). Este

punto es el que le da nombre a la estrategia y es, quizás, el más importante. Es por ello que se desarrolla como un apartado dentro de este capítulo.

4. Asegurar un *abastecimiento de medicamentos e insumos* para el funcionamiento del Programa. Este es uno de los inconvenientes más importantes en las naciones más pobres. Si no se puede asegurar, más vale demorar el inicio del PNT hasta que al menos los fármacos se hayan conseguido. La inestabilidad en este abastecimiento es una causa importante del fracaso del PNT. A veces, para empezar a trabajar en un PNT, se tienen que buscar donantes que aseguren la medicación, pero en pocos años se debe perseguir que este gasto sea asumido por el Gobierno del país, ya que sólo así se podrá garantizar la sostenibilidad del programa.
5. Elaborar e implantar un *sistema de registro e información* que permita evaluar el PNT periódicamente y que sea la base para la demanda de material y medicamentos. Debe incluir, como mínimo, los siguientes instrumentos:
 - Ficha individualizada de declaración de caso.
 - Informe de los resultados del tratamiento (estudiando los enfermos en cohortes trimestrales, semestrales o anuales).
 - Ficha de tratamiento.
 - Libro General de Registro de Casos.
 - Además, dependiendo de la organización y recursos del país, también se debe valorar el que exista:
 - Hoja de petición de estudio microbiológico.
 - Libro de Registro de Laboratorio.
 - Libro de Registro de Sintomáticos Respiratorios y sospechosos de padecer TB.
 - Libro de seguimiento de los contactos.

En el último lustro se han destinado recursos y se han realizado esfuerzos importantes para intentar implementar esta estrategia en el mayor número de países, con los objetivos que se marcaron, para el año 2000, de intentar conseguir la curación de al menos el 85% de los casos diagnosticados con baciloscopia positiva y de tratar de detectar el 70% de los casos con baciloscopia positiva existentes. Aunque ya es seguro que estos objetivos no se han podido cumplir, sí es cierto que en los 3-4 últimos años se ha avanzado de forma considerable en la implantación de esta estrategia DOTS y, de seguir las cosas en este mismo camino, la pésima situación mundial podría empezar a cambiar en los próximos lustros.

Por su parte, muchos de los países desarrollados han vivido otra realidad, ya que, sumado a que comenzaron a disminuir su endemia desde hace más de 100 años, debido a mejoras socioeconómicas, en los últimos 40-50

años han aplicado buenos PNT, que han localizado precozmente a los casos infecciosos y los han curado. Por este motivo, el riesgo de infección ha tenido un constante declinar a lo largo de todo este siglo, incrementado desde la introducción de la quimioterapia y, en la actualidad, no sólo tienen bajas tasas de enfermedad, sino que, además, sus infectados se encuentran en edades adultas y viejas, lo que hace poder soñar con la eliminación de la enfermedad en los próximos 30-40 años. Sin embargo, cabe insistir que la TB no será eliminada de ningún país mientras no este controlada en todos los lugares del planeta.

Estrategias de intervención para el control de la tuberculosis

Resumen del apartado

Sólo existen tres posibilidades de intervenir sobre la comunidad para intentar el control de la TB: 1) administrando una quimioterapia adecuada a los enfermos; 2) aportando un tratamiento preventivo o quimioprofilaxis a los infectados de alto riesgo de padecer TB y 3) vacunando masivamente a la población. Sin ningún tipo de dudas, la estrategia de intervención en la que se deben volcar todos los esfuerzos es la quimioterapia, quedando en un segundo lugar y a gran distancia la quimioprofilaxis, y, en un tercer lugar, la vacunación BCG. Razones de eficacia, acción, rapidez de actuación, duración de los efectos de la intervención, capacidad de eliminar las fuentes de infección y posible beneficio para la comunidad, fundamentan estas prioridades.

Sólo existen tres posibilidades de intervenir sobre la comunidad para intentar el control de la TB: 1) administrando una quimioterapia adecuada a los enfermos; 2) aportando un tratamiento preventivo o quimioprofilaxis a los infectados de alto riesgo de padecer TB, y 3) vacunando masivamente a la población. Por su trascendencia, cada una de estas tres posibilidades de intervenir han sido, o van a ser, detenidamente analizadas en otros capítulos de este libro, aunque, nuevamente, es necesario resaltar una serie de matices de importancia, de cara a lo que significa cada una de ellas con respecto al control de esta enfermedad.

Sin ningún tipo de dudas, la estrategia de intervención en la que se deben volcar todos los esfuerzos es la quimioterapia, quedando en un segundo lugar y a gran distancia la quimioprofilaxis y, en un tercer lugar, la vacunación BCG. Diferentes razones motivan estas prioridades:

1. *Eficacia*. Mientras la eficacia de una adecuada pauta de tratamiento se acerca al 100%, la de los mejores estudios de quimioprofilaxis no superan

el 75-90% (capacidad de evitar la enfermedad), y, a pesar de las múltiples controversias, en recientes estudios meta-análisis, a la vacuna BCG tan sólo se le concede una eficacia media del 50%.

2. *Acción.* La quimioterapia ejerce su acción muy rápidamente, desde la primera toma de la medicación, en la que ya disminuye el riesgo de muerte del enfermo y el de contagio a la comunidad. La quimioprofilaxis también tiene una acción rápida, ya que desde el primer momento de su administración disminuye el riesgo de padecer TB. Sin embargo, la acción de la vacuna BCG es muy lenta y es necesario esperar meses o años para poderla evaluar.
3. *Duración.* La quimioterapia protege al curado para toda la vida (salvo en los poco frecuentes casos de recaída o reinfección exógena), mientras que no se sabe el tiempo que otorga protección la quimioprofilaxis (en inmunocompetentes se ha demostrado que protege al menos 20 años, pero no se sabe con inmunodeficientes), y la de la vacunación BCG es pasajera e inconstante.
4. *Fuentes de infección.* La quimioterapia las elimina (la mejor opción), la quimioprofilaxis sólo las evita (sólo un mínimo porcentaje pasaría a ser fuente de infección), y la BCG no tiene ningún efecto sobre las mismas.
5. *Beneficio para la comunidad.* Con la quimioterapia se beneficia toda la comunidad, tanto los enfermos porque se curan y no mueren, como el resto al evitar el que se puedan contagiar. Sin embargo, con la quimioprofilaxis tan sólo existe la posibilidad de que se beneficien algunos infectados (los pocos que podrían padecer enfermedad), pero no el resto de la comunidad, porque no contagian. De la vacuna BCG tan sólo se podrían beneficiar los muy pocos casos que, en edades muy tempranas, podrían enfermar con formas graves de la enfermedad.

Medidas básicas para el control de la tuberculosis

Resumen del apartado

El objetivo principal de todo PNT debe ser el incrementar al máximo la tasa de curación de los pacientes sometidos a tratamiento, para lo que es fundamental no sólo utilizar pautas de quimioterapia de corta duración (6-8 meses), sino también asegurar el cumplimiento del tratamiento. En los países con escasos y medios recursos económicos todos los enfermos deben recibir tratamientos directamente supervisados, debiendo aspirarse a alcanzar una tasa de curación superior al 85% de los casos con baciloscopia positiva y una tasa de abandono inferior al 6%. Para poder evaluar estos logros, es necesario que, de una manera sistemática, se realicen estudios de cohortes de los resultados del tratamiento.

El segundo objetivo sería el de incrementar al máximo la detección pasiva de casos, o sea, localizar a los enfermos con TB de entre los que consultan al sistema sanitario. Para mejorar la detección de casos y disminuir la demora diagnóstica, es fundamental la información y educación del médico, profesionales sanitarios, pacientes y público en general, sobre todo para que conozcan que todo sintomático respiratorio (tos y expectoración de más de 2-3 semanas) puede ser un caso de enfermedad y debe descartársele TB. Además, también es básico facilitar el acceso a la atención sanitaria.

Tan sólo cuando se esté trabajando bien sobre la curación y detección de casos, es cuando se puede intentar realizar detección activa de casos e infectados entre los grupos poblacionales denominados de riesgo de TB (tasas de enfermos superiores a 100/100.000 habitantes). Esta medida alcanza su mayor rendimiento en los contactos y convivientes de TB con baciloscopia positiva y en los infectados por el VIH, a los que se debería administrar tratamiento si están enfermos o quimioprofilaxis si se trata de infectados. Sin embargo, la aplicación adecuada de esta última medida tiene muy escaso impacto epidemiológico, porque se actúa sobre población no enferma de TB. Por su parte, sí que ha sido probado que el impacto epidemiológico sobre la comunidad de la vacunación BCG masiva es prácticamente nulo.

La instauración de otras medidas de control sólo está justificado en los países industrializados, donde se debe trabajar sobre los inmigrantes de zonas con alta endemia, sobre los indigentes y sobre el resto de grupos poblacionales donde la incidencia de TB es elevada.

Curación de casos

El objetivo principal de todo programa de control de la TB debe ser el incrementar al máximo la tasa de curación de los pacientes sometidos a tratamiento. Esta es la medida más eficaz para interrumpir la cadena de transmisión del bacilo tuberculoso, ya que elimina los focos contagiosos de la comunidad. Para intentar acercarnos a este primer objetivo, son necesarios dos puntos de igual importancia, el seleccionar un buen régimen de quimioterapia (dando preferencia a los regímenes cortos de 6-8 meses) y el asegurarse que el enfermo toma la medicación hasta finalizar el tratamiento. Si se trata bien al enfermo, pero se descuida el seguimiento (aspecto operativo) se puede hacer fracasar la lucha antituberculosa en la comunidad y hacer infructuosos los esfuerzos personales de muchos sanitarios.

La TB es una enfermedad que se cura en la práctica totalidad de los casos, pero exige el cumplimiento estricto de un tratamiento prolongado, de un mínimo de 6 meses. El tratamiento incorrecto, o su duración menor de lo necesario, es motivo de fracaso y de recaídas, lo que implica que se man-

tengan las fuentes de contagio en la comunidad y que éstas puedan transmitir bacilos resistentes. Se estima que, aproximadamente, la mitad de los pacientes no utilizan la medicación como se les prescribe, con datos de mal cumplimiento que oscilan entre el 20% y el 80% de los pacientes, según el país, el nivel socioeconómico y cultural y otros muchos condicionantes. Es por ello que, desde hace cuarenta años, se insiste en que la supervisión del tratamiento antituberculoso es el único seguro para lograr la curación de los enfermos. En los países con escasos y medios recursos económicos todos los enfermos deben recibir tratamientos directamente supervisados por el personal sanitario, mientras que existe controversia sobre si esta estrategia se debe aplicar, también masivamente, a todos los enfermos en los países desarrollados. Sin embargo, es necesario resaltar que tratamiento directamente supervisado es sólo aquel en el que se observa, en presencia física, que el enfermo toma la medicación y la ingiere, o, en su caso, se le inyecta por personal entrenado.

La instauración y ejecución del tratamiento directamente supervisado es uno de los principales desafíos de un PNT, ya que requiere un importante esfuerzo de organización por parte de las autoridades sanitarias. Puede resultar fácil recomendarlo, pero extremadamente difícil llevarlo a cabo. Sin embargo, la experiencia de países tan pobres y con tantas limitaciones de comunicación como Tanzania, Perú o Nicaragua evidencian que se puede instaurar y llevar a cabo, aun en las peores condiciones

Si, como ya se ha expuesto, intentar incrementar al máximo la curación de casos debe ser el principal objetivo de un PNT, evaluar como se está trabajando en este campo es de especial trascendencia. Es necesario, por lo tanto, realizar estudios de cohortes (trimestrales, semestrales o anuales) sobre los resultados del tratamiento de los enfermos diagnosticados de TB. De esta forma, todo paciente que ingrese al programa, para recibir tratamiento, debe tener una salida o egreso del mismo como:

1. *Caso curado*. Enfermo en el que existe fiabilidad de que ha tomado el tratamiento y que tiene resultados microbiológicos negativos en el momento de suspender el mismo. En los países desarrollados se exigirá como resultados microbiológicos negativos un mínimo de un cultivo negativo al final del 4º mes de tratamiento y una baciloscopia negativa al final del 6º mes. En el caso de pautas terapéuticas de mayor duración se exigirá un cultivo negativo de 2 meses anteriores a suspender el tratamiento y una baciloscopia negativa al final del mismo. En los países más pobres la evaluación sólo se realizará mediante baciloscopias, pero en los mismos períodos de tratamiento expuestos. No se justifica el segui-

miento de la evolución del tratamiento mediante radiografías, tal como se ha expuesto en el Capítulo 7.

2. *Paciente con tratamiento terminado.* Enfermo en el que existe fiabilidad de que ha tomado el tratamiento y que no tiene resultados microbiológicos negativos en el momento de suspender el mismo. En este supuesto se incluyen preferentemente aquellos pacientes que no expectoran o en los que no se pueden obtener muestras, como los casos de TB extrapulmonar.
3. *Abandono de tratamiento.* Paciente en el que existe constancia, por tratamiento supervisado en los controles periódicos realizados, de que abandona el tratamiento antituberculoso durante más de 1 mes.
4. *Traslado o transferencia.* Enfermo que, siendo incluido en la cohorte de un centro concreto, a lo largo del tratamiento se traslada de domicilio y, desde ese momento, es seguido en otro centro. Si es posible, en esta categoría se deberá especificar si se conoce la situación final en el centro de destino.
5. *Fallecido.* Todo aquel enfermo diagnosticado de TB y que, habiendo iniciado tratamiento antituberculoso, fallece durante esta terapéutica. Si es posible, es aconsejable incluir dos clasificaciones en esta situación de egreso: fallecidos por TB, o fallecidos por otra causa que no sea TB.
6. *Fracaso.* Aquellos pacientes en los que, a pesar de tener la certeza de que han tomado correctamente el tratamiento, presentan cultivos positivos al final del cuarto mes de tratamiento (quinto mes en el esquema de 8 meses). En los países más pobres basta con la baciloscopia para admitir el fracaso. En cualquier caso, todos los fracasos deberían ser confirmados por cultivo.

En los países desarrollados se debe aspirar a alcanzar la curación de más del 90% del total de enfermos, así como una tasa de abandonos inferior al 6%. En cualquier caso, es necesario analizar detenidamente la cohorte, ya que puede que la tasa de curación no se alcance por muchos motivos, como una elevada tasa de mortalidad, frecuente en países con elevadas tasas de SIDA, elevada tasa de traslados, etc. Sin embargo, en los países más pobres las aspiraciones serán más modestas y se considerará un resultado positivo si se consigue una tasa de curación superior al 85% de los enfermos diagnosticados con baciloscopia positiva (serán los únicos que se evalúen en la cohorte), y una tasa de abandono inferior al 6%.

En los países con escasos o medios recursos económicos el seguimiento de los casos de TB hasta conseguir la curación de los casos no debe ser una misión específica a desarrollar por los médicos especialistas. Estos tienen

una misión importante en el manejo de los casos con problemas diagnósticos (casos con baciloscopia negativa) y terapéuticos (intolerancias, retratamientos, etc), por lo que, en este importante punto analizado, se deben limitar a seguir las pautas de tratamiento recomendadas por el PNT y a derivar los casos al PNT, donde se asegurará la supervisión del tratamiento y se realizarán los estudios de cohortes sobre los resultados del tratamiento. En este caso, como la gran mayoría de los enfermos diagnosticados por este colectivo acabarán siendo transferencias a los servicios periféricos de salud, estos médicos especialistas tienen una misión fundamental en asegurarse que el enfermo transferido llegue a su servicio de salud de destino. De esta forma es como pueden actuar más selectivamente para influir en la tasa de abandonos y transferencias.

Sin embargo, este importante aspecto analizado en el párrafo anterior, cambia en los países desarrollados, con pocos enfermos y muchos médicos especialistas, donde éstos sí pueden ser la base del seguimiento y de la realización de los estudios de cohortes.

Detección pasiva de casos

El segundo objetivo, que no debe preocupar obtenerlo hasta que se logren tasas de curación superiores al 85% y tasas de abandono inferiores al 6%, sería el de incrementar al máximo la detección pasiva de casos, o sea, localizar a los enfermos con TB de entre los que consultan al sistema sanitario. Un aspecto de extrema importancia en este punto es la definición de sospechoso de padecer enfermedad tuberculosa y la de caso de TB, criterios mínimos para iniciar un estudio.

Como la TB pulmonar es la forma más frecuente de presentación de la enfermedad y la que, en términos epidemiológicos, se considera como auténticamente contagiosa, la gran mayoría de los esfuerzos se deben dirigir a captar a los que son sospechosos de padecer esta forma de TB. Es por ello que se debe considerar sospechoso de padecer TB a toda aquella persona que presenta tos y/o expectoración durante más de dos a tres semanas (u otros síntomas sugestivos de TB), a los que se denominará sintomáticos respiratorios, siendo necesarias una radiografía de tórax y una recogida de muestras de esputo para efectuar baciloscopia y cultivo. En los países más pobres bastará con realizar sólo baciloscopias seriadas de esputo, ya que, como se ha expuesto, estos casos deben ser la prioridad. A pesar de que la posibilidad de que un paciente con estos síntomas respiratorios presente TB no es importante (1-6% dependiendo de la prevalencia de enfermedad en la

comunidad), los recursos y organización de un PNT deben poner este punto como una prioridad que, claramente, influirá en la detección de casos.

Para poder evaluar este importante punto del control de la TB, es fundamental que se sigan adecuadamente todos los elementos del sistema de registro e información. Analizar la población mayor de 10-15 años, el número de sintomáticos respiratorios detectados, el número de baciloscopias diagnósticas realizadas, el número de casos con baciloscopia positiva, y el número total de casos que entran al PNT, aportará información muy válida que permitirá evaluar como se encuentra este importante punto de la detección. En los países desarrollados, en los que, con frecuencia, no se manejan sistemas estándar de información, es fundamental el fomentar la notificación de casos por parte de los médicos que los diagnostiquen, así como llevar a cabo sistemas de vigilancia epidemiológica activa. En este sentido, se recomienda especialmente el control de los resultados microbiológicos positivos (baciloscopia, cultivo), el control de las altas hospitalarias con diagnóstico de TB y el cruce de los registros de TB y de SIDA. También pueden ser útiles los registros de farmacia sobre consumo de fármacos antituberculosos sobre todo rifampicina, y los de mortalidad.

Otro aspecto importante en la detección de casos es la posibilidad de calcular la demora diagnóstica, que debería ser medida en tres importantes parámetros: 1) la demora total, que es la que se produce desde que el enfermo inicia sus síntomas hasta que comienza el tratamiento, 2) la que podría ser imputable parcialmente al enfermo – que va a depender del nivel cultural, de la accesibilidad a los servicios sanitarios y de la información sobre TB que exista en la comunidad – que iría desde el inicio de los síntomas hasta que acude al servicio sanitario, y 3) la que puede ser considerada imputable sólo al sistema sanitario o al PNT, que es la demora que ocurre desde que el enfermo acude a la consulta hasta que inicia el tratamiento. Esta demora diagnóstica, que escasamente se estudia en la gran mayoría de los PNT, es de suma importancia, ya que es un tiempo en que el paciente está contagiando en la comunidad.

Para mejorar la detección de casos y disminuir la demora diagnóstica, es fundamental la información y educación del médico, profesionales sanitarios, pacientes y público en general, sobre todo para que conozcan que todo sintomático respiratorio (tos y expectoración de más de 2-3 semanas) puede ser un caso de enfermedad en el que se debe descartar la TB. Además, también es básico facilitar el acceso a la atención sanitaria de todos los enfermos con síntomas.

Si el PNT funciona adecuadamente, en los países con escasos o medios recursos económicos el médico especialista tendrá una función limitada en

este aspecto de la detección de casos, pues sólo deberían llegarle aquellos casos con baciloscopia negativa y alta sospecha de enfermedad. Sin embargo, como en muchos de estos países también acaban viendo casos con baciloscopia positiva (sobre todo en los países desarrollados), estos deben conocer y seguir todos los puntos expuestos en este apartado. La situación cambia progresivamente a medida que el país va alcanzando un mayor nivel de desarrollo y se consigue una disminución progresiva de la endemia, ya que entonces los médicos especialistas cobran, paulatinamente, un papel más importante en este aspecto de la detección de casos.

Detección activa de casos e infectados entre colectivos de riesgo de tuberculosis

Tan sólo cuando se hayan cumplido los dos primeros objetivos expuestos previamente, es cuando se debe intentar realizar detección activa de casos e infectados entre los grupos poblacionales denominados de riesgo de TB (tasas de enfermos superiores a 100/100.000 habitantes). Es obvio que esta medida sólo se puede realizar en los países con buenos recursos económicos, ya que en las naciones más pobres existen muchas dificultades para poder cumplir con esta estrategia, desde económicos hasta organizativos y operativos (escaso acceso a la prueba de la tuberculina y poco valor de su resultado al recomendarse la vacunación BCG masiva). Esta medida alcanza su mayor rendimiento en los contactos y convivientes de TB con baciloscopia positiva y en los infectados por el VIH, aunque también pueden tener relevancia en los pacientes afectados de silicosis, los casos con TB inactiva no tratados, los drogadictos por vía intravenosa, los presos, los indigentes y personas con escasos recursos económicos, los inmigrantes de zonas con elevadas tasas de TB y los enfermos portadores de algún grado de inmunodeficiencia.

Sin embargo, la aplicación adecuada de esta medida tiene muy escaso impacto epidemiológico, ya que, a excepción del colectivo de los contactos de los enfermos con TB y el de los VIH, sobre el resto de los grupos tan sólo se conseguirán beneficios individuales, al ser muy reducido el número de enfermos que se va a detectar. Incluso el intervenir adecuadamente sobre los contactos y VIH, la gran mayoría de los cuales no van a estar afectados de TB, tendrá un impacto mucho más limitado que hacerlo sobre los enfermos. Es por ello que sólo debe pensarse en ejecutar estas medidas cuando se hayan conseguido los objetivos previamente marcados de la curación y detección de casos.

En este apartado, sobre todo en la detección activa de casos pacientes inmunodeprimidos, sí que los médicos especialistas van a tener una misión

muy importante. Respecto al otro gran grupo, el de los contactos, estos deben ser manejados, prioritariamente, por el PNT.

Quimioprofilaxis y vacunación BCG

En la detección activa de casos e infectados expuesta en el punto anterior, es necesario destacar que no sólo es obligatorio tratar a los enfermos, sino también dar quimioprofilaxis a los infectados de alto riesgo y arbitrar un sistema para asegurar su cumplimiento. Aquí es necesario resaltar que asegurar el cumplimiento es aún más difícil para la quimioprofilaxis (se está dando a sanos) que para el tratamiento de los enfermos. Esto no debe hacer perder la orientación en el consumo de recursos, que deben volcarse en el tratamiento. En el Capítulo 13 va a ser ampliamente revisada esta quimioprofilaxis, actualmente denominada tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) por la American Thoracic Society y los Centers for Disease Control and Prevention. Entonces se razonará que su efectividad operacional, cuando se aplica en condiciones de PNT, depende fundamentalmente de tres variables, la eficacia de la pauta terapéutica seleccionada, el colectivo de riesgo sobre el que se quiere intervenir y la adherencia al tratamiento. En cualquier caso, es claro que el impacto epidemiológico que se puede lograr, aunque se ejecute correctamente, es muy escaso, ya que tan sólo conseguiría evitar algunas fuentes potenciales de transmisión, mientras que el tratamiento y curación de los enfermos sí que puede eliminar todas estas fuentes.

También se va a revisar en el Capítulo 13 el tema de la vacunación BCG y como, aunque los estudios realizados sobre la eficacia de la vacunación BCG han sido contradictorios, se recomienda su uso sistemático en el recién nacido en los países con alta o media endemia de TB. Mientras unos trabajos otorgan a la BCG un elevado grado de protección, otros reportan que su valía ha sido escasa o nula. En cualquier caso, ha sido probado que el impacto epidemiológico sobre la comunidad de la vacunación BCG masiva es prácticamente nulo, aunque sí se le admite que disminuye la aparición de formas graves de TB en la infancia, disminuyendo, por lo tanto, la mortalidad infantil en aquellos países donde el riesgo de infección es aún elevado. Por estos beneficios individuales es por lo que se recomienda su uso, no por su impacto sobre la epidemiología.

El papel de los médicos especialistas en el cumplimiento de este apartado es muy escaso, ya que éste debe basarse en las acciones centrales y periféricas del PNT.

Otras medidas

En los países industrializados también se deben adoptar otras medidas complementarias, como son el control sobre los inmigrantes que proceden de zonas con alta endemia de TB y sobre los indigentes, así como localizar los grupos poblacionales regionales donde la incidencia de TB es elevada.

Sobre los inmigrantes, se debe realizar un control de estos a la entrada del país y así, los países que mejor lucha antituberculosa han llevado, no les conceden el permiso de residencia sin que se haya realizado un estudio de TB que incluye realización de radiografía y de la prueba de la tuberculina. Sin embargo, la gran mayoría de los inmigrantes no padecen TB cuando llegan al país de destino, sino que la desarrollan unos años más tarde, como consecuencia de las malas condiciones de vida que les toca vivir a la gran mayoría de ellos.

Respecto a los indigentes, bien se puede arbitrar un programa de prestación social que los ingrese en residencias asistidas hasta que cumplan el tratamiento o, al menos, facilitarles el acceso a los centros hospitalarios y proporcionarles gratuita la medicación, junto con sistemas compensatorios (comidas, etc.) estimulantes.

Medidas para el control de la transmisión de la tuberculosis y su importancia en la lucha antituberculosa

Resumen del apartado

El control de la transmisión de *M. tuberculosis* puede ser de extrema importancia en el control de la TB. Sin embargo, es necesario evaluar el costo y los beneficios que se pueden obtener de aplicar medidas específicas para conseguir este objetivo. El diagnóstico precoz y la curación es, sin duda, la medida prioritaria, ya que es la única que consigue eliminar las fuentes contagiantes. Frente a estas medidas, el resto de intervenciones adoptan un carácter muy secundario y podrían ser resumidas en:

- La mejor manera de evitar la transmisión nosocomial de la TB es intentar evitar, por todos los medios, el ingreso hospitalario del enfermo.
- A pesar de reconocer la valía de la renovación del aire ambiente y la radiación ultravioleta, en los países con escasos o medios recursos económicos, tan sólo estará indicado el ventilar bien las habitaciones donde estén los enfermos tuberculosos, dejando que corra el aire y la radiación ultravioleta natural que aporta el sol.

- Las mascarillas y protectores bucales sólo son eficaces si se las pone el enfermo, ya que evita la aerosolización de partículas cargadas de bacilos.
- La quimioprofilaxis y la vacunación BCG tienen muy escaso impacto sobre esta transmisión, puesto que no actúan sobre las fuentes de infección.

Tal como se expuso en el Capítulo 4, el mecanismo de transmisión más importante de la TB, y el que causa la casi totalidad de los contagios, es la vía aerógena, existiendo una serie de condicionantes que, claramente, pueden influir en que esta enfermedad se transmita mejor o peor en la comunidad (grado de extensión de la enfermedad, severidad y frecuencia de la tos, quimioterapia, características de la exposición, etc.). Es por ello que, intentar controlar la transmisión de *M. tuberculosis*, puede ser de extrema importancia en el control de esta enfermedad. Sin embargo, siempre es necesario evaluar el costo y los beneficios que se puede obtener de aplicar unas medidas específicas para intentar este control de la transmisión. A continuación se va a exponer un análisis razonable de lo que se puede obtener de estas medidas y de su posible costo, llegando a la conclusión de que existen muy diferentes grados en la indicación de las diferentes medidas.

Diagnóstico precoz y curación de los casos de tuberculosis

Esta es, sin duda, la medida prioritaria para controlar la transmisión de *M. tuberculosis*. Ha sido extensamente expuesta en otros apartados. Sin embargo, se hace necesario insistir en que sólo tratando correctamente y consiguiendo la curación de los casos de TB es como realmente se consigue cortar la cadena epidemiológica de esta enfermedad. Sólo de esta forma se pueden eliminar los casos contagiosos de la comunidad. Es por ello la importancia de detectar lo más pronto posible a los enfermos, sobre todo los portadores de baciloscopia positiva (los más contagiosos), y ofrecerles un tratamiento adecuado. En este punto adquieren extrema importancia dos aspectos, el seguimiento del enfermo a lo largo de toda la terapéutica hasta conseguir la curación y el arbitrar medidas encaminadas a disminuir la demora diagnóstica. Frente a estas medidas de diagnóstico precoz y curación de casos, que son la base de todo PNT, el resto de intervenciones que se expondrán a continuación, adoptan un carácter muy secundario.

Ingreso hospitalario del enfermo

Esta medida no juega, prácticamente, ningún papel en el control de la TB. Al contrario, la mejor manera de evitar la transmisión nosocomial de la TB

es intentando no ingresar a los enfermos. Desafortunadamente, es una práctica muy habitual en todos los países (tanto de escasos como de elevados recursos) el recurrir, con demasiada frecuencia, al ingreso del paciente con TB, cuando es aceptado que la enfermedad se va a curar igualmente con tratamiento ambulatorio. Es por ello que el enfermo debe tratarse en su casa, asistiendo sólo al centro de salud para recibir el tratamiento y pasar las revisiones. Cuando el enfermo es diagnosticado ya lleva varias semanas contagiando y, desde el primer día de quimioterapia, disminuye exponencialmente su capacidad de contagio. Por este motivo, el enfermo recibiendo el tratamiento ambulatorio no va a incrementar la posibilidad de contagio entre los que le rodean en su casa, pues se puede asumir que todo lo que podía contagiar lo había hecho antes del diagnóstico. Sí es grave trasladar su capacidad de contagio a otros ambientes donde no había estado previamente, como es el caso de que se recurra al ingreso hospitalario.

Por todo lo expuesto, sólo estaría indicado ingresar al enfermo con TB ante situaciones de extrema gravedad (expuestas en el Capítulo 9), por razones sociales o porque existan otras sospechas diagnósticas. En realidad, en estos supuestos no se estaría ingresando a los enfermos por su TB, sino por la situación de gravedad o el diagnóstico alternativo.

Renovación del aire ambiente. Radiación ultravioleta

M. tuberculosis es altamente sensible al calor, la luz solar y la radiación ultravioleta. Es por ello que, en habitaciones cerradas, donde no concurre ninguna de estas circunstancias, puede mantenerse largo tiempo con capacidad de contagio. Por lo tanto, unas de las medidas que se pueden adoptar, para controlar la transmisión de la TB, es la de la renovación del aire ambiente y la exposición a la radiación ultravioleta. Sin embargo, hay diferentes maneras de conseguir estas medidas y su indicación estará en estrecha relación con los recursos económicos del país y con los logros conseguidos en la lucha antituberculosa en el pasado.

Así, en los países con escasos o medios recursos económicos, donde todavía no se consiguen los objetivos ideales obre la detección y curación de casos, tan sólo estará indicado el ventilar bien las habitaciones donde estén los enfermos tuberculosos, dejando que corra el aire y la radiación ultravioleta natural que aporta el sol. Como una gran parte de estas naciones de bajos recursos tienen clima tropical o sub-tropical, esto les permite que las habitaciones de los enfermos puedan ventilarse durante varias horas al día todos los días del año. No se debe emplear ni un solo recurso más en

este aspecto de la ventilación y radiación ultravioleta, ya que todos se deben destinar a fortalecer las acciones de diagnóstico y tratamiento.

En los países industrializados, si los recursos económicos y los logros conseguidos en la lucha antituberculosa lo permiten, pueden optar por otras medidas para obtener la renovación del aire ambiente y la radiación ultravioleta. La primera de ellas se puede conseguir con diferentes aparatos (en tamaño, funciones y precio) que producen presión negativa y, por lo tanto, son capaces de producir renovación continua del aire ambiente existente en una sala o habitación. Por su parte, también se puede proceder a la instalación de lámparas de radiación ultravioleta, medida mucho más económica que la anterior y que tiene un efecto similar a múltiples renovaciones de aire ambiente por hora. Podría presumirse, por lo tanto, como más eficaz que la anterior. Los países más desarrollados, que han conseguido buenas tasas de curación de casos en la comunidad y diagnostican prontamente a sus enfermos, deberían valorar el tener estos aparatos (renovación de aire ambiente y radiación ultravioleta) instalados en todas las habitaciones donde se estén estudiando o tratando enfermos con posibilidad de tener TB, así como en las salas de urgencias donde se admiten estos pacientes, y en los sistemas generadores de aerosoles para producir esputos inducidos. Esta es una práctica que se está extendiendo en la gran mayoría de los hospitales de los países industrializados, aunque, lamentablemente, aún existen enormes deficiencias en muchos de ellos.

Mascarillas y protectores bucales

A pesar de que ha existido una evidente controversia sobre el auténtico valor de estas medidas, su eficacia ha sido probada largamente. Sin embargo, es necesario destacar una serie de aspectos importantes. El primero de ellos es que la eficacia de las mascarillas habituales usadas en la clínica diaria es más que dudosa, al filtrar más del 50% de las potenciales micobacterias existentes en el ambiente. Es por ello que estas mascarillas sólo son eficaces si se la pone el enfermo, ya que evita la aerosolización de partículas cargadas de bacilos. Esta función también la pueden cumplir los pañuelos o protectores bucales. Sin embargo, apenas si tiene valor el uso de estos protectores o mascarillas por parte de los convivientes o visitas, hecho demasiado frecuente en la clínica diaria, donde el enfermo está en su habitación sin mascarilla, mientras que los visitantes sí la tienen puesta. Una vez que se ha dejado que el enfermo aerosolice partículas con la tos, estas pueden ser inhaladas a pesar de que se usen estas mascarillas habituales. Es por ello que todos los

enfermos en fase contagiosa de una TB (baciloscopia positiva) deben estar siempre con mascarillas o protectores bucales.

Si se desea una mascarilla eficaz para el contacto o visitante, esta debe ser eficaz en evitar el pase de los bacilos aerosolizados por el enfermo. Para ello, es necesario recurrir a mascarillas mucho más caras que las habitualmente usadas, con capacidad de evitar el filtro del 99% de la población bacilar. Las ideales cuestan más de 10 US\$, por lo que su uso generalizado en un hospital produce un elevado costo. Esto la convierte en una medida con posibilidad de aplicarla sólo en los países más ricos, con los suficientes medios económicos y que previamente han conseguido sus objetivos sobre la detección y curación de casos.

En los países con escasos o medios recursos económicos tan sólo está indicada la utilización de mascarillas o protectores bucales por parte del enfermo.

Quimioprofilaxis y vacunación BCG

La quimioprofilaxis con INH ha demostrado claramente su eficacia en personas infectadas por *M. tuberculosis* pertenecientes a determinados grupos de riesgo de padecer TB. Esta eficacia la ha demostrado evitando el paso desde el estado de la infección al de enfermedad. Por lo tanto, la quimioprofilaxis, al evitar la producción de enfermos a partir de los infectados, también puede considerarse entre las medidas de control de la transmisión de la enfermedad, al evitar la aparición de fuentes infectantes en la comunidad. Sin embargo, tal como se ha expresado previamente, su eficacia en este sentido es muy inferior a la de la detección y curación de casos, ya que esta última medida actúa sobre casos contagiantes reales y no posibles, como lo hace la quimioprofilaxis.

Por su parte, aunque ya se ha discutido lo controvertido de la eficacia de la vacunación BCG, parece aceptado su uso en determinadas situaciones como en los hijos de pacientes contagiosos con mala adherencia al tratamiento y en el personal sanitario (con intradermorreacción tuberculínica negativa) en riesgo continuo de contacto con enfermos con TB. A través de la posibilidad de poder evitar algún caso de TB se le puede considerar también entre las medidas de control de la transmisión, aunque es una medida cuya relación costo-eficacia es muy elevada comparada con las expuestas previamente. Además, estas recomendaciones aceptadas no tienen ningún trabajo científico que las soporte, por lo que son motivo de controversia y discusión por muchos autores.

Bibliografía recomendada para el capítulo

1. Alcaide J, Altet M N, Salleras Ll. Vacuna BCG. En: Salleras Ll. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Capítulo 21. Barcelona: Ed Masson, SA, 1997: 405-444.
2. Caminero J A. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Med Clin* 2001; 116: 223-229.
3. Caminero J A. Medidas básicas para el control de la tuberculosis en una comunidad. *Med Clin (Barc.)* 1994; 102: 67-73.
4. Enarson D A. Principios de los programas de control de la tuberculosis en colaboración con la UICTER. *Bol Union Int Tuberc Enf Resp* 1991; 66: 215-220.
5. Essential components of a tuberculosis prevention and control program. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 1-16.
6. Farga V. Tuberculosis. Programas de control de la tuberculosis. En: Farga V: Segunda edición. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo, 1992: 249-263.
7. Golditz G A, Brewer T F, Berkey C S, Wilson M E, Burdick E, Fineberg H V, Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
8. Grzybowski S, Enarson D A. El destino de los casos de tuberculosis pulmonar sometidos a diferentes formas de tratamiento. *Bol Un Intern Tuberc* 1978; 53: 66-71.
9. Murray C J, DeJonghe E, Chum H J, Nyangulu D S, Salomao A, Styblo K. Cost effectiveness of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan African countries. *Lancet* 1991; 338: 8778, 1305-1308.
10. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1980; 20: 1-63.
11. World Health Organization. WHO Expert Committee on tuberculosis. Ninth Report. Geneva: WHO, 1974.
12. World Health Organization. WHO tuberculosis programme: framework for effective tuberculosis control. WHO/TB/94.179. Geneva, Switzerland: WHO 1994.

Capítulo 13 - Prevención de la tuberculosis

Tratamiento y curación de casos

Resumen del apartado

La mejor forma de prevenir la TB es la de ofertar un adecuado tratamiento y conseguir la curación de todos los casos contagiosos. Mientras no se consigan elevadas tasas de curación, no se debería invertir ningún recurso en los otros dos grandes apartados de la prevención de la TB, la quimioprofilaxis y la vacunación BCG. Es necesario recordar que el impacto epidemiológico de estas últimas dos medidas es muy escaso, ya que no actúan directamente sobre las fuentes de infección. En cualquier caso, cuando una comunidad ha superado los problemas de la quimioterapia y ha conseguido elevadas tasas de curación de casos, debe trabajar sobre el reservorio endógeno, o sea, ofertando quimioprofilaxis a las personas infectadas con riesgo de padecer TB. Por su parte, la vacunación BCG, con su nulo impacto sobre la tendencia de la endemia en la comunidad, es recomendada por otras circunstancias, como el decrecer que produce en la mortalidad infantil por TB.

Aunque, tradicionalmente, en el capítulo de Prevención de la TB sólo se ha hecho referencia a la quimioprofilaxis y a la vacunación BCG, es necesario recordar lo expuesto en los capítulos previos referente a que la mejor manera de prevenir la TB es curar a los casos contagiosos. Ya se ha razonado en el Capítulo 12 como la medida más eficaz para cortar la cadena de transmisión y, por tanto, para prevenir el contagio y posible enfermedad en el resto de la comunidad, es el adecuado tratamiento para conseguir la curación de casos. Los aspectos referentes al tratamiento de la TB han sido extensamente revisados en el Capítulo 9, mientras que los referentes a la curación y su extrema importancia lo han sido en el Capítulo 12. Es por ello que, en este capítulo, no se va a insistir más en la importancia de este adecuado tratamiento y curación de casos, aunque sí es necesario reincidir que si esta medida no se ejecuta correctamente, no se justifica invertir ningún recurso en quimioprofilaxis ni en la vacunación BCG. Estas dos intervenciones, de las que tanto se ha escrito en el siglo XX, apenas si tienen impacto epidemiológico, ni siquiera aunque se implementen en la mejor de las condiciones. Desafortunadamente, son muchos los países que han invertido muchos recursos en estas dos intervenciones sin haber conseguido unas mínimas metas en el capítulo de la curación de casos.

En cualquier caso, cuando una comunidad ha superado los problemas de la quimioterapia y ha conseguido elevadas tasas de curación de casos,

debe trabajar sobre el reservorio endógeno, o sea, ofertando quimioprofilaxis a las personas infectadas con riesgo de padecer TB. Por su parte, la vacunación BCG, con su nulo impacto sobre la tendencia de la epidemia en la comunidad, es recomendada por otras circunstancias, como el decrecer que produce en la mortalidad infantil por TB.

Quimioprofilaxis o tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL)

Resumen del apartado

A pesar de que existe unanimidad en la indicación de TITL a unos colectivos concretos, con otros muchos no ocurre lo mismo, existiendo gran discrepancia entre las recomendaciones provenientes de los Estados Unidos (muy amplias) y de Europa.

En la indicación individualizada de TITL se debe realizar, en cada caso concreto, una detenida evaluación entre los beneficios y los riesgos de aplicar este tratamiento a una persona sin enfermedad. Bajo este análisis, sólo hay tres colectivos en los la indicación de TITL no debe ser discutida, los doblemente infectados por *M. tuberculosis* y VIH, los infectados recientes, sobre todo niños, y los portadores de lesiones radiológicas sugestivas de TB residual. En el resto de grupos de riesgo esta indicación puede ser discutida y, al final, será una decisión individualizada de un médico concreto.

Sin embargo, cuando el TITL se enfoca como estrategia de intervención en la comunidad, se hace necesario evaluar la eficiencia operacional de esta medida, que va a depender de tres grandes factores: 1) Eficacia de la pauta de tratamiento empleada (la mayor se consigue con 9 meses de INH), 2) Riesgo de padecer TB en el colectivo a intervenir (sólo justificado en infectados VIH, infectados recientes y TB residual), y 3) Adherencia a este largo TITL, factor fundamental en el que hay que trabajar si se desea tener éxito en esta medida.

Es necesario dejar claro que un PNT no debería gastar ningún recurso en TITL sin que previamente se haya conseguido trabajar bien en la curación y detección de casos. En base a esto, a la epidemia de la zona y a los recursos e infraestructura disponible, este TITL va a tener una diferente indicación. Así, en los países con escasos recursos económicos, sólo puede estar indicado, de forma masiva (sin realizar la prueba de la tuberculina) en los infectados VIH y en los contactos de casos con baciloscopia positiva y que son menores de 5 años. Por su parte, en los países con recursos económicos medios se podría valorar un TITL selectivo a pacientes concretos (VIH) y administrarla de forma masiva en los contactos de casos con baciloscopia positiva (sin prueba de la tuberculina), valorando el subir la edad de estos contactos hasta los 10-15 años. Por último, en las naciones desarrolladas, sí se convierte en una importante estrategia este TITL para trabajar sobre el reservorio endógeno de la enfermedad.

Observaciones epidemiológicas realizadas en la era pre-quimioterapia de la TB evidenciaron que, entre los convivientes de estos enfermos, el mayor riesgo de padecer enfermedad se producía en las semanas y meses siguientes a la infección, riesgo que disminuía claramente con el paso del tiempo. Con el descubrimiento de fármacos que mostraban su eficacia en el tratamiento de la TB, los estudios previamente expuestos llevaron a razonar la posibilidad de que, interviniendo con estos fármacos en el colectivo de estos contactos, se podría reducir ese riesgo. Es así como, desde la década de los 50, comenzaron a realizarse trabajos que trataban de disminuir la tasa de enfermedad en este grupo de personas recientemente infectadas, administrándoles una terapéutica cuando aún se encontraban sanos. Por este motivo, a esta intervención se le denominó tratamiento preventivo o quimioprofilaxis, nombre que recientemente ha preferido cambiarse por el de tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL). La eficacia probada con esta medida en grupos poblacionales concretos, no ha sido igualmente demostrada en otros colectivos, hecho que ha llevado a que exista una importante controversia en muchas de las indicaciones de este TITL.

Controversia en las indicaciones de TITL

De entre los primeros trabajos realizados sobre el tema, destaca el publicado por Ferebee en 1970, donde no sólo demostró el riesgo incrementado que tenían los convivientes de padecer TB en las semanas y meses siguientes a la infección, sino que también evidenció que, si a un grupo de estos contactos se administraba INH durante un tiempo prolongado, este incremento en el riesgo de padecer TB prácticamente desaparecía y se igualaba al que tenían aquellas personas que se habían infectado hacía más de 5 años. Este trabajo y los desarrollados por el mismo grupo en esquimales son los más ilustrativos de que este TITL puede ser muy eficaz y que, aplicado adecuadamente como estrategia de intervención en la comunidad, también puede ser altamente efectivo.

Posteriormente, otros trabajos han demostrado que existen más colectivos de riesgo de padecer TB, en los que el administrar un TITL disminuye notablemente la probabilidad de que los infectados padezcan la enfermedad. Sin embargo, en la evaluación de estos colectivos de riesgo, susceptibles de beneficiarse de esta intervención, es donde surgen las grandes discrepancias entre autores o, más concretamente, entre corrientes de opinión. Así, mientras las recomendaciones provenientes de Estados Unidos – los CDC y la

American Thoracic Society (ATS) – le otorgan una gran importancia a este TITL para conseguir el control de la TB y lo consideran un factor determinante para la eliminación de la misma, las que surgen de las sociedades europeas lo consideran un instrumento inadecuado para su uso indiscriminado, ya que opinan que tiene un impacto muy limitado en el control de la TB. Es por ello que los CDC y la ATS efectúan recomendaciones muy amplias de TITL, abarcando a la práctica totalidad de los grupos de riesgo de padecer TB e incluso, hasta las últimas recomendaciones del 2000, a población sana por debajo de una determinada edad, mientras que las indicaciones recomendadas por las sociedades europeas son muy limitadas. Así, el Grupo de Trabajo para TB de la European Respiratory Society (ERS) considera que el TITL no debe administrarse de manera indiscriminada, limitando sus indicaciones a convertidores recientes, TB residual inactiva no tratada y pacientes infectados por VIH. En este mismo sentido, la British Thoracic Society (BTS), limita las indicaciones a contactos menores de 16 años no vacunados con BCG, convertidores recientes e inmigrantes.

Desde un punto de vista objetivo, el impacto del TITL aplicado en condiciones de PNT debería ser mayor en aquellos países que tienen poca transmisión de la tuberculosis (décadas con buenas tasas de curación de enfermos) y en los cuales, por lo tanto, se supone que la mayoría de los casos nuevos proceden de reactivaciones endógenas.

En cualquier caso, es obvio que existe una amplia controversia con este atractivo tema. Se ha escrito demasiado en comparación con los escasos trabajos bien diseñados que han probado su efectividad. Quizás esto sea fruto de que no se han evaluado detenidamente las diferentes connotaciones que conlleva recomendar TITL como una indicación individualizada en casos clínicos concretos, y aplicarlo de forma universal en determinados colectivos de riesgo, como estrategia de intervención dentro de las acciones de un PNT. Es muy importante analizar las importantes diferencias que surgen al evaluar el TITL desde estos dos puntos de vista.

Diferentes razonamientos para la recomendación del TITL

Es necesario analizar que el TITL puede ser enfocado desde dos puntos de vista muy diferentes, cuando se indica a un paciente determinado para obtener un beneficio individual, y cuando se tienen que dar recomendaciones con el fin de que se apliquen de forma general, como estrategia de intervención, en determinados colectivos de la comunidad.

El TITL como intervención clínica individualizada

Factores de riesgo de padecer tuberculosis

Desde este punto de vista se hace necesario realizar, en cada caso concreto, una detenida evaluación entre los beneficios y los riesgos individuales de aplicar este tratamiento a una persona sin enfermedad. Se deberían cumplir, como mínimo, los tres requisitos lógicos expuestos en la Tabla 15. Estos tres requisitos deberían haber sido demostrados en diferentes trabajos científicos. En realidad sería poner en un lado de la balanza a los pacientes con infección tuberculosa que tienen el mayor riesgo de desarrollar una TB activa (infecciones recientes, edad menor de 5 años, infección por VIH, TB residual (TBR) inactiva no tratada previamente, etc.), y, en el otro, los factores que aumentan el riesgo de toxicidad por el fármaco a administrar (edad mayor de 35 años, alcohol, otras enfermedades, etc.).

Tabla 15. Requisitos mínimos que deberían exigirse para considerar indiscutible la indicación clínica individualizada de TITL

-
-
1. Demostrar que la persona a la que se va a dar TITL pertenece a un grupo en que la posibilidad de padecer TB está incrementada
 2. Haber demostrado que interviniendo sobre este colectivo (administrando TITL) se reduce claramente el incremento objetivado en el riesgo de padecer TB.
 3. Demostrar que el beneficio de reducir la posibilidad de padecer TB supera el riesgo de la toxicidad farmacológica
-
-

TITL = tratamiento de la infección tuberculosa latente

En esta valoración clínica individualizada sólo hay tres colectivos en los que existen trabajos solventes que demuestran (Tabla 15) que la indicación de TITL no debe ser discutida (Tabla 16), ya que los beneficios (reducción de la probabilidad de padecer TB) superan claramente a los posibles riesgos. Estos colectivos son los doblemente infectados por *M. tuberculosis* y VIH, los infectados recientes, sobre todo niños, y los portadores de lesiones radiológicas sugestivas de TBR. Además, la gran mayoría de los trabajos realizados sobre TITL en los tres grupos analizados previamente han evidenciado una baja toxicidad para la pauta farmacológica administrada, por lo que el balance entre los beneficios y los riesgos se decanta claramente por los primeros. Sin embargo, es necesario destacar que salvo en los infectados por VIH, en los otros dos grupos se está interviniendo sobre población sana y es lógico pensar que aquí la toxicidad farmacológica será mínima.

Tabla 16. Indicaciones indiscutibles de TITL

-
-
1. Doblemente infectados por *M. tuberculosis* y VIH
 2. Infectados (convertores de la prueba de la tuberculina) recientes, sobre todo en niños.
 3. Portadores de lesiones radiológicas sugestivas de TB Residual no tratada en el pasado.
-
-

TITL = tratamiento de la infección tuberculosa latente

Sin embargo, en el resto de los grupos de riesgo de padecer TB (Tabla 1, Capítulo 4), este riesgo es variable, siendo muchos de ellos enfermos en los que la toxicidad farmacológica va a estar incrementada (existen otras enfermedades asociadas) y, en la gran mayoría de estos colectivos, no existe ni un solo trabajo que haya tratado de demostrar la eficacia de este TITL. A continuación se va a realizar una revisión crítica de la evidencia científica que existe respecto a los diferentes grupos de riesgo y a la intervención con TITL sobre los mismos.

Doblemente infectados por *M. tuberculosis* y VIH

El colectivo en el que, últimamente, se ha realizado mayor número de estudios adecuadamente diseñados con TITL ha sido el de los doblemente infectados por VIH y *M. tuberculosis*, quizás por que es un grupo de enfermos en los que, para demostrar la eficacia de este tratamiento, no es necesario efectuar un seguimiento a muy largo plazo, como cuando se interviene sobre otros colectivos más inmunocompetentes. La gran mayoría de estos estudios han demostrado la eficacia de las diferentes pautas de TITL administradas, con diferentes grados de protección, dependiendo del tratamiento pautado, de su duración y del lugar donde se realizó el estudio. Incluso algunos de estos trabajos han conseguido demostrar diferentes grados de protección con otras pautas alternativas a H y de menor duración. Por lo tanto, estamos ante un colectivo en el que no sólo se ha demostrado que es el de mayor riesgo de padecer TB, sino que también existen trabajos suficientes como para no poner en duda que la intervención con TITL será altamente eficaz.

Convivientes con enfermos afectos de tuberculosis y personas recientemente infectadas

La gran mayoría de los estudios que, inicialmente, se desarrollaron en las décadas de los 50-70 para tratar de demostrar la eficacia y la efectividad del TITL incluyeron como grupos principales a los convivientes de los enfermos con TB y a los recientemente infectados, la mayoría de los cuales surgen

del grupo de los contactos. Todos ellos demostraron un grado importante de protección en el grupo en el que se intervino con H, variando la efectividad de este TITL, dependiendo del tiempo en que se recomendó este tratamiento y, sobre todo, de la cantidad total del fármaco ingerido, independientemente del tiempo en que este se tomara. Este es, pues, otro colectivo en el que está demostrado el riesgo de padecer TB y la rentabilidad de administrar TITL, por lo que tampoco se debe poner en duda su indicación.

Tuberculosis residual inactiva (TBR) no tratada previamente

Por último, uno de los mejores estudios prospectivos que se han diseñado para tratar de demostrar la utilidad del TITL fue el realizado por la Unión Internacional contra la Tuberculosis sobre 27.830 personas sanas portadoras de TBR. Este buen trabajo del que se pueden extraer otras muchas conclusiones que posteriormente se analizarán, al igual que otro realizado posteriormente, dejaron bien claras la eficacia y la efectividad de la intervención con INH sobre este grupo. Es el último donde hay evidencias que lo identifican con un elevado riesgo de padecer TB y en el que se ha demostrado la rentabilidad de la intervención con TITL.

Silicosis

Del resto de los denominados grupos de riesgo de padecer TB (Tabla 1, Capítulo 4), el único en que se han realizado estudios para tratar de demostrar la eficacia del TITL, ha sido el de los enfermos portadores de silicosis. Aunque sí existen trabajos que demuestran claramente que esta condición incrementa el riesgo de padecer TB, tan sólo se han realizado dos buenos trabajos con el objetivo de demostrar la eficacia del TITL en este grupo. Mientras uno de ellos no evidenció protección al utilizar H+R+Z durante 3 meses, el otro tan sólo demuestra una ligera eficacia de las diferentes pautas de TITL ensayadas. Aunque los efectos adversos no estuvieron incrementados, la evidencia expuesta puede considerarse insuficiente para poder incluir al grupo de los silicóticos en las recomendaciones indiscutibles de TITL. Sobre todo si, como ha sido ampliamente demostrado, el riesgo de TB en este grupo depende claramente de lo avanzado de la enfermedad (estado de la silicosis) y del trabajo que la haya ocasionado. En base a esto, dentro de este mismo colectivo habría que hacer subgrupos en los que el TITL estaría más justificado que en otros, y esto, además de que no ha sido demostrado en estudios clínicos, complica de tal modo esta intervención, que le resta aplicabilidad.

Corticoterapia prolongada

En las recientes recomendaciones de los CDC y la ATS se incluye como grupo de alto riesgo (el límite de positividad de la prueba de la tuberculina lo establecen en 5 mm) a los pacientes que reciben más de 15 mg de prednisona durante más de 1 mes, recomendando TITL en todos ellos. Sin embargo, y a pesar de que estudios experimentales de laboratorio (modelos animales) han demostrado que este tratamiento en altas dosis reduce la resistencia natural frente a *M. tuberculosis*, la realidad es que la gran mayoría de los estudios y publicaciones sobre el tema constatan que este riesgo es mínimo, o prácticamente no existe. Por supuesto que no existe ni un solo trabajo que haya demostrado que el TITL en este grupo disminuya el riesgo de TB, ni que haya evaluado su posible toxicidad. Por lo tanto, y aunque este ha sido siempre un grupo sobre el que se ha suscitado controversia, no existe ni siquiera evidencia suficiente como para poder incluirlo claramente entre los grupos de riesgo de padecer TB, y mucho menos para indicar TITL.

Diabetes mellitus

Otro grupo de riesgo importante, por su prevalencia en la comunidad, es el de los diabéticos. A pesar de que este colectivo está aceptado como grupo de riesgo de TB desde muy antiguo, son pocos los trabajos que han estudiado este aspecto, con el suficiente número de enfermos. Aunque todos ellos encontraron un riesgo entre tres y cuatro veces superior, todos ellos tienen la limitante metodológica de que no están ajustados con respecto a la prevalencia de la infección en la comunidad. Aunque este aspecto no invalida por completo los resultados, también existen otros trabajos que no demuestran este riesgo aumentado. En cualquier caso, lo que sí es cierto es que tampoco existe ni un solo trabajo que haya evaluado la eficacia ni la toxicidad de administrar TITL a este grupo, lo que, sumado a su relativo bajo riesgo de padecer TB, lo convierte en un grupo en el que esta intervención preventiva no se encuentra justificada para su recomendación masiva.

Otros grupos de riesgo de padecer tuberculosis

Algo parecido ocurre con el resto de colectivos incluidos entre los que tienen un riesgo incrementado de padecer TB (Tabla 1, Capítulo 4). En muchos de ellos se ha asumido este concepto de grupo de riesgo en base a muy escasos trabajos llevados a cabo sobre cada colectivo, la mayoría de ellos con muy pocos enfermos reportados. Esto ocurre por ejemplo con los drogadictos por vía inyectada VIH (-), los individuos desnutridos, los afectos de insuficien-

cia renal crónica (hemodiálisis), los sometidos a gastrectomía, los sujetos intervenidos de corto-circuito yeyuno-ileal, los enfermos en los que se ha realizado un trasplante de órganos y los enfermos afectos de carcinoma de cabeza y cuello. Todos estos colectivos están incluidos entre los grupos de riesgo que reconocen la ATS y los CDC en sus recomendaciones de Abril del 2000, y, según esta publicación, a todos ellos habría que administrarles TITL.

Sin embargo, lo que sí es cierto es que no existe ni un solo trabajo sobre estos posibles grupos de riesgo que haya demostrado que la intervención con cualquier pauta de TITL haya conferido protección frente a la TB ni, por supuesto, haya evaluado la posible toxicidad de la misma, posiblemente aumentada. Ello, unido a que han sido aceptados como grupos de riesgo en base a muy pocos casos reportados y a que muchos de estos trabajos tienen importantes deficiencias metodológicas, hace más que discutible la recomendación de TITL en estos colectivos.

El TITL como estrategia de intervención en un PNT

Factores condicionantes de su eficiencia

Una perspectiva completamente diferente se tiene que realizar cuando el TITL se enfoca como estrategia de intervención en la comunidad. Será necesario evaluar, en condiciones de PNT, los beneficios que tendrá la comunidad al aplicar masivamente esta medida en los grupos seleccionados, así como los costos derivados de esta intervención. Estos costos no sólo incluyen el precio de los medicamentos, sino también los derivados de asegurar una infraestructura sanitaria que garantice su aplicación y los de elaborar una campaña de formación y educación, absolutamente necesaria si se quiere instaurar bien esta terapéutica. Aquí, evaluar los beneficios se torna más complejo y giraría en torno a la cantidad de infectados a los cuales habría que administrar TITL para prevenir un caso de TB potencialmente contagioso. Al final, la eficiencia operacional de administrar TITL en condiciones de PNT va a depender de tres grandes factores (Tabla 17): el riesgo de padecer TB en el colectivo a intervenir, la eficacia farmacológica de la pauta empleada y la adherencia a este largo TITL.

Tabla 17. Factores que van a condicionar la eficiencia operacional de administrar TITL en condiciones de programa

-
1. Riesgo de padecer TB en el colectivo a intervenir
 2. Eficacia farmacológica de la pauta terapéutica empleada
 3. Adherencia de los infectados a este largo TITL.
-

TITL = tratamiento de la infección tuberculosa latente

Dependiendo de estos tres factores, la efectividad operacional del TITL va a variar enormemente (Tabla 18), de tal manera que en algunos casos lo justificará plenamente, y en otros no. Así, si el riesgo de padecer TB del grupo de infectados es bajo (5%) y se prevé una adherencia a este TITL también baja (30%), aunque la eficacia de la pauta farmacológica sea elevada (80%), la efectividad operacional será baja, y para prevenir un caso de TB será necesario administrar TITL a muchos infectados (más de 100) de este colectivo de riesgo. En este supuesto se podrían encontrar la gran mayoría de los colectivos que previamente se han denominado de “menor riesgo” de padecer TB. En el polo opuesto se situarían aquellos colectivos de infectados con elevado riesgo de padecer TB (30%), en los que si se consigue mejorar algo la adherencia (50%), con la misma eficacia del tratamiento utilizado (80%), la eficiencia operacional se dispara y tan sólo será necesario administrar TITL a muy pocos infectados (menos de 10) para evitar un caso de TB entre ellos. En este otro supuesto se sitúan los colectivos de riesgo anteriormente analizados en los que la indicación de TITL no debe ser discutida, como son los doblemente infectados por VIH y *M. tuberculosis*, los infectados recientes (conversión tuberculínica) y los pacientes con TBR no tratados previamente. Es necesario recordar que, aunque el mayor riesgo de padecer TB corresponde al primero de estos grupos (infectados VIH), desde el punto de vista de la comunidad el mayor número de casos los proporciona el de los infectados recientes (contactos), por lo que, realmente, es este colectivo sobre el que hay que potenciar la intervención

Tabla 18. Eficiencia operacional de administrar TITL en condiciones de programa. Número de TITL a administrar para prevenir un caso de TB

Riesgo TB (%) [*]	Eficacia régimen (%) [†]	Adherencia (%) [‡]	Eficiencia global (%)	Prevenir un caso [§]
5	80	30	1	100
10	80	30	2	50
10	80	60	5	20
30	80	30	7	14
30	80	50	12	8
30	90	70	19	5

* Riesgo de padecer TB estimado para el grupo en el que se decide intervenir con TITL

† Eficacia supuesta para el régimen farmacológico que se va a emplear como TITL

‡ Porcentaje de candidatos a TITL que, dentro del grupo seleccionado, se estima que podrían completar la terapéutica.

§ Número de TITL a administrar para prevenir un caso de TB

TITL = tratamiento de la infección tuberculosa latente

con TITL en un PNT. El manejo de los doblemente infectados por VIH y *M. tuberculosis* y el de los pacientes con TBR es más un manejo clínico individualizado, con menores repercusiones epidemiológicas que el de los contactos y convivientes de los enfermos con TB, grupo de los que salen la gran mayoría de los infectados recientes.

A continuación se van a analizar, con detenimiento, estos factores que condicionan la eficiencia operacional de aplicar este TITL en condiciones de Programa.

Eficacia de la pauta de TITL como condicionante de eficiencia operacional

De los tres factores que depende la eficiencia operacional del TITL, uno de ellos va a ser muy estable, la eficacia de la pauta farmacológica empleada. Hasta el advenimiento de la epidemia de VIH y de los múltiples estudios sobre TITL realizados sobre este colectivo, este tratamiento preventivo sólo había utilizado H durante diferentes períodos de administración.

Sin embargo, en los últimos años, trabajos realizados sobre pacientes doblemente infectados por VIH y *M. tuberculosis*, han demostrado que otras pautas terapéuticas con otros fármacos pueden ser igualmente eficaces, con la importante ventaja de que se puede reducir el tiempo de tratamiento, lo que supuestamente ayudará a mejorar la adherencia, aunque queda por demostrar si estas pautas son también válidas para las personas inmunocompetentes. No hay que olvidar que, en los sujetos con una inmunidad relativamente conservada, *M. tuberculosis* suele estar en condiciones durmientes o de escasa actividad metabólica y que, en estas circunstancias, son escasamente susceptibles a la acción de los antibióticos. Ello ha condicionado siempre la mayor eficacia de las pautas más prolongadas de H. Es probable que estas circunstancias se mantengan para otros fármacos como R y Z (a pesar de su mayor acción esterilizante), por lo que queda por demostrar si pautas de 2 ó 3 meses con estos fármacos son eficaces para los inmunocompetentes (convivientes y convertidores sanos) o para otros grupos en los que su inmunodeficiencia no sea tan importante como los infectados por VIH. En este último grupo está más justificada la eficacia de pautas más cortas porque, por su severa inmunodeficiencia, hay que presumir que los bacilos pueden tener mayor actividad metabólica (facilitan la acción de los antibióticos, aun en períodos más cortos) y se encuentran, en menor proporción, en estado durmiente. En cualquier caso, en base a lo expuesto y la elevada toxicidad hepática que ha demostrado esta asociación R+Z, esta pauta no puede recomendarse como uso de rutina.

Respecto a H, se ha discutido mucho sobre el tiempo ideal a administrar el TITL para conseguir su mayor eficacia. Sin embargo, de los datos disponibles hasta la fecha, quizás la mejor protección la otorguen 9-10 meses de H, que es lo que encontraron los tres grandes trabajos que han evaluado este aspecto, el de Ferebee realizado sobre contactos, los de Comstock sobre esquimales y el multicéntrico de la UICTER sobre TBR. Por lo tanto, en este importante punto, debe quedar bien claro que la mayor eficacia en el TITL, con los datos disponibles hasta la fecha, la aportan 9 meses de H. La dosis a administrar de H es la misma que para el tratamiento: 5 mg/kg de peso/día para adultos, y 10 mg/kg peso/día para niños, sin superar en ambos casos los 300 mg/día (Capítulo 9).

Riesgo de padecer tuberculosis como condicionante de eficiencia operacional del TITL

Otro de los factores de los que depende la eficiencia operacional del TITL es el riesgo de padecer TB de los diferentes colectivos. Éste, tal como se ha expuso en la Tabla 1 (Capítulo 4), puede ser estimado y, en base a ello, definir grupos de muy alto riesgo donde no deberían existir dudas en intervenir (Tabla 16), y grupos de menor riesgo, donde la indicación de TITL puede ser muy discutida y difícilmente asumida como recomendación general de un programa de control.

De los tres colectivos expuestos en los que no existe duda en intervenir (Tabla 16), el más importante de ellos, desde el punto de vista de manejo de un PNT, es el de los convivientes de casos con TB y convertidores recientes. La eficiencia operacional de actuar sobre este grupo va a estar claramente influenciada por la edad que tenga el contacto y por la prevalencia de la infección en las diferentes edades. No es lo mismo un contacto menor de 5-10 años en un país desarrollado (prevalencia de infección inferior al 1% a esta edad) que un adulto de 50 años en un país pobre (prevalencia de infección superior al 75%). En el primero de los casos un infectado prácticamente siempre es un convertidor reciente y no existirá duda de la eficacia del TITL. Sin embargo, en el segundo supuesto lo más probable es que la infección se haya producido previo al contacto actual y, por lo tanto, la eficacia de este TITL será prácticamente nula. Es por ello que, en base a la prevalencia de la infección en los diferentes segmentos de edad, se debería evaluar la edad por debajo de la cual se tiene que recomendar TITL a los contactos. Este es un tema que han abordado muy pocas sociedades científicas.

La adherencia al TITL como condicionante de eficiencia operacional

Este tercer factor condicionante de la eficiencia operacional del TITL es en el que más se puede trabajar desde un PNT. No hay que olvidar que si el abandono del tratamiento en los enfermos con TB es el principal obstáculo con que se encuentran los PNT, es obvio que este abandono se multiplicará en los infectados, porque se está actuando sobre población sana donde, además, es necesario mantener el tratamiento durante más tiempo que en los enfermos. Son múltiples los estudios que han evidenciado una mínima adherencia a este tratamiento, aunque hay trabajos que han demostrado que la adherencia en sí no es tan importante como que el enfermo tome el número de pastillas recomendadas, aunque sea en un tiempo superior al prescrito. Por todo ello, la formación y capacitación del personal sanitario, junto con otras importantes medidas, son fundamentales si se decide aplicar esta estrategia. En este contexto es necesario recordar que algunos programas como el de Cuba o Nueva York ya han introducido el TITL directamente supervisado, en diferentes escalas. Aunque esto mejorará claramente la adherencia e incrementará notablemente la eficiencia operacional de esta intervención, es necesario realizar estudios de coste-eficacia para poder extraer conclusiones certeras respecto a su rentabilidad. Probablemente sean demasiados los recursos a invertir para los logros que se pueden obtener desde el punto de vista comunitario.

Otros condicionantes de la eficiencia operacional del TITL

Otros aspectos, como las características del sistema sanitario y del individuo en cuestión, son también importantes y pueden condicionar la idoneidad de recomendar el TITL, sobre todo porque establecerán un mayor o menor grado de dificultad para realizar un diagnóstico precoz de la TB en el caso de enfermar. Hay que valorar si el sistema sanitario y las características del individuo permiten un diagnóstico precoz de la TB si se produce la enfermedad. En este planteamiento también adquiere importancia el diferente riesgo que pueden tener los convivientes y la comunidad que vive en contacto con el posible caso de TB en el futuro (en el caso de decidirse por no administrar TITL), o sea, sería necesario analizar las características y circunstancias de los susceptibles potencialmente expuestos, ya que no es lo mismo que estos sean niños de guarderías, reclusos en prisión, ancianos en una residencia, o, por el contrario, que estos contactos sólo sean personas adultas sin factores de riesgo. Este diferente riesgo comunitario es el que ha llevado a incluir a los primeros en las recomendaciones de TITL de los CDC y la ATS.

Por último, no puede pasarse por alto otro importante factor y es que, para indicar este TITL se necesita demostrar que el sujeto susceptible de recibirlo está infectado por *M. tuberculosis*. Como es bien sabido, el único método disponible que existe para demostrar esta infección es la prueba de la tuberculina, técnica diagnóstica con importantes limitaciones, sobre todo en cuanto a conservación de la tuberculina, aplicación y lectura de la prueba, falsos positivos y falsos negativos, siendo muy importante el período ventana entre que se produce la infección y la positivación del PPD en los infectados recientes y contactos. Este tema, que ha sido ampliamente revisado en el Capítulo 6 de este libro, debe ser tenido muy en cuenta a la hora de decidir esta intervención en la comunidad.

Como se puede apreciar, esta visión comunitaria de la intervención con TITL es completamente diferente y depende de múltiples y complejos factores, que variarán notablemente entre diferentes países, entre distintas regiones de un mismo país, según los logros y motivación del PNT de la zona y, sobre todo, entre cada grupo de riesgo. Desde este enfoque, sólo debería preocupar invertir recursos en el manejo de los contactos, convivientes y convertidores recientes.

Importancia del TITL dentro de las estrategias de un Programa de Control de Tuberculosis

El TITL, analizado como estrategia de intervención no puede, bajo ningún concepto, compararse con la adecuada quimioterapia y la curación de los casos de TB. Es necesario recordar que la eficacia de un buen tratamiento de la TB se acerca al 100% y que su eficiencia operacional es muy superior, sobre todo porque esta medida sí que elimina las fuentes de infección (el TITL sólo las evita en algunos casos concretos) y, por lo tanto, de su adecuada aplicabilidad se beneficia no sólo el que toma la terapéutica (beneficio individual al conseguir su curación y evitar la posibilidad de muerte) sino toda la comunidad, al desaparecer la fuente de infección (este beneficio es muy dudoso en el TITL). Es por ello que un programa de control de TB no debería gastar ningún recurso en TITL sin que previamente se haya conseguido trabajar bien en la detección de casos y se hayan logrado tasas de curación elevadas, superiores al 85-90%. Sin embargo, son muchas las zonas del mundo, sobre todo de países con recursos económicos medios y altos, donde el TITL ha sido una preocupación constante a lo largo de las últimas décadas, muchas de las veces con escasa motivación por conseguir elevadas tasas de curación de casos.

Si dividimos el mundo de acuerdo a su situación epidemiológica de TB, a los recursos disponibles y a lo adecuado de las luchas antituberculosas llevadas a cabo en el pasado, podríamos diferenciar claramente tres grandes bloques:

- El primero de ellos es el de los países con escasos recursos económicos, con una situación claramente desfavorable de su endemia y donde escasamente se han aplicado medidas adecuadas de control de la TB. No hay duda de que en este grupo de países, que incluiría a la gran mayoría de las naciones de Africa y Asia y también algunas zonas de América Latina, en el que se estima que están el 80% de los casos de TB del mundo, todos los recursos se deben invertir en conseguir tratamientos adecuados y en garantizar una infraestructura sanitaria que permita ejecutar el tratamiento directamente supervisado y la detección de casos mediante baciloscopia. Aquí, además, como se vacuna masivamente con BCG a la población infantil (todavía en extensas zonas se revacuna en edad escolar) y en los centros sanitarios periféricos no existen condiciones para conservar la tuberculina, el uso de esta prueba para la detección de los infectados está invalidada. Por todo ello, el TITL sólo puede estar indicado, de forma masiva (sin realizar la prueba de la tuberculina) en los contactos, menores de 5 años, de casos con baciloscopia positiva, para disminuir la mortalidad por TB en este susceptible segmento de la población. Por supuesto que también estaría indicado en los doblemente infectados por VIH y *M. tuberculosis*.
- Otro importante segmento de la población mundial es el de aquellos países con recursos económicos medios, en los que las tasas de TB son elevadas, pero no tanto como en las naciones más pobres, y en los que, aunque tienen PNT establecidos desde hace años, han logrado un impacto muy escaso. En este grupo, que incluiría la gran mayoría de América Latina y de Europa del Este, así como algunos países de Asia, se sigue vacunando masivamente con BCG y tampoco existen condiciones que garanticen una buena conservación de la tuberculina en los centros sanitarios periféricos. Sin embargo, disponen de más recursos y de una mejor infraestructura sanitaria. Por ello, en este grupo de naciones la prioridad seguirá siendo invertir en detección y curación de casos, aunque cuando se empiecen a conseguir logros en este aspecto, se podría valorar el TITL selectivo a pacientes concretos, sobre todo infectados por VIH, y administrarlo de forma masiva en los contactos de casos con baciloscopia positiva (sin prueba de la tuberculina), valorando el subir la edad de estos contactos hasta los 10-15 años.

- Por último, está el grupo de naciones desarrolladas, con elevados recursos económicos, bajas tasas de TB y buenos PNT aplicados desde hace décadas. La gran mayoría de estos países ya consiguen, desde hace años, los objetivos prioritarios respecto a la detección y curación de casos. Además, muchos de ellos no vacunan y todos tienen condiciones para conservar la tuberculina en todos los centros sanitarios. Por ello, en estos países sí se convierte en una importante estrategia intervenir sobre el reservorio endógeno de la enfermedad y sí se debe valorar el introducir este TITL como una medida a aplicar dentro de los programas de control. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el impacto epidemiológico de esta medida es escaso y supone consumir importantes recursos, por lo que se debería evaluar concienzudamente sobre qué grupos de riesgo se debería intervenir y como hacerlo, ya sea de forma individualizada, o de manera universal para conseguir un impacto comunitario.

Bibliografía recomendada

1. Advisory Council on the Elimination of Tuberculosis. Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment. MMWR 1999; 48 (RR-9): 1-13.
2. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S221-S247.
3. Caminero J A. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis?. Med Clin 2001; 116: 223-229.
4. Comstock G W, Ferebee S H, Hammes L M. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. Am Rev Respir Dis 1967; 95: 935-943.
5. Cowie R L. Short-course chemoprophylaxis with rifampin, isoniazid and pyrazinamide for tuberculosis evaluated in gold miners with chronic silicosis: a double-blind placebo controlled trial. Tubercle Lung Dis 1996; 77: 239-243.
6. Ferebee S H, Mount F W. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 490-521.
7. Ferebee S H. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. Adv Tuberc Res 1970; 17: 28-106.
8. Gordin F M, Chaisson R E, Matts J P, et al. An international, randomized trial of rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-1 infected persons. JAMA 2000; 283: 1445-1450.
9. International Union against Tuberculosis. Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull World Health Organ 1982; 60: 555-564.
10. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 1994. Thorax 1994; 49: 1193-1200.
11. Pape J W, Jean S S, Ho J L, Hafher A, Johnson Jr W D. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. Lancet 1993; 342: 268-272.

12. Rieder H L. Epidemiologic basis of tuberculosis control. First ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.
13. Whalen C C, Johnson J L, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1997; 337: 801-808.

Vacunación BCG

Resumen del apartado

Albert Calmette y Camille Guérin obtuvieron en 1919, después de 13 años y tras 230 resiembras consecutivas, una cepa de *M. bovis* que, aunque seguía viva, estaba atenuada en su virulencia. Actualmente, existen cuatro variedades de cepas distribuidas por UNICEF: French 1173 P2 Pasteur vaccins, Danesa 1331, Glaxo 1077 y Japonesa 172.

Entre los aspectos negativos de esta vacuna destaca que interfiere con el resultado de la prueba de la tuberculina, lo que dificulta la indicación de TITL, que no está exenta de complicaciones y que la relación costo-beneficio de su indicación no ha sido suficientemente estudiada. Además, muchos aspectos de la respuesta inmunológica a BCG son desconocidos, aunque sí es claro que esta vacuna induce una inmunidad limitada frente a ciertos antígenos de *M. tuberculosis*.

La mejor manera de evaluar la eficacia de la vacuna es mediante los estudios clínicos controlados y los estudios de casos y controles. Sin embargo, ambos métodos han evidenciado discrepancias muy marcadas, que han ido desde grados de protección del 0% al 80%. Múltiples factores han sido implicados para tratar de explicar estas importantes diferencias. Los estudios metaanálisis de todos estos trabajos han evidenciado una eficacia vacunal elevada frente a la meningitis tuberculosa y la TB miliar (75-86%), pero sólo alrededor del 50% si se trata de la eficacia global. Lo que si es cierto es que no existe evidencia científica ni razonamientos teóricos que puedan justificar la revacunación en edad escolar.

Hay que aceptar que la vacunación BCG no evita la infección por *M. tuberculosis* ni protege a los infectados previamente, y su protección es inconstante, pasajera y limitada en el tiempo. Quizás, su mejor acción es la protección que confiere frente a la TB diseminada y a las formas graves de la enfermedad que pueden ocurrir tras infección primaria, especialmente en niños. En cualquier caso, aun aplicada en las mejores condiciones y aplicándole una eficacia máxima, apenas si tiene impacto sobre el caminar de la endemia y no influye en el descenso del riesgo anual de infección.

En base a todo lo expuesto, la vacunación BCG masiva al nacer debe ser aplicada, como una estrategia de intervención, en todos aquellos países con alta o media endemia de TB, pero no buscando un impacto epidemiológico, sino tratando de evitar la elevada mortalidad infantil que aún tienen estas naciones. Sin embargo, en los países con baja endemia de TB, en los que la mortalidad infantil por TB se superó hace décadas, no está indicada la vacunación BCG.

Breves reseñas históricas

Desde que, en 1982, Robert Koch demuestra que la TB es una enfermedad infecciosa se comienza, desde diferentes partes del mundo, a trabajar en la elaboración de una vacuna. Sin embargo, la única vacuna contra la TB que ha sido ampliamente usada en el mundo ha sido la que, a partir de *M. bovis*, obtuvieron Albert Calmette y Camille Guérin en el instituto Pasteur de Lille. En honor a estos autores se le denominó vacuna BCG. Ellos, basándose en observaciones clínicas, consideraron necesario para la vacunación obtener bacilos vivos, no virulentos, pero capaces de conferir inmunidad general y local en la que, entonces, era considerada la principal puerta de entrada de la enfermedad, el aparato digestivo. Iniciaron sus estudios en 1906, a partir de una cepa de bacilo bovino aislada en la leche de una vaca con mastitis tuberculosa. Observaron que las resiembras consecutivas en este medio de cultivo reducían cada vez más la virulencia del bacilo. Después de 13 años y tras 230 resiembras consecutivas, se consideró que los caracteres del bacilo bovino eran inmodificables, por estar fijados hereditariamente. Habían obtenido una nueva cepa de bacilo bovino, que se denominó bacilo biliado de Calmette y Guérin, y, más tarde, BCG.

En 1921 comienzan las primeras experiencias con vacunaciones en humanos y el 25 de Junio de 1924, Albert Calmette comunicó el resultado de sus experiencias a la Academia de Medicina de París. A partir de ese momento se inició la vacunación masiva de niños en Francia. Se proporcionaron cepas de BCG a diversos países, que iniciaron también la vacunación. La finalización de la segunda guerra mundial supuso el uso masivo de la BCG como medida preventiva de la TB. La inició la Cruz Roja en Dinamarca en 1947, uniéndose Suecia y Noruega en la llamada Campaña Tuberculosa Internacional, que fue expandiéndose con rapidez. En 1948 se habían vacunado en el mundo a unos 5 millones de personas en 35 países y se consideró que era el único método que conseguía una inmunidad eficaz frente a la TB y, por lo tanto, era aconsejable. En los años setenta la vacunación se practicaba en 169 países y se estimaba en 2.000 millones el número de personas vacunadas. En 1988, dentro del Programa Salud para Todos en el año 2.000, la OMS incluyó la vacuna BCG en el Programa Ampliado de Vacunación.

Diferencias inmunogénicas de la BCG imputables a su proceso de producción

Cuando se extendió el uso de esta vacuna, la cepa original de BCG fue distribuida entre diversos laboratorios del mundo, en los que se ha mantenido viva

y, a partir de estas cepas, se han preparado las vacunas BCG que se han ido utilizando. En los años cincuenta se comprobaron diferencias importantes en la inmunogenicidad de las vacunas preparadas por los distintos laboratorios, ya que las técnicas de mantenimiento de los cultivos y las de preparación de la vacuna habían sido adaptadas a las peculiaridades de dichos laboratorios. Incluso las vacunas preparadas por un mismo laboratorio presentaban importantes diferencias, por lo que se consideró necesario estandarizar la vacuna, teniendo en cuenta la pureza de la cepa, su viabilidad, la patología que producía en animales, las lesiones locales provocadas por la vacunación en el ser humano, y la conversión tuberculínica e inmunidad producida en los animales y en el hombre. En 1959 se inició un estudio, coordinado por el WHO Research Office (Copenhage), en el que participaron laboratorios de siete países, con la finalidad de analizar los métodos de evaluación de la vacuna BCG. Todos los participantes recibieron las mismas vacunas: la japonesa liofilizada (cepa 10-034 A) y la danesa líquida 1343. El resultado fue desolador. El recuento de unidades vivas para la misma vacuna, efectuado con una técnica estricta y estandarizada, varió de un laboratorio a otro y, dentro del mismo laboratorio, de un experto a otro, en unos márgenes mucho más amplios de los que se habían previsto.

La utilización de la vacuna BCG en campañas masivas a través del mundo puso de evidencia otros problemas, como la importancia del transporte y conservación de la vacuna hasta su utilización. La potencia alergénica de la vacuna BCG fresca se reduce considerablemente por el almacenamiento a temperaturas superiores a los 30° C, incluso durante un corto período de tiempo. Para evitar que se produzcan modificaciones imprevistas y no detectadas de las propiedades biológicas de la cepa BCG, se recomendó utilizar, para la producción de la vacuna, el sistema de *lotes de siembra*. Un lote de siembra es una cantidad de BCG desecado, de composición uniforme, que se utiliza como semilla para la preparación de cultivos BCG. A partir del lote de siembra primario se realiza la recogida de colonias para las sucesivas resiembras, que serán 12 como máximo. Actualmente, el método de preparación ha sido estandarizado y es utilizado siempre en su fabricación.

Sin embargo, aunque todas las vacunas proceden de la cepa madre creada por Calmette y Guérin, cada uno de los laboratorios productores de vacuna BCG ha mantenido las subcepas correspondientes a través de resiembras sucesivas, empleando métodos diversos, lo que ha producido cambios morfológicos, físicos y biológicos del bacilo primitivo. Se sospechó que estas mutaciones también podrían ser genéticas, hecho que se ha podido

comprobar, posteriormente, con técnicas de biología molecular. Esto podría explicar, al menos en parte, las diferencias observadas en la inmunogenicidad y en la eficacia de las diferentes vacunas.

Vacunas recomendadas y técnicas de vacunación

Desde 1960, la OMS recomienda estabilizar cultivos mediante liofilización y congelación, para tratar de disminuir las posibles diferencias inmunogénicas observadas en las diferentes cepas vacunales.

Actualmente existen cuatro variedades de cepas distribuidas por UNICEF:

- Francesa: French 1173. P2 Pasteur vaccins.
- Danesa 1331.
- Glaxo 1077. Obtenida en Copenhague en la década de los 50 (derivada de la cepa Danesa 1331, aunque algo diferente). De esta se utilizan la Merieux en Francia, y la Evans en el Reino Unido.
- Japonesa 172: seleccionada por su alta resistencia a la liofilización, más estable al calor.

Además de las cuatro variedades distribuidas por la UNICEF, existen otras ampliamente usadas en el mundo, como son: Moreau (Brasil), Montreal (Canada Connaught), Russian (Rusia) y Tice (USA).

Una vacuna fresca contiene, aproximadamente, 10^8 bacilos por mg de BCG, aunque sólo proporcionará entre 5×10^6 a 45×10^6 UFC. La proporción de bacilos BCG viables puede reducirse a la mitad después de haber sido desecada y congelada.

A pesar de que la vía de vacunación con la que iniciaron sus estudios Calmette y Guérin fue la oral, el método de elección para practicar la vacunación BCG es la inyección intradérmica, recomendada en el Primer Congreso Internacional de BCG en 1948 y, posteriormente, por el Comité de Expertos de la OMS. Esta vía fue introducida por Wallgren en Suecia en 1928 y su uso se ha impuesto porque permite la dosificación correcta.

Se precisa un BCG especial para inyecciones intradérmicas, que se administra a la dosis de 1/20 mg de BCG diluida en 0,1 ml, aunque en los niños menores de 1 año se recomienda la mitad de esta cantidad con la misma concentración. Estas dosis se inyectan por vía intradérmica en la región deltoidea, de forma que se produzca una pápula edematosa de un diámetro de 8-10 mm. Transcurridas 2-3 semanas se produce, en el sitio de la inyección, una necrosis central que evoluciona a pústula o pequeña ulceración que segrega una serosidad espesa y que se resuelve espontáneamente en 3-4 semanas, quedando una costra que persiste unas 6-12 semanas para acabar cayendo y dejando una cicatriz deprimida, redondeada y nacarada.

Consideraciones previas y deficiencias de la vacuna BCG que pueden condicionar su indicación

Previo a analizar la eficacia y posibles indicaciones de la vacuna BCG, es necesario realizar una serie de consideraciones prácticas, de extrema importancia, sobre sus deficiencias, las cuales van a condicionar su posible recomendación en diferentes zonas. Las más importantes son:

- La vacunación BCG interfiere con el resultado de la prueba de la tuberculina, tal como se ha expuesto en el Capítulo 6. Esto va a dificultar la interpretación de la única técnica que se dispone para el diagnóstico de la infección tuberculosa.
- Dificulta, por lo tanto, la posible indicación de TITL, estrategia de control de la TB que, como ya ha sido analizado, es claramente más eficaz que la vacunación BCG.
- No es una vacuna inocua, ya que existe posibilidad de complicaciones, sobre todo en individuos inmunodeprimidos, ya que se está utilizando una cepa de bacilos vivos. Esta es una fuente frecuente de complicaciones que ha mantenido controversias, como su indicación masiva en países donde la prevalencia de VIH es muy elevada.
- La relación coste-beneficio no ha sido suficientemente estudiada, a pesar de los múltiples trabajos de investigación que se han realizado sobre el tema. La realidad es que estos estudios de eficacia son muy difíciles de realizar y de comparar. Esta es una de las grandes limitaciones de la posible recomendación de esta vacuna y que explica, en parte, las enormes diferencias encontradas de unas zonas a otras. Este punto, por su importancia, será repasado posteriormente, con más detenimiento.
- La influencia de lo complejo de la respuesta inmune de la TB, y que ha sido detenidamente expuesta en el Capítulo 5. En este contexto, muchos aspectos de la respuesta inmunológica a la vacunación BCG son desconocidos. En cualquier caso, la BCG induce una inmunidad limitada frente a ciertos antígenos importantes de *M. tuberculosis* – proteínas de secreción, Ag de 30-32 kD, etc. –.
- La presencia de hiperreactividad celular (reacción de tuberculina positiva) no es sinónimo de protección.
- Son múltiples los factores que influyen en la calidad de la vacuna, como son: 1) el porcentaje bacilos viables que existen en cada dosis de vacuna, 2) la dispersión del cultivo, y 3) el método de liofilización.
- A pesar de que la vía de administración recomendada es la vía intradérmica, también se han utilizado otras como la vía oral y, en la actualidad,

se está ensayando con la vía inhalatoria, lo que permitiría una respuesta local específica.

- El hecho de que un tercio de la población mundial esté infectada, lo que ya hace inútil esta vacuna en este importante segmento de la población. Una posibilidad de mejorar la vacuna BCG sería obtener una que destruyese los bacilos del interior de los macrófagos.

Valoración de la eficacia de la vacunación BCG

Desde los inicios de las campañas masivas de vacunación, eran evidentes las diferencias tan marcadas encontradas en la protección que la vacuna confería en los distintos lugares donde se aplicaba. La protección podía ser de más del 80% en algunas zonas, mientras que por otra parte se podía constatar incluso que las personas vacunadas padecían más TB que las no vacunadas. Desde un inicio, se pudo observar que resultaba muy difícil poder evaluar la eficacia de esta vacuna y, más aun, comparar los resultados. La eficacia de la vacuna se ha tratado de evaluar en base a:

Cicatriz vacunal

La presencia de cicatriz vacunal es uno de los indicadores objetivos de la vacunación. Sin embargo, el tamaño de la reacción local y de la cicatriz están en relación con la dosis y concentración de bacilos BCG (vivos o muertos) en la vacuna, así como del tipo de vacuna utilizada. Habitualmente, la cicatriz vacunal es indeleble, pero las cicatrices de tamaño pequeño y las causadas por dosis bajas de vacuna, pueden llegar a desaparecer con el transcurso del tiempo. En cualquier caso, la cicatriz vacunal no es sinónimo de protección, aunque se estima que si no se produce reacción ni cicatriz, que no existe ningún tipo de posible protección.

Prueba de la tuberculina

A pesar de que la vacuna BCG interfiere claramente en el resultado de la prueba de la tuberculina, no se puede definir con precisión en que medida. Así, mientras en algunas personas es posible que interfiera de forma importante durante muchos años, en otros no interfiere prácticamente nada. Esto es difícil de predecir y estimar. En cualquier caso, la PT positiva después de la vacunación no es sinónimo de protección, aunque es razonable pensar que si la vacuna no fue siquiera capaz de convertir la PT, es porque no ofertará ningún tipo de protección. La reacción a la PT en relación a la vacuna BCG

está en estrecha relación con el número de bacilos viables que existen en la misma (puede oscilar de 5×10^6 a 45×10^6).

Inoculación a animales

Los escasos trabajos que han tratado de cuantificar la eficacia de la vacuna BCG mediante estudios en animales, han fracasado en su intento.

Estudios clínicos controlados

La práctica totalidad de los estudios clínicos controlados que se han realizado sobre la vacunación BCG tienen importantes deficiencias metodológicas, aunque, sin embargo, es el método menos ambiguo de evaluar la eficacia de la vacuna.

En este tipo de estudio los sujetos vacunados son seguidos durante un período de tiempo, con el objetivo de determinar las tasas de aparición de enfermedad en presencia de un determinado factor o exposición, en este caso la vacunación BCG.

El análisis de los principales estudios clínicos controlados que se han realizado para investigar la eficacia de la vacunación BCG muestran resultados altamente discordantes (Tabla 19). En el ensayo clínico efectuado entre los indios norteamericanos, la eficacia vacunal observada durante un período de 20 años fue del 80%. En el estudio efectuado en escolares de Puerto Rico, a los 7 años de observación la eficacia vacunal fue del 31%. El Medical Research Council realizó un ensayo clínico controlado, vacunando, por vía intradérmica, a 14.100 escolares de 14-15 años de edad y los comparó con un grupo control de 13.200 individuos. Los informes publicados cada 5 años mostraron una eficacia vacunal elevada y constante durante los 20 años de observación (81% a 76%). Sin embargo, en la India se han llevado a cabo dos estudios controlados, el primero de ellos en Madanapalle entre 1950-1955, cuya eficacia vacunal fue del 57%. El segundo estudio de la India se efectuó en el distrito de Chinglaput entre 1968 y 1971 e incluyó a 115.000 individuos tuberculín-negativos mayores de 1 mes. Desafortunadamente, este estudio, uno de los que mejor se han diseñado para evaluar la eficacia vacunal, evidenció tasas muy bajas de protección, del 17% en las personas de 0-14 años y del 0% en las personas de más edad.

La vacunación del recién nacido también se ha analizado en diversos estudios controlados, con resultados altamente discordantes. Aronson y colaboradores, en un grupo de indios vacunados al nacer, obtuvieron una eficacia

vacunal del 59%. Sin embargo, Sergent y sus colaboradores, en 20.174 recién nacidos vacunados, obtuvieron una eficacia vacunal que osciló entre el 6% y el 36% a los 7 años, mientras que Curtis halló una eficacia vacunal del 75% entre los neonatos de Manchester.

Tabla 19. Principales estudios clínicos controlados realizados para evaluar la eficacia de la vacuna BCG ¹

Lugar	Edad de la vacunación	Población vacunada	Seguimiento (en años)	Eficacia vacunal (%)
Estados Unidos~	0 a 20 años	Indios	9 a 11	82
Puerto Rico	1 a 18 años	Escolares	18 a 20	29
Georgia	5 a 17 años	Escolares	20	-57
Georgia y Alabama	> 5 años	Población general	14	14
Chicago	Recién nacidos	Contactos de enfermos con tuberculosis	12 a 24	75
Inglaterra	14 a 15 años	Escolares	15	77
Francia	6 a 14 años	Escolares	20	74
Madanapalle (India)	Todas	Rural	20	19,5
Chinglaput (India)	Todas	Rural	15	0
Nueva York	Recién nacidos		2 a 13	6,6
Saskatchewan (Canadá)	Recién nacidos	Indios	15	81

Estudios de casos y controles

En estos estudios, los sujetos son elegidos precisamente por la presencia (caso) o ausencia (controles) de la enfermedad. Estos estudios necesitan un diseño estricto y un análisis estadístico apropiado, pues pueden presentar sesgos importantes. Por tratarse de estudios retrospectivos, la comprobación del antecedente vacunal presenta dificultades (no es suficiente con comprobar la cicatriz, ya que la eficacia vacunal va a estar sobreestimada).

La eficacia vacunal observada por estos estudios también ha sido altamente discordante (Tablas 20 y 21), con una eficacia máxima del 84% y un mínima del 0%. Se han detectado diferentes irregularidades en la metodología de estos estudios que pueden haber influido en la eficacia obtenida. Así, en Yaounde la vacunación BCG se practicaba a los individuos de 0-18 años de edad, sin reacción tuberculínica previa, en una población que, a esa edad, presentaba una prevalencia de infección tuberculosa del 25%. Además, en los controles la TB se descartaba sólo por la ausencia de síntomas.

Tabla 20. Principales estudios de casos y controles, y de contactos, realizados para evaluar la eficacia de la vacuna BCG¹

Lugar	Edad en la vacunación (años)	Edad en el estudio (años)	Formas clínicas de tuberculosis observadas	Eficacia vacunal (IC 95%)
Estudios de casos y controles				
Sao Paulo (Brasil)				
Estudio 1	Recién nacidos	< 5	Meningitis	87 (72-94)
Estudio 2	Recién nacidos	< 5	Meningitis	92 (65-98)
Estudio 3	Recién nacidos	< 5	Meningitis	29 (-120-77)
Delhi (India)	Recién nacidos	< 5	Meningitis	84
Bangkok (Tailandia)	Recién nacidos	< 15	Todas	73 (13-94)
Madrás (India)	Recién nacidos	< 12	Meningitis	77 (71-83)
Sao Paulo (Brasil)	0 à 1	< 13	Meningitis	74 (41-92)
Buenos Aires (Argentina)	Recién nacidos	< 6	Todas	73 (48-83)
Manitoba (Canada)	Recién nacidos	< 15	Todas	70 (48-83)
Yaounde (Cameroun)	0 à 18	17-26	Pulmonar bacilifera	66 (53-75)
Birmingham (Inglaterra)	3 meses	< 13	Todas	64 (43-72)
Nagpur (India)	Recién nacidos	11-30	Pulmonar	60 (43-72)
Alberta (Canadá)	Recién nacidos	0-30	Todas	57 (23-75)
Delhi (India)	Recién nacidos	< 5	Meningitis	57
Londres (Inglaterra)	0 a 1	0 a 14	Todas	49 (14-70)
El Cairo (Egipto)	0 a 14	0 a 14	Pulmonar	49 (25-57)
Rangún (Burma)	Recién nacidos	< 5	Todas	38 (12-50)
Yakarta (Indonesia)	Recién nacidos	< 5	Todas	37 (3-62)
Queensland (Australia)	12 a 14	15 a 94	Todas	33 (-5-58)
Barcelona (España)	Recién nacidos	4 a 21	Todas	32 (0,1-49)
Colombo (Sri Lanka)	Recién nacidos	< 9	Todas	17 (-21-48)
Cali (Colombia)	Recién nacidos	< 15	Todas	16 (-62-57)
Santiago (Chile)	Recién nacidos (revacunación 6, 12 años)	15 a 36	Todas	9 (0-61)
Santa Fé (Argentina)	Recién nacidos	< 6	Todas	2 (-82-45)
Lusaka (Zambia)	Recién nacidos	0 a 14	Todas	
HIV positivos				0 (-360-80)
HIV negativos				59 (8-82)
Estudios de contactos				
Seul (Corea)	Recién nacidos	< 6	Todas	74 (62-82)
Bangui (República Centrafricana)	Recién nacidos	0 a 7	Todas	71 (56-81)
Lomé (Togo)	Recién nacidos	< 15	Todas	66 (54-74)
Bangkok (Tailandia)	Recién nacidos	< 15	Todas	53 (38-64)

Sin embargo, estos estudios demostraron que la eficacia vacunal era mayor cuando se analizaba frente a formas de TB diseminada o meníngea (Tabla 21), y que existía una gran incongruencia en cuanto a la relación entre la eficacia vacunal y el tiempo transcurrido desde la vacunación.

Tabla 21. Eficacia de la vacunación BCG (en porcentaje) para la prevención de distintas formas clínicas de tuberculosis, según los principales estudios de casos y controles¹

Lugar	Meningitis	Tuberculosis miliar	Tuberculosis pulmonar	Tuberculosis pleural	Todas las formas
Sao Paulo (Brasil)	86,8 92,0 29,5				
Bangkok (Tailandia)	100	100	64		96
Buenos Aires (Argentina)	100	78	64	57	96
Madrás (India)	77				
Manitoba (Canada)					79
Yaounde (Camerún)			66*		
Inglaterra	70		76		45
Santiago (Chile)			9		
Rangún (Burma)	52	80	26		
Papúa (Nueva Guinea)	58	70	25		
Yakarta (Indonesia)	75		27		
Barcelona (España)		-40 [†]	12* 21 [‡]	38	32

* Tuberculosis pulmonar posprimaria bacilifera
[†] Tuberculosis extrapulmonar
[‡] Tuberculosis pulmonar primaria

Estudio de contactos

Estos estudios se han efectuado en países donde la vacunación BCG es obligatoria en el período neonatal. El efecto de la vacuna se analiza en los niños que se estudian como contactos de un caso índice, comparando los resultados de este estudio según el antecedente de estar vacunado o no. En estos estudios (cuyos resultados se exponen en la Tabla 20) las eficacias vacunales obtenidas fueron del 66% en Lomé, Togo, 53% en Bangkok, 71% en Bangui, República Cetroafricana y 74% en Seúl. Otra conclusión importante de estos estudios es que la protección descende con el transcurso del tiempo, pasando del 79% en los menores de 1 año, al 46% entre los de 4-5 años en Seúl.

Meta-análisis de los estudios sobre la eficacia de la vacunación BCG

Debido a las marcadas diferencias observadas en los estudios realizados para evaluar la eficacia de la vacunación BCG, se ha intentado obtener una interpretación objetiva de los resultados combinados de los diferentes estudio,

mediante la técnica estadística del metaanálisis. Se han analizado 10 estudios clínicos controlados, obteniéndose una eficacia vacunal con una heterogeneidad estadísticamente significativa ($p < 0,001$), por lo que se consideró inapropiado calcular un efecto protector global. La eficacia vacunal resultó elevada frente a la meningitis tuberculosa y la TB miliar, del 86%. En los estudios de casos y controles, la heterogeneidad fue también alta, aunque menor, frente a la TB pulmonar ($p < 0,02$), presentando más homogeneidad frente a la meningitis y la TB miliar, con un efecto protector global del 75% frente a estas formas.

Colditz y colaboradores han realizado dos metaanálisis. En el primero de ellos, sobre la eficacia vacunal observada en los datos publicados, obtuvieron un efecto protector en los estudios clínicos controlados del 51%, siendo este porcentaje del 50% en los estudios de casos y controles. El segundo estudio analizó la eficacia de la vacunación en la infancia, obteniendo una protección media del 74% en cuatro estudios controlados y del 52% en nueve estudios de casos y controles. Sin embargo, estos estudios han sido muy criticados porque no tuvieron en cuenta todos los posibles factores de la heterogeneidad que existe en la aplicación de la vacuna BCG en los diversos estudios realizados, como poblaciones diferentes, distintos riesgos de infección y/o enfermedad tuberculosa, diversas vacunas, métodos de selección de casos y controles distintos, etc.

Factores que condicionan las diferencias en la eficacia de la vacunación BCG

La vacuna BCG empleada en las diferentes partes del mundo difiere, de forma considerable, en sus características biológicas e, incluso, genéticas. También difieren en su conservación, transporte, etc. Estas y otras muchas razones han tratado de explicar las marcadas diferencias encontradas entre los resultados obtenidos en los distintos estudios de eficacia. Las causas más importantes que han podido ocasionar estas diferencias se detallan en la Tabla 22. Como se puede apreciar, estas causas son múltiples, aunque una de las más importantes, según la mayoría de los autores es la de la infección por micobacterias ambientales. Estas micobacterias podrían conferir un ligero grado de protección en los individuos no vacunados y, por lo tanto, infravalorarían la eficacia vacunal. Esta ha sido una de las causas más importantes invocadas para explicar el hecho que los estudios realizados en zonas tropicales, donde teóricamente existirían más micobacterias ambientales siempre han evidenciado un grado menor de protección que los llevados a cabo en las zonas del norte del planeta.

Tabla 22. Causas más importantes que han podido condicionar las marcadas diferencias encontradas, en los diferentes estudios, sobre la eficacia de la vacuna BCG

-
-
1. Imputables a la vacunación:
 - Técnica de vacunación
 - Dosis administrada
 - Edad de la vacunación
 - Vía de administración.
 2. Imputables a la vacuna:
 - Transporte
 - Conservación
 - Viabilidad de la vacuna
 - Diferentes clases de vacuna utilizadas
 - Distintos métodos de cultivo empleados para su preparación.
 3. Múltiples variables que pueden influir en la interacción huésped-vacuna:
 - Infección VIH
 - Inmunodepresión
 - Desnutrición severa
 - Otras
 4. Infección previa por micobacterias ambientales.
 5. Diferencias metodológicas en la planificación y desarrollo de los estudios.
 6. Posibilidad de reinfección por cepas altamente virulentas de *M. tuberculosis* en individuos protegidos por la vacuna BCG.
 7. Diferencias interindividuales entre las diferentes poblaciones.
-
-

Conclusiones sobre la eficacia de la vacunación BCG

Todo lo expuesto previamente ha sido referente a la eficacia de la vacuna. Quizás, a modo de resumen se podría concluir en que la vacuna BCG:

1. No evita la infección por *M. tuberculosis*.
2. No protege a los infectados previamente.
3. Su protección es inconstante, pasajera y limitada en el tiempo.
4. Le hace perder valor predictivo a la prueba de la tuberculina y, por lo tanto, interfiere en la adecuada aplicación de otra estrategia de intervención más eficaz, el TITL.
5. Sí parece que protege frente a la TB diseminada y a las formas graves de la enfermedad que pueden ocurrir tras infección primaria.
6. Protege frente a la TB pulmonar de manera inconstante.
7. No protege frente a la TB de reinfección, ni la TB del adulto.
8. Aún aplicada en las mejores condiciones y aplicándole una eficacia máxima, apenas si tiene impacto sobre el caminar de la endemia y no influye en el descenso del riesgo anual de infección. Aquí es necesario destacar que, los casos que consigue evitar, son niños, el 95% de los casos son baciloscopia negativa, cuya capacidad de contagio es mínima.

9. Tiene un riesgo potencial de diseminaciones si el paciente adquiere el VIH, aunque las complicaciones son poco frecuentes.

Contraindicación de la revacunación en edad escolar

En la actualidad, no existe evidencia científica que justifique la revacunación en edad escolar, ni en edades superiores a los 5 años. Además, si a la vacunación BCG sólo se le puede reconocer el efecto de proteger de las formas graves de TB en el niño, hay que asumir que esta protección desaparecerá cuando éste desarrolle formas de TB del adulto. Si se asume que la vacuna BCG puede tener un efecto protector en niños mayores de 5 años, lo que en absoluto ha sido probado, y por ello se decide recomendar la revacunación en edad escolar, también habría que asumir protecciones accesorias con otras revacunaciones a edades aun mayores. Bajo este erróneo supuesto, no sólo se podría recomendar la revacunación en edad escolar, sino también en edades posteriores, cada 5-10 años. Si se acepta que no se debe realizar, también se debe aceptar el no revacunar en edad escolar.

Efectos secundarios de la vacuna BCG

Tal como se ha expuesto, la vacuna BCG está elaborada de bacilos vivos, por lo que su aplicación no está exenta de efectos secundarios. Aunque estos suelen ser escasos, pueden ser muy variados, incluyendo infecciones diseminadas por BCG y muerte. En la Tabla 23 se expone una clasificación de las posibles complicaciones que puede producir la vacuna BCG. Es por ello que un PNT, cuando indique la vacunación BCG como estrategia de intervención, debe contemplar el realizar seguimiento de estos posibles efectos secundarios. Es obvio que esta posibilidad de efectos secundarios, sobre todo de los más severos, se incrementa con las situaciones de posible inmunodeficiencia del niño, incluyendo la desnutrición severa, situación demasiado frecuente en los países más pobres.

Como bien se sabe, la vacunación intradérmica con BCG produce un complejo primario en el punto de la inyección. Sin embargo, en algunos individuos se presenta una reacción excesiva, con ulceración, absceso subcutáneo o adenitis supurada. A pesar del amplio uso que se ha hecho de la vacuna BCG y de la constatación de evoluciones desfavorables de las lesiones vacunales y diseminaciones generalizadas, no se conoce con certeza el riesgo de efectos adversos atribuibles a su uso. Ello se debe, sobre todo, a que las complicaciones locales no son habitualmente declaradas o diagnosticadas.

La UICTER realizó dos estudios para investigar la incidencia de complicaciones por la vacuna BCG, retrospectivo el primero (1975-1976) y

prospectivo el segundo (1979-1981). En este último participaron seis países europeos, controlando unos cinco millones y medio de niños vacunados, de los que la mitad tenían una edad superior al año en el momento de la vacunación. El riesgo de complicaciones locales y de linfadenitis supuradas observadas fue de 387 por millón en el grupo de menor edad, de las que 93 por millón tenían resultados histológicos o bacteriológicos positivos. En el grupo de mayor edad, el riesgo fue de 25 por millón y la confirmación se consiguió en 18 casos por millón. Por su parte, el riesgo de infecciones diseminadas y reacciones de hipersensibilidad osciló ampliamente entre países. Así, en la antigua República Democrática de Alemania osciló entre 5,59 por millón en los menores de 1 año y 13,6 por millón en los mayores de esta edad. En Rumanía estas tasas fueron de 3,49 y 0,99, respectivamente. En este importante estudio se consideró que tanto el número de notificaciones como los riesgos calculados estaban subestimados, pues hubo casos de osteítis que no fueron registrados.

Se ha observado que determinadas cepas de BCG, su virulencia y sus dosis, han sido, con mayor frecuencia, las responsables de lesiones óseas y articulares. Sin embargo, las complicaciones de ganglios regionales están más en relación con la dosis de la vacuna y con la menor edad del niño en el momento de recibirla.

Tabla 23. Clasificación de las posibles complicaciones provocadas por la vacuna BCG^b

-
-
1. Complejo primario anormal, secundario a la vacuna BCG
 - 1.1. Ulceraciones, fenómeno de Koch, abscesos.
 - 1.2. Adenitis regionales purulentas
 2. Infección diseminada por BCG. Lesiones generalizadas o localizadas. Casos no fatales
 - 2.1. Otitis
 - 2.2. Abscesos retrofaríngeos
 - 2.3. Lesiones cutáneas específicas de tipo tuberculoso: lupus, otros
 - 2.4. Abscesos subcutáneos o intramusculares metastásicos
 - 2.5. Complicaciones óseas y articulares (incluyendo lesiones sinoviales)
 - 2.6. Complicaciones renales y urogenitales
 - 2.7. Complicaciones pulmonares e hiliares
 - 2.8. Adenitis mesentéricas
 - 2.9. Adenitis múltiples y/o hepatoesplenomegalia, u otras localizaciones
 3. Infección diseminada por BCG. Lesiones generalizadas. Casos fatales
 4. Síndromes post-vacunales, o patologías asociadas con la vacunación BCG
 - 4.1. Complicaciones cutáneas crónicas localizadas (queloides, histiocitomas)
 - 4.2. Erupciones cutáneas agudas (eritema nodoso y otras erupciones)
 - 4.3. Complicaciones oculares
 - 4.4. Otros síndromes. Casos no fatales
 - 4.5. Otros síndromes. Casos fatales
-
-

La vacunación BCG como estrategia de intervención en el control de la tuberculosis. Indicaciones según situación de la endemia

Una vez más, aquí es necesario repetir que, de las tres posibilidades que existen de intervenir sobre la comunidad para intentar el control de la TB, quimioterapia, quimioprofilaxis y vacunación BCG, la estrategia en la que se deben volcar todos los esfuerzos es la quimioterapia, quedando en un segundo lugar y a gran distancia el TITL, y en un tercer lugar la vacunación BCG. Razones de eficacia, acción, rapidez de actuación, duración de los efectos de la intervención, capacidad de eliminar las fuentes de infección y posible beneficio para la comunidad, fundamentan estas prioridades. Estas razones, aplicadas a cada una de estas tres estrategias de intervención, son detalladamente expuestas en el capítulo de control de la TB.

Una vez razonado el puesto de la BCG en las estrategias de intervención y analizada detenidamente su eficacia y sus múltiples deficiencias, quedaría la pregunta: ¿es realmente útil una vacuna tan masivamente recomendada? ¿Cómo se podría justificar el que sea una de las vacunas recomendadas por la OMS dentro del programa ampliado de inmunizaciones? Para ello, es necesario razonar que el mundo tiene situaciones muy dispares referentes a la endemia y al control de la TB. Al igual que ocurría con el TITL, la indicación de la vacunación BGC va a ser muy diferente de unas zonas del mundo a otras, dependiendo de la endemia de la TB, de los logros conseguidos en el control de la enfermedad en las últimas décadas, y de los recursos sanitarios.

Indicación en países con alta endemia de tuberculosis

Existe aún una gran parte de la población mundial que vive en zonas de alta endemia de TB, con una prevalencia de enfermedad e infección muy elevada, con probable riesgo anual de infección superior al 1%. En estas extensas zonas, el objetivo prioritario debe ser el conseguir disminuir la mortalidad por TB (aún mueren 2 millones de personas en el mundo por esta curable enfermedad), junto con conseguir elevadas tasas de curación y detección de casos, con preferencia a los portadores de baciloscopia positiva. Aquí, no debe existir ninguna duda de que se debe vacunar masivamente al nacer a toda la población, pero no buscando un impacto epidemiológico, sino tratando de evitar la elevada mortalidad infantil que tienen estos países. En estas zonas, en donde viven el 80% de los casos de TB del mundo, la vacunación BCG debe formar parte de las estrategias de intervención, junto con

la quimioterapia (con tratamiento directamente supervisado) y las medidas oportunas para incrementar la detección pasiva de casos.

Indicación en países con endemia de tuberculosis de nivel medio

Existe también otro importante segmento de la población mundial que vive en zonas denominadas de endemia tuberculosa media, con un riesgo anual de infección probable entre el 0,2% y el 1%. Aquí, aunque es probable que ya se haya superado el problema de la mortalidad y los objetivos prioritarios deban ser trabajar sobre la curación de casos e incrementar la detección de los mismos, aún los niños siguen teniendo elevados riesgos de infectarse, sobre todo los pertenecientes a los sectores más desfavorecidos social y económicamente. Éstos, además, son los que tienen un peor acceso al sistema sanitario. Es por ello que, en este grupo de países, en los que están la gran mayoría de los incluidos en la franja económica de recursos medios, se debe recomendar también la vacunación masiva al nacer, aunque es probable que su impacto sobre la mortalidad vaya a ser menor, y sin esperar ningún impacto epidemiológico de esta intervención.

Indicación en países con baja endemia de tuberculosis

Por último, existe otro segmento de la población que vive en zonas de baja endemia de TB, con muy bajas tasas de enfermedad y de prevalencia de infectados, con riesgo anual de infección inferior al 0,1. En estos países, que ya deben haber superado las fases de la detección y curación del caso con baciloscopia positiva, se debe trabajar intensamente en el diagnóstico precoz de la enfermedad, incluyendo a los casos con baciloscopia negativa, en conseguir la curación del 100% de los pacientes, así como en estrategias que intenten atacar el reservorio endógeno de la TB. Aquí el TITL debe ser una estrategia a implementar y, tal como se ha expuesto, la vacunación BCG interfiere con el resultado de la prueba de la tuberculina y con el adecuado manejo de este TITL. No estaría indicada, por lo tanto, la vacunación masiva al nacer. En estas naciones, que incluyen a la gran mayoría de las industrializadas del planeta, la vacunación BCG no debe ser usada para tranquilidad del sistema sanitario, como frecuentemente ocurre. En este caso, la utilización de la BCG debe ser una decisión individualizada.

Quizás sí podría estar indicada en los niños tuberculino negativos, que son los contactos íntimos y prolongados de enfermos crónicos, no cumplidores y con TB multirresistente, en los que no se puede poner en práctica ninguna otra estrategia de prevención y control. También podría estar indi-

cada en aquellos miembros de grupos de riesgo con riesgo anual de infección superior al 1%, así como en residentes de países donde es obligatoria.

La vacunación BCG en personal sanitario

Algunas Sociedades Científicas también recomiendan la vacunación BCG en personal sanitario en el que, existiendo un alto riesgo de transmisión de TB multirresistente, las otras estrategias de control no pueden ser implantadas o han fracasado. Esto ha llevado a que esta vacuna se esté recomendando en personal sanitario en contacto con enfermos con TB-MDR, ya que aquí la posible eficacia del TITL es dudosa. Sin embargo, es necesario resaltar que no ha sido probada la posible eficacia de la vacunación BCG en esta circunstancia y que, en teoría, debe ser muy dudosa.

Criterios epidemiológicos para suspender la vacunación BCG

Tal como se ha expuesto, la vacunación BCG tiene unas indicaciones concretas bajo determinadas circunstancias epidemiológicas. Una vez superadas estas condiciones, el prácticamente nulo beneficio de la vacunación BCG masiva no se justifica con el costo de esta medida, la interferencia que ocasiona con otras estrategias de intervención (TITL), y con sus efectos secundarios. De esta forma, los Organismos Internacionales han llegado a la conclusión de que la vacunación BCG masiva debe suspenderse en un país, en caso de presencia de cualquiera de las siguientes condiciones epidemiológicas:

1. Tasa media anual de casos de TB pulmonar con baciloscopia positiva igual o inferior a cinco casos por 100.000 habitantes, en los 5 años anteriores.
2. Tasa anual media de meningitis tuberculosa, en niños menores de 5 años, inferior a un caso por cada 10 millones de habitantes, en los 5 años previos.
3. Riesgo anual medio de infección tuberculosa igual o inferior a 0,1%.

Bibliografía recomendada

1. Alcaide J, Altet M N, Salleras LI. Vacuna BCG. En: Salleras LI. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Capítulo 21. Barcelona: Ed. Masson, SA, 1997: 405-444.
2. Altet M N, Alcaide J, Canela J, Serra L, Salleras L. Retrospective evaluation of the efficacy of the BCG vaccination campaign of newborns in Barcelona, Spain. Tubercle Lung Dis 1993; 74: 100-105.
3. Calvete C, Domínguez G, de Izurzun R N. Evaluación del efecto protector de la vacunación con BCG. Bol Of Sanit Panam 1986; 100: 300-308.

4. Colditz G A, Berkey C S, Mosteller F, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
5. Golditz G A, Brewer T F, Berkey C S, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
6. Essential components of a tuberculosis prevention and control program. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 1-16.
7. Hershfield E S. Vacunación BCG: aplicaciones prácticas y teóricas. *Bol Union Int Tuberc Enf Respir* 1991; 60 (Suppl): 29-31.
8. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N. Segundo estudio de la UICTER sobre las complicaciones de la vacunación intradérmica con BCG. *Bol Unión Int Tuberc* 1988; 63: 51-62.
9. Smith P G. Los estudios de casos y controles sobre la eficacia de la vacuna BCG en el niño. *Bol Unión Int Tuberc* 1987; 62: 70-76.
10. Ten Dam H G, Pio A. Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination. *Tubercle* 1982; 63: 225-233.
11. Ten Dam H G. Estudios de los contactos para evaluar la eficacia de la vacunación BCG en el niño. *Bol Unión Int Tuberc* 1987; 62: 77-80.
12. Watson J M. BCG – mass or selective vaccination? *J Hosp Infect* 1995; 30 (Suppl): 508-513.
13. World Health Organization. Co-operative studies of methods for assay of BCG vaccine. *Bull World Health Organ* 1964; 31: 183-221.

Capítulo 14 - Tuberculosis infantil

Resumen del capítulo

La TB del niño tiene, con respecto a la del adulto, claras diferencias en el comportamiento epidemiológico, en la presentación clínica y en la rentabilidad de los métodos diagnósticos. Esto es especialmente marcado en los niños menores de 5 años. Tan sólo el manejo terapéutico es similar, con la salvedad de poder utilizar tan sólo tres fármacos en la primera fase. Por ello, el niño debe ser manejado en un nivel superior del PNT, preferentemente en aquellos lugares donde exista pediatra.

Tratándose casi siempre de TB con baciloscopia negativa, se asume que su contagiosidad es muy escasa, por lo que su control tiene escasa relevancia epidemiológica para la comunidad. Sin embargo, siempre es reflejo de una transmisión reciente, por lo que, no sólo sufren las consecuencias del mal control de la TB, sino que los estudios epidemiológicos que se pueden realizar sobre ellos son tremendamente importantes.

Casi siempre se produce por progresión de una TB primaria, lo que conlleva que, en los niños pequeños, se presente, con frecuencia, diseminación hematológica y linfática. Su escasa población bacilar hace que los estudios microbiológicos sean, con frecuencia, negativos, por lo que otros métodos diagnósticos indirectos adquieren una importancia mayor. Al final, el diagnóstico debe basarse en la evaluación conjunta de una serie de criterios epidemiológicos, clínicos, radiográficos, tuberculínicos y microbiológicos. Como la clínica es muy inespecífica, el soporte diagnóstico se basa, con frecuencia, en la radiología, la prueba de la tuberculina y los antecedentes epidemiológicos. Con todos estos criterios puede elaborarse un sistema de puntaje de decisiones diagnósticas, teniendo que recurrirse, con mucha frecuencia, a los ensayos terapéuticos.

Quizás, el primer gran punto de este Capítulo sería el definir hasta que edad un sujeto se puede considerar un niño, para diferenciar su manejo en el campo de la TB. En la gran mayoría de los países la pediatría abarca hasta los 14 años de edad. Sin embargo, para el manejo de casos de TB, quizás esta edad sea excesiva. El niño por encima de los 5-7 años ya reproduce formas de TB del adulto, con mayor frecuencia de afección pulmonar y de producir TB cavitarias y con posibilidad de ser baciloscopia positiva. Es por ello que, cuando se habla del manejo de la TB infantil como una clara diferencia con respecto al adulto, la gran discrepancia se produce en los niños menores de 5-7 años, incrementándose la diferencia a medida la edad es menor. Es por ello que, en este capítulo, se va a orientar el manejo del niño por debajo de esta edad de 5-7 años.

La prioridad en todos los PNT son los casos con baciloscopia positiva, que son los que realmente perpetúan la endemia. Es por ello que el niño con TB, como en la mayoría de los casos es baciloscopia negativa, casi nunca es una prioridad para los programas y, con frecuencia, son excluidos del manejo de los mismos. Sin embargo, aunque su capacidad de contagio le reste importancia epidemiológica, son, probablemente, los que obtendrán mayor beneficio de un adecuado manejo clínico individualizado. No en vano, los niños de ahora son el futuro de todos los países.

El manejo del niño con TB tiene una serie de diferencias importantes con respecto al adulto, por lo que es necesario conocerlas para no dejar desprotegido a este importante segmento de la población. El niño, con respecto al adulto, tiene un diferente comportamiento epidemiológico, una diferente presentación clínica y una diferente rentabilidad de los elementos que sirven para el diagnóstico. Esto es especialmente marcado en los niños menores de 5 años. Tan sólo el manejo terapéutico es similar, con la salvedad de poder utilizar un menor número de fármacos en la primera fase, al tener una menor carga bacilar. Todo esto hace que el niño deba ser manejado en un nivel superior de atención con respecto al que se puede ofertar a los adultos con baciloscopia positiva. Preferentemente, el niño debería ser manejado en aquellos lugares donde pueda existir un pediatra.

En el presente capítulo se van a repasar las condiciones que diferencian la TB del niño con respecto a la del adulto. Se van a realizar cuatro grandes apartados, el diferente comportamiento epidemiológico, las distintas presentaciones clínicas, la diferente rentabilidad de los métodos diagnósticos, y el tratamiento.

Comportamiento epidemiológico

En el niño con TB, que tiene casi siempre baciloscopia negativa, se asume que su capacidad de contagio es muy baja, claramente inferior a la TB del adulto. Esta escasa contagiosidad otorga a su control escasa relevancia epidemiológica para la comunidad y hace que su manejo tenga un interés fundamentalmente clínico. Sin embargo, la TB del niño siempre es reflejo de una transmisión reciente, por lo que, como concepto, detrás de esta enfermedad en un niño, siempre hay un adulto cercano que lo ha contagiado. Este aspecto, el de la búsqueda del posible caso que ha contagiado al niño sí que adquiere importancia epidemiológica y de salud pública. Por todo lo expuesto, los niños no sólo sufren las consecuencias del mal control de esta enfermedad en la comunidad, pues se acaban convirtiendo en la población

diana de los logros de un PNT, sino que los estudios epidemiológicos que se pueden realizar sobre ellos son tremendamente importantes, tanto si se realizan para analizar los parámetros de la infección, la enfermedad o la muerte. Estos estudios epidemiológicos no sólo aportarán el parámetro estudiado, sino que también serán el fiel reflejo de una transmisión reciente. Por ejemplo, si se pudieran realizar estudios de resistencia sobre los casos de TB en menores de 5 años (difíciles de realizar por ser casos no bacilíferos), no sólo se obtendría este parámetro, sino que a la vez se conocería el número de cepas con resistencia que se están transmitiendo en la comunidad y la posible virulencia de las mismas. Por todo lo expuesto, son el grupo de edad ideal para realizar encuestas tuberculínicas que orienten a conocer la prevalencia de la infección tuberculosa en la comunidad, ya que no sólo aportarán este dato, si no que se podrá estimar en que medida se está transmitiendo la TB en la comunidad.

El más claro ejemplo de que son la población diana que evidencia los logros o fracasos de la lucha antituberculosa se obtiene al apreciar los cálculos que estiman que de los 8 millones de casos nuevos de TB que se producen cada año el mundo, 1.300.000 afectan a niños menores de 15 años. Igualmente, de los 2-3 millones de muertes que esta vieja enfermedad produce anualmente, 450.000 afectan a este segmento de población. Además, una gran parte del severo impacto que el VIH está teniendo sobre los países con escasos y medios recursos económicos, está afectando a los niños, que tienen que soportar la elevada transmisión vertical que existe en estas zonas.

Formas de presentación clínica

En la gran mayoría de los casos de TB en niños, la enfermedad se ha producido por progresión de una TB primaria, lo que conlleva que, con mayor frecuencia, se presente diseminación hematógena y linfática. Es particularmente importante el marcado trofismo por la localización linfática que tiene la TB en el niño menor de 5 años, en los que esta afección puede llegar a ser grave por el tamaño de las adenopatías. Además, en estos casos, el 65-75% de las adenopatías tuberculosas tienen localización intratorácica, sobre todo hiliares y/o mediastínicas. El resto son extratorácicas, entre la que destaca la que afecta a la cadena ganglionar del cuello, afección llamada más vulgarmente escrófula.

Sin embargo, es necesario destacar que, cuando la escrófula afecta a niños menores de 5 años, el 75-80% de los casos está producida por micobacterias ambientales y no por *M. tuberculosis*. Sin embargo, los trabajos

que han evidenciado este aspecto se han desarrollado todos en países desarrollados. Falta por conocer si esto se mantiene en los países con alta endemia de TB. El complejo *M. avium* y *M. scrofulaceum* son las dos especies micobacterianas más involucradas en este cuadro clínico, con la salvedad importante de que son tremendamente resistentes a los fármacos antituberculosos y, por lo tanto, en estos casos estaría indicada la extirpación quirúrgica. De ahí lo importante de cultivar todas las piezas de biopsia procedentes de cuadros compatibles con escrófula, ya que si este cultivo confirma *M. tuberculosis*, bastará con tratamiento médico y no será necesario recurrir a la cirugía.

En este apartado es necesario resaltar que los niños de muy corta edad, sobre todo los menores de 6 meses, aún no tienen perfectamente desarrollado el sistema inmune celular y, por ello, son especialmente susceptibles a las diseminaciones hematógenas y a la posible presentación de TB miliar. De entre éstas, es necesario estar alerta al posible desarrollo de TB meníngea, la forma más grave y mortal que pueden presentar los niños.

A pesar de todo lo expuesto, la presentación clínica más común en niños es la TB pulmonar, aunque, como se ha expuesto, la TB miliar y extrapulmonar es más común que en adultos y, por ello, se debe mantener una elevada sospecha diagnóstica.

Dificultades en el diagnóstico

Mientras el diagnóstico de la TB en el adulto se basa, fundamentalmente, en los estudios bacteriológicos, en el niño tan sólo en un pequeño porcentaje estas técnicas son útiles, por lo que otros métodos diagnósticos indirectos adquieren aquí una importancia mayor. En cualquier caso, esta falta de apoyo en la microbiología hace mucho más difícil este diagnóstico y, con mucha frecuencia, se tiene que asumir en base a otros métodos mucho menos específicos. Esto conlleva a que el diagnóstico de certeza de TB se pueda emitir en muy pocas ocasiones y hace necesario conocer en profundidad lo que pueden ofrecer estos métodos indirectos. Al no existir la base del diagnóstico de certeza, se asiste con frecuencia a un posible infra o supradiagnóstico, dependiendo de la importancia que se pueda dar a la evaluación de los métodos alternativos.

Por lo tanto, el diagnóstico de la TB en el niño debe basarse en la evaluación conjunta de una serie de criterios epidemiológicos, clínicos, radiográficos, tuberculínicos y microbiológicos. Al final, en base a alguno de estos criterios, es necesario decidirse por instaurar tratamiento y realizar un ensayo terapéutico para ver si se cura la enfermedad.

Antecedentes epidemiológicos

La frecuencia e importancia del foco de contagio familiar ha sido ampliamente referido en la literatura. Es por ello que la OMS considera el estudio de los contactos como uno de los métodos prácticos de detección, especialmente en niños. Esto obliga a que siempre que se diagnostique TB pulmonar en un adulto, sea necesario revisar a todos los niños que hayan tenido contacto mantenido y directo con él. De la misma manera, siempre que se diagnostique TB en un niño, es imprescindible investigar, en el medio familiar, la existencia de un bacilífero adulto todavía no diagnosticado.

A pesar de su importancia como apoyo al diagnóstico de TB, esta es mayor en los países de baja prevalencia, ya que en estos casos existen pocos focos contagiosos en la comunidad, y encontrar el caso índice tiene un gran valor. En los países de alta endemia, sin embargo, al haber tantos casos contagiosos en la comunidad, aunque no exista un contacto claro, éste se puede asumir con menor probabilidad de error.

Criterios clínicos

Los síntomas clínicos, físicos o analíticos son inespecíficos y ayudan muy poco al diagnóstico. Además, considerando el importante grado de afectación radiológica que se observa en muchos niños con TB pulmonar, los síntomas y signos físicos son, sorprendentemente, escasos.

La clínica que van a presentar va a depender de la localización de la enfermedad. Tal como se ha expuesto, la presentación más común en niños es la TB pulmonar, que se manifiesta, preferentemente, con tos seca, disnea, sudores y pérdida de peso. En cualquier caso, es necesario estar muy alerta ante la posibilidad de que un niño pueda padecer TB, ya que, con más frecuencia que en el adulto, la clínica es tremendamente inespecífica y datos como tos, febrícula, pérdida o no ganancia de peso, irritabilidad, eritema nodoso, etc. pueden ser síntomas o signos compatibles con esta enfermedad. También se ha expuesto que la afección miliar y extra-pulmonar (ganglios linfáticos, intestino, meninges, huesos, etc.) es más común en los niños que en los adultos, y debe ser sospechada.

Los hallazgos exploratorios también son muy escasos, a excepción de algunos lactantes que presentan un cuadro de bronquitis espástica mantenida, sin respuesta al tratamiento habitual. Las manifestaciones de primo-infección se deben tener en cuenta. Así, la conjuntivitis flictenular y el eritema nodoso pueden quedar sin diagnosticar si no se piensa en ellos.

El hemograma tampoco aporta datos. La VSG, que es muy variable al comienzo, puede aquí convertirse en un parámetro útil para valorar la evolución y la respuesta al tratamiento en los primeros meses.

Prueba de la tuberculina

Tal como se expuso en el Capítulo 6, y a pesar de sus limitaciones, la PT pasa a ser uno de los pilares fundamentales en el diagnóstico de la TB en el niño, de tal forma que toda sospecha debería confirmarse mediante una PT positiva. Por ser una prueba tan importante en este grupo de la población, debe ser bien realizada e interpretada. La interpretación correcta es fundamental, debiendo tener muy en cuenta la situación del niño al que se realiza la prueba, para detectar un falso positivo o un falso negativo.

Dentro de los falsos negativos, hay dos situaciones muy importantes en el niño que siempre hay que recordar:

a) La infección reciente. Desde que penetra *M. tuberculosis* en el organismo hasta que se establece la hipersensibilidad retardada transcurren 4-8 semanas. Si en este periodo se realiza una PT, esta puede ser negativa. Estaría en el “periodo ventana”.

b) Las formas graves de TB. Sobre todo en la localización miliar y en la meningitis es frecuente encontrar una PT negativa.

Además, el resto de situaciones de déficit inmunitario, bien sea congénito, adquirido (VIH), o transitorio, como enfermedades víricas, tratamientos con corticoides o inmunosupresores, también pueden cursar con una PT negativa. En todos los casos de duda de falsa negatividad, la PT deberá repetirse cuantas veces sea necesario, puesto que ésta no sensibiliza.

Sin embargo, en la valoración de la PT también se deben tener en cuenta los falsos positivos, sobre todo la reactividad a la tuberculina por micobacterias ambientales y, sobre todo, por la vacunación BCG.

La PT en el niño incrementa notablemente su valor predictivo positivo para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa. No en vano, por su corta edad, toda PT positiva estará traduciendo una infección reciente, y es conocido que el mayor riesgo de padecer enfermedad se produce en las semanas y meses siguientes a la infección. Por ello, cuanto más pequeño sea el niño, más reciente será la infección que esté detectando la PT y más probabilidad de que se esté produciendo enfermedad por progresión de una primo-infección. En cualquier caso, una PT positiva en un niño siempre será indicación de intervenir, bien administrando un TITL si se juzga que el niño es un infectado sano, o bien administrando un tratamiento si se considera un enfermo.

En muchas ocasiones, si existen dudas sobre cuál de estas dos situaciones se está produciendo, quizás esté más indicado recomendar un tratamiento para enfermedad, sobre todo si existen síntomas compatibles.

Radiología

La radiología, que por su inespecificidad siempre debía apoyarse en la microbiología para el diagnóstico de la TB del adulto, en el niño adquiere mucho mayor importancia y acaba convirtiéndose en una herramienta casi imprescindible. Sin embargo, la interpretación radiológica es muy compleja.

En el esquema patogénico se ha visto que la infección comienza con el depósito de los bacilos en los alvéolos. La inflamación parenquimatosa, generalmente, no resulta visible en la radiografía de tórax, pero puede observarse un infiltrado inespecífico localizado. Todos los segmentos lobares del pulmón tienen el mismo riesgo de siembra y, aunque suele haber un solo punto de infección, en el 25% de los casos los focos son múltiples. En fase temprana tiene lugar la diseminación de la infección a los ganglios linfáticos regionales. La lesión característica de infección tuberculosa inicial es el volumen relativamente grande de las adenopatías, en relación con el volumen relativamente pequeño del foco parenquimatoso inicial. Dado el tipo de drenaje linfático, un foco en el parénquima pulmonar izquierdo con frecuencia origina adenopatía hiliar bilateral, mientras que un foco en el derecho se acompaña solo de adenopatía en el mismo lado.

En muchos casos, el infiltrado parenquimatoso leve y la adenitis se resuelven espontáneamente, en ocasiones con calcificación, dando lugar, al llamado complejo bipolar si la calcificación ocurre en el chancro de inoculación y en la adenopatía mediastínica.

En otras ocasiones, la lesión progresa y se produce, especialmente en los niños menores de 3 años, por las características de su sistema linfático, un gran aumento de las adenopatías mediastínicas, que al comprimir los bronquios (compresión extrínseca), originarán fenómenos de obstrucción bronquial (Figura 16). En su crecimiento, estas adenopatías pueden infiltrar y romper la pared bronquial originando un granuloma en la luz bronquial (compresión intrínseca), que también puede originar problemas obstructivos. Estos granulomas pueden romperse en el bronquio y dar lugar a una diseminación broncógena.

Todas estas alteraciones van a tener una repercusión radiológica, que puede ser de los más variada: atelectasias, hiperclaridades, limitadas al mediastino o parenquimatosa. Pueden aparecer de un examen radiológico a

otro, o modificarse en el curso de su evolución. Es imposible describir un aspecto esquemático de primo-infección, ya que cualquier imagen anormal puede tener esta etiología. Sin embargo, es esencial para el clínico su correcta interpretación.

En ocasiones se puede producir necrosis del parénquima pulmonar, lo que provoca la formación de una cavidad tuberculosa de pared delgada. El derrame pleural localizado muchas veces acompaña al foco pulmonar primario, mientras que el derrame pleural importante es raro en niños menores de dos años de edad.

La TB de reactivación de tipo adulto, con cavidades apicales típicas de pared gruesa, es muy rara en niños, aunque puede encontrarse en adolescentes.

Es conveniente realizar dos placas, una anteroposterior y otra lateral en inspiración. En ocasiones, será preciso completar el estudio mediante cortes de tomografía computarizada o de resonancia magnética. Estas técnicas están contraindicadas en los países con escasos o medios recursos económicos, por su elevado coste y porque, en base a su situación endémica, se puede asumir, con mayor grado de certeza, el diagnóstico de presunción y realizar un ensayo terapéutico. Sin embargo, en los países industrializados donde, ante síntomas similares pueden existir diagnósticos alternativos, estas técnicas de imagen pueden ayudar al diagnóstico. Es relativamente frecuente encontrar que la tomografía computarizada evidencia adenopatías mediastínicas en enfermos con sospecha de TB y con radiografía de tórax normal. Es destacable que en muchos de estos enfermos las técnicas de PCR para *M. tuberculosis* también son positivas.

Microbiología

El aislamiento de *M. tuberculosis*, que es el dato que confirma el diagnóstico de TB pulmonar en el adulto, en la mayoría de los casos no puede exigirse en el niño, ya que éste presenta formas de TB con muy pocos bacilos, insuficientes para que la baciloscopia pueda ser positiva. A pesar de esto, debe investigarse en todos los casos con sospecha de enfermedad.

Los problemas para el diagnóstico microbiológico de la TB en el niño se derivan de dos grandes aspectos, la imposibilidad de obtener muestras adecuadas para estudio, y la escasa cantidad de bacilos que éstas contienen. Como los niños, especialmente los más pequeños, no expectoran, sino que degluten sus secreciones, la búsqueda habrá que realizarla en el jugo gástrico, mediante aspiración con sonda naso-gástrica. Este procedimiento se

realizará en ayunas y durante tres días consecutivos, procesándose la muestra lo mas rápidamente posible. Los resultados obtenidos en el cultivo, por este método, son muy variables de unas estadísticas a otras, oscilando entre el 14 y el 41%. El inconveniente de la toma del lavado gástrico es que, si se desea obtener la máxiima rentabilidad y obtener todas las secreciones aspiradas durante la noche, éste se debe realizar nada más despertar al niño, ya que si se demora este proceso, estas secreciones desaparecerán rápidamente del estómago. Por este motivo, para realizar la toma de estas muestras, el niño debería estar ingresado en un hospital, y esto no se justifica en muchos casos en los que el paciente no está muy enfermo, sobre todo en los países con escasos o medios recursos económicos.

De acuerdo a las series más importantes, la baciloscopia directa del esputo o del lavado gástrico es positiva sólo en el 5-10% de los niños con TB pulmonar, disminuyendo su sensibilidad a medida que disminuye la edad del enfermo. Por su parte, la sensibilidad del cultivo de estas dos muestras no supera el 50%, porcentaje muy bajo si además se tiene en cuenta la necesidad de esperar varias semanas para confirmar el diagnóstico.

En ocasiones, puede ser necesario recurrir a la toma de muestras mediante broncoscopia, sobre todo si debe descartarse algún proceso obstructivo. En este caso, debe recogerse exudado bronquial y otras muestras pertinentes. El problema del diagnóstico se incrementa aún más en las formas extrapulmonares, sobre todo la TB meníngea.

Ensayos terapéuticos

Al final, en muchos de los casos, la decisión de emitir el diagnóstico de TB y de recomendar un tratamiento, se basa en datos indirectos y poco específicos. Por ello, con mucha frecuencia, se tiene que recurrir al ensayo terapéutico, o sea, a pautar un tratamiento antituberculoso y observar si el niño se cura. Sin embargo, estos ensayos terapéuticos están más justificados en los países con escasos y medios recursos económicos que en las naciones más ricas. En estas últimas, es frecuente encontrar el caso en el estudio de contactos de un adulto con TB, tiene mayor valor el antecedente epidemiológico (menos casos contagiantes en la comunidad) y se dispone de mayor cantidad de recursos para poder llegar al diagnóstico (tomografía computarizada, PCR, etc.). Aquí, es necesario recurrir a estos métodos diagnósticos con más frecuencia, porque ante síntomas y signos similares, hay que descartar otras posibles causas que no sean la TB, ya que esta enfermedad es poco frecuente. Sin embargo, en los países más pobres, por su elevada endemia, es

más frecuente no encontrar el antecedente epidemiológico en el entorno familiar, se dispone de menos recursos y, ante un cuadro clínico sugestivo, casi siempre es TB, en base a su prevalencia en la comunidad. Es por ello que, en los países con escasos o medios recursos económicos, están mucho más justificados estos ensayos terapéuticos.

Otros métodos diagnósticos

La posibilidad de realizar otros métodos diagnósticos puede ir encaminado en dos direcciones, para obtener mejores muestras de estudio, y para incrementar la rentabilidad microbiológica. Ya ha sido referido la posibilidad de recurrir al lavado gástrico o a especímenes obtenidos por broncoscopia para mejorar la calidad de las muestras que se han de estudiar. También se incluiría aquí las muestras obtenidas por biopsia o aspiración en las sospechas de TB extrapulmonar.

Para incrementar la rentabilidad microbiológica, en el niño se puede recurrir, sobre todo, a realizar la técnica de PCR en las muestras clínicas obtenidas. En niños, la sensibilidad de esta técnica es del 25-83%, según los diferentes trabajos; pero la especificidad es muy cercana al 100%. En niños, una PCR positiva es indicativo de que existe una infección reciente o enfermedad, ya que aquí se pueden excluir la TB residual, que es uno de los grandes inconvenientes para la interpretación de esta técnica. Esta PCR es muy costosa y complicada de realizar, por lo que no está indicada en los países con escasos o medios recursos económicos, en los que se debería optar por los ensayos terapéuticos mencionados previamente. En los países industrializados sí pueden tener su indicación, sobre todo porque, como se ha expuesto, disponen de más recursos y porque otros diagnósticos alternativos son más frecuentes.

El otro método que ya se comentó que podía aportar algo al diagnóstico de la TB en el niño, es el de la serología (Capítulo 8) que, aunque aporta una sensibilidad muy baja (inferior al 21-40%), en los niños tiene pocos falsos positivos y un test serológico positivo puede apoyar fuertemente el diagnóstico de enfermedad. En cualquier caso, sus resultados siempre deben interpretarse en base al resto de pruebas.

Aproximación al diagnóstico de la TB en el niño. Sistema de puntaje

Tal como se ha expuesto, al final es necesario realizar una evaluación detenida de todas las herramientas diagnósticas expuestas y adoptar una decisión. Esta decisión debe ser individualizada, motivo por el que el manejo del niño

con TB debe realizarse en un escalón superior al de los adultos con baciloscopia positiva. Sin embargo, con el fin de intentar unificar criterios y de acercarse a una estandarización en el diagnóstico de la TB en el niño, que le permita ser manejado en el nivel periférico del sistema de salud, se han elaborado múltiples sistemas de puntajes que valoran todos los apartados expuestos en este capítulo. Estos sistemas de puntaje intentan aproximaciones, más o menos cercanas, al diagnóstico de la TB en el niño. Son, por lo tanto, instrumentos diagnósticos artificiales, que pueden ser muy útiles y, a la vez, claramente criticables. Es por ello que, lo mejor, en la sospecha de TB en el niño es que éste sea evaluado por un médico pediatra que decida la actitud a seguir.

Tratamiento y prevención

En el tratamiento es en lo único que es equiparable la TB del adulto a la del niño, con la salvedad de que al ser formas con tan poca población bacilar, es mucho más difícil que se den las condiciones para seleccionar los mutantes resistentes naturales. Esto hace que se puedan administrar sólo tres fármacos (H+R+Z) en la fase inicial, debiendo ser exactamente igual la fase de mantenimiento. Además, así se evita el uso del EMB, fármaco cuyo principal efecto secundario, la alteración de la agudeza visual, no se puede evaluar en niños. La otra salvedad en el tratamiento del niño es la necesidad de corregir las dosis de acuerdo al peso de cada uno. En la Tabla 7 se exponen también las dosis para los niños. Afortunadamente, los efectos secundarios son menos frecuentes en el niño que en el adulto, aunque si estos aparecen deben ser manejados de igual forma.

En cuanto a la prevención, la mejor manera de prevenir la TB del niño es un buen control de la TB del adulto. Tal como se ha expuesto, la capacidad de contagio del niño es muy baja y, por ello, tienen poca repercusión epidemiológica. No obstante, se debe asegurar la toma del tratamiento hasta conseguir la curación del enfermo. Respecto a la búsqueda de casos, también debe realizarse de forma pasiva entre los que consultan al sistema sanitario con síntomas o signos sugestivos de TB. Sin embargo, también debe realizarse búsqueda activa de casos entre los contactos menores de 5-15 años (según los recursos y logros conseguidos en el control de la TB) de los casos con baciloscopia positiva. En cualquier caso, lo que no está justificado es el realizar cribajes tuberculínicos o estudios radiológicos masivos en población sana, ya que se ha demostrado que es muy costoso y muy poco eficiente.

En los países con escasos o medios recursos económicos, debe administrarse TITL en todos los menores de 5-15 años (ver Capítulo 13, quimioprofilaxis) que sean contacto íntimo de pacientes con TB pulmonar con baciloscopia positiva. En los países desarrollados, previo a la indicación de TITL, se debe introducir el elemento discriminatorio de la prueba de la tuberculina, tal como se expone en el Capítulo 13.

Por último, en todos los países con escasos o medios recursos económicos se debe vacunar a todos los niños al nacer, para tratar de disminuir la mortalidad infantil por formas graves de TB. Esta vacunación no está justificada en los países de baja endemia, tal como se razona en el Capítulo 13 (Vacuna BCG).

Bibliografía recomendada

1. Abernathy R S, Duttar S, Stead W W. Short course chemotherapy for tuberculosis in children. *Pediatrics* 1983; 72: 801.
2. Altet M N, Alcaide J. La tuberculosis en el niño. *Medicina Integral* 1986; 4: 164-175.
3. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1371-1395.
4. Centers for Disease Control. Tuberculosis in children. *Ped Infect Dis J* 1988; 7: 271-278.
5. Comstock G W, Livesay V T, Woolpert S F. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescents. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 131-138.
6. Crofton J, Horne N, Miller F. Tuberculosis in children. In: Crofton J, Horne N, Miller F, *Clinical tuberculosis*. London: MacMillan Education, 29-88.
7. Miller F J W. Tuberculosis in children. New Delhi: Churchill-Livingstone, 1986.
8. Nemir R L, Krasinsky K. Tuberculosis in children and in the adolescents in the 1980s. *Ped Infect Dis* 1988; 7: 335-339.
9. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento de la Tuberculosis. Guía para Programas Nacionales. Segunda Edición. Ginebra: OMS, 1997.
10. Starke J R. Modern approach to the diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Pediat Clin North Amer* 1988; 35: 441-464.
11. Styblo K, Sutherland I. Epidemiología de la tuberculosis infantil. *Bol Union Int Tuberc Enf Resp* 1982; 57: 134-141.
12. Tuberculosis infantil. Normas para el diagnóstico, prevención y tratamiento (elaboradas por las Comisiones Científicas de la UICTER). *Bol Union Int Tuberc Enf Resp* 1991; 66: 65-71.

Capítulo 15 - Tuberculosis en el paciente anciano

Resumen del capítulo

La TB es mucho más frecuente en los ancianos que el cualquier otro grupo de edad, debido a que son los que soportan la mayor prevalencia de infectados por *M. tuberculosis* (esta prevalencia es acumulativa a lo largo de toda la vida), y porque, con la edad, se adquiere un discreto grado de inmunodeficiencia natural con disminución en el número y función de los linfocitos T helper y aumento de los linfocitos T supresores, lo que incrementa la probabilidad de padecer la enfermedad por reactivación endógena.

Existe controversia sobre si los ancianos presentan manifestaciones clínicas y/o radiográficas diferentes, aunque esto parece ligado al mayor o menor grado de posible inmunodeficiencia que padezcan. Lo que sí es claro es que la prueba de la tuberculina disminuye su valor y que la rentabilidad de las técnicas microbiológicas es similar a los enfermos de edades más jóvenes. En cualquier caso, sí parece aceptado una mayor demora diagnóstica en los enfermos afectados de TB con mayor edad, retraso que puede estar condicionado por múltiples causas (memoria, confusión mental, aislamiento, otras enfermedades acompañantes con síntomas similares, etc.), pero que conlleva una mayor probabilidad de contagio.

El tratamiento es el mismo, pudiéndose conseguir la curación en todos los casos, aunque, por los problemas añadidos que suelen padecer (patologías y otros tratamientos), es necesario estrechar la vigilancia y estar alerta ante posibles efectos secundarios. Sin embargo, la mortalidad por TB es claramente superior en pacientes de edad avanzada, en clara relación con el posible déficit inmunitario, las enfermedades asociadas, los tratamientos concomitantes, el mayor grado de abandono y el retraso diagnóstico.

Por todo lo expuesto, es necesario incrementar la sospecha diagnóstica de TB en las personas mayores de 60-65 años.

Epidemiología

La distribución etárea de los casos de TB en una comunidad es un excelente parámetro epidemiológico de estudio, que es un fiel reflejo de la eficiencia que han podido tener las medidas de control llevadas a cabo en la misma. No hay que olvidar que la enfermedad tuberculosa aparece con más frecuencia en los grupos poblacionales donde existe mayor número de infectados por *M. tuberculosis*. Así, los países que han luchado adecuadamente contra

la TB en las décadas pasadas, han conseguido diagnosticar precozmente y curar a la mayoría de sus enfermos, consiguiendo con ello cortar la cadena epidemiológica de la enfermedad, al hacer desaparecer las fuentes infectantes de la comunidad. Como consecuencia de ello, las cohortes de población que han nacido en las últimas 4-5 décadas han tenido que soportar bajos riesgos de infección en la comunidad y, consecuentemente, apenas si se han infectado. Es por ello que en este grupo de países, entre los que se encuentran la mayoría de las naciones desarrolladas, la TB predomina fundamentalmente en las personas de mayor edad, grupo poblacional que aún mantiene una elevada prevalencia de infectados por *M. tuberculosis*, como recuerdo de las pésimas condiciones epidemiológicas y sociales que tuvieron que soportar en su niñez (aún no existían tratamientos eficaces para esta enfermedad). Aquí, la TB se produce, fundamentalmente, por reactivación endógena de los bacilos adquirido en el pasado y que se han mantenido años o décadas en estado latente.

Sin embargo, los países que no han empleado medidas eficaces para el control de la TB, en las últimas décadas han mantenido muchas fuentes infectantes en la comunidad y las cohortes de personas que han nacido en estos años han tenido que soportar elevados riesgos de infección. Como consecuencia de ello, se han seguido infectando y, consecuentemente, enfermando. Por este motivo, en este grupo de países, entre los que se encuentran la gran mayoría de los países con escasos o medios recursos económicos, la enfermedad predomina fundamentalmente en personas jóvenes. Contrario a lo que ocurre en los países desarrollados, aquí la TB se ocasiona, fundamentalmente, como progresión de una infección o reinfección exógena.

No obstante, todos los comentarios expresados con anterioridad son relacionados a la expresión del total de enfermos en números absolutos. Así, todos los trabajos de países en vías de desarrollo que han comunicado un predominio de la enfermedad en pacientes jóvenes, casi nunca han expresado sus cifras en tasas corregidas por 100.000 habitantes de cada grupo de edad. Esta forma de expresión, en números absolutos, es la más válida para efectuar comparaciones. Sin embargo, el no expresar los datos corregidos por tasa por 100.000 habitantes puede conllevar a la falsa creencia de que los ancianos, en los países más pobres, están relativamente libres de padecer la enfermedad. Normalmente, en los países con escasos o medios recursos económicos, suele existir una clara discrepancia entre la curva de distribución por edad expresada en número absoluto de casos (Figura 51) y la que se obtiene cuando estos se corrigen en tasas por 100.000 habitantes de cada grupo etáreo (Figura 52). El ejemplo de la distribución por edad de los nue-

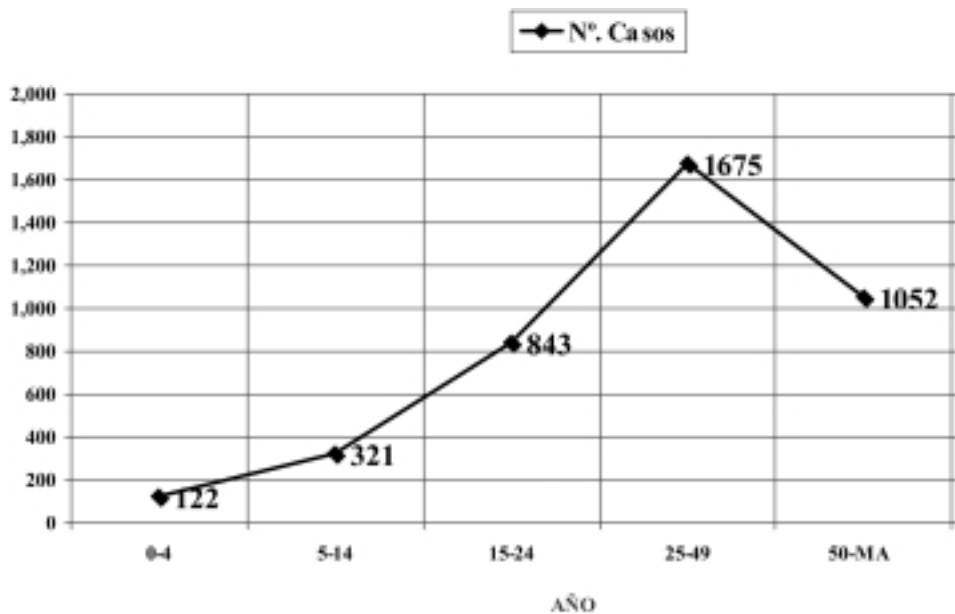


Figura 51. Nuevos casos de tuberculosis en Honduras, año 2000. Distribución por edad, en números absolutos (Fuente: Programa Nacional de la Tuberculosis de Honduras).

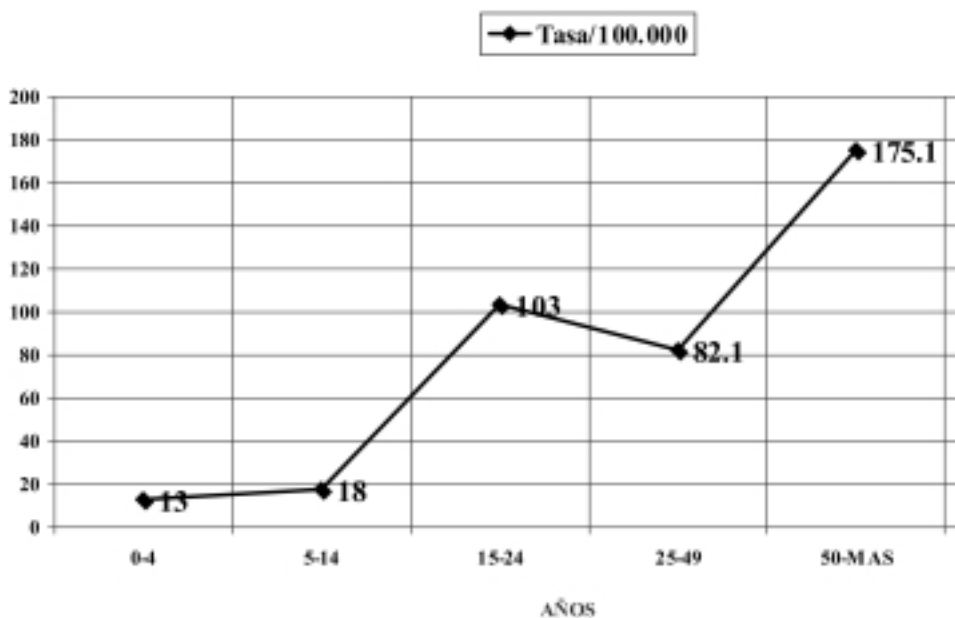


Figura 52. Nuevos casos de tuberculosis en Honduras, año 2000. Distribución por edad, en tasas / 100.000 habitantes de cada grupo etáreo. (Fuente: Programa Nacional de la Tuberculosis de Honduras).

vos casos de TB diagnosticados en Honduras en el año 2000, expresados en las Figuras 51 y 52, son un claro ejemplo.

La realidad es que los ancianos son el segmento de la población que más padece TB, independientemente del grado de desarrollo de la nación y de la eficacia de la lucha antituberculosa llevada a cabo en el pasado. Lo que ocurre en los países más pobres es que la expectativa de vida media de la población es más baja (media de 20 años menos que en los países más ricos), por lo que existen pocos ancianos, pero no se debe olvidar que estos pocos han tenido que soportar aun peores condiciones epidemiológicas y sociales que sus homónimos de los países más desarrollados. Por ello, la prevalencia de infectados por *M. tuberculosis* y la posibilidad de padecer TB en los pacientes ancianos de los países más pobres, es muy superior a la que presentan las personas mayores que viven en las zonas más ricas del planeta.

El hecho de que el segmento poblacional de mayor edad sea el que más padece la enfermedad tuberculosa es explicable por dos claros motivos. Primero, porque son los que soportan la mayor prevalencia de infectados por *M. tuberculosis*, ya que como es bien conocido, esta prevalencia es acumulativa a lo largo de toda la vida. Esto supone que, a mayor edad, mayor probabilidad de infección. El segundo viene condicionado del discreto grado de inmunodeficiencia natural que, paulatina y progresivamente, adquiere la persona con la edad.

Patogenia

Estimaciones, a partir de la anergia tuberculínica evidenciada en estudios sobre infectados y enfermos de edad avanzada con TB, e investigaciones realizadas con modelos animales y en personas ancianas sanas y afectas de TB (comparándolas con pacientes jóvenes) parecen dejar fuera de toda duda la aparición de este pequeño grado de inmunodeficiencia, que puede presumirse a partir de los 60 años y que aumenta en probabilidad e intensidad a medida que la persona envejece más. Este trastorno inmune parece estrechamente ligado a una disminución en el número y función de los linfocitos T helper y a un aumento de los linfocitos T supresores, que también podría ir acompañado de un aumento de la inmunidad humoral.

Una vez asumido el mayor riesgo de padecer TB de los pacientes mayores, su forma de desarrollo va a depender de la situación epidemiológica de las diferentes comunidades. Así, en las poblaciones con tasas importantes de enfermedad tuberculosa y de infectados en edades jóvenes, hay que presumir una muy elevada prevalencia de infectados en los grupos de mayor

edad. Estos, por su discreto grado de inmunodeficiencia, tienen una mayor tendencia a padecer la enfermedad por reactivación endógena de los bacilos que portaban en su interior desde hacía varias décadas. Sin embargo, en algunas comunidades con bajas tasas de enfermos de TB y de infectados en edades jóvenes (países industrializados), la prevalencia de infección por *M. tuberculosis* en los grupos etáreos superiores a 60 años, aunque más elevada, puede no superar el 10-25% del total. Este porcentaje de infectados tiene una mayor probabilidad de padecer la enfermedad por reactivación endógena, pero globalmente, este grupo de edad tiene una mayor sensibilidad para padecer la enfermedad por infección exógena, como ha podido ser demostrado en las epidemias nosocomiales publicadas en los países desarrollados. Es por ello que, en estas situaciones, si los ancianos viven en medios cerrados, un caso de TB (con su correspondiente demora diagnóstica) va a producir muchas nuevas infecciones que, al afectar a un segmento de la población relativamente inmunodeficiente, incrementará notablemente el riesgo de padecer TB. En algunos asilos de países desarrollados se ha llegado a detectar una tasa de enfermedad tuberculosa de cerca de 7000/100.000, cuando la tasa de la comunidad era de 16/100.000.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Quizás, el discreto trastorno inmunitario que afecta a este grupo de la población, puede condicionar el crecimiento y multiplicación de *M. tuberculosis* y la diferente presentación clínica y radiográfica defendida por algunos autores, pero no unánimemente aceptada. Así, son múltiples las publicaciones que han demostrado una mayor frecuencia de afecciones diseminadas de la enfermedad (probadas o sospechadas) y una presentación clínica en la que predominan más los síndromes de afectación general. Sin embargo, este punto aún se puede considerar controvertido y son también múltiples los autores que no han comunicado diferencias entre los jóvenes y los mayores, con respecto a los órganos afectos y al síndrome clínico de inicio.

También se puede considerar aún controvertida la presentación radiográfica, con trabajos que evidencian una mayor frecuencia de afecciones de lóbulos inferiores y de lesiones no típicas o diseminadas de TB, aunque otros artículos no encuentran diferencias significativas con respecto a la TB que padecen los segmentos más jóvenes de la población. Quizás, esta controversia pueda tener una explicación patogénica en base al grado de déficit inmunitario de que son portadores los diferentes enfermos estudiados, dato que falta en todos los trabajos que han tratado de encontrar diferencias clínico-

radiológicas entre la TB de las personas de mayor edad. Así, a mayor grado de inmunodeficiencia de los enfermos incluidos en el estudio, mayor probabilidad existirá de que aparezcan afecciones diseminadas de la enfermedad, presentaciones clínicas como síndromes generales y lesiones radiográficas no típicas. En este sentido, es necesario resaltar que el grado de inmunodeficiencia en el anciano no sólo le viene conferida por su edad avanzada, sino también por el número importante de enfermedades asociadas que suelen padecer, así como por las peores condiciones de vida y posible desnutrición de que son portadores muchos de ellos. Un hecho que sí es aceptado con unanimidad es el de que están afectos de un mayor número de enfermedades asociadas.

En cualquier caso, sí parece aceptado una mayor demora diagnóstica en los enfermos afectos de TB con mayor edad, retraso que conlleva una mayor probabilidad de contagio, sobre todo si el enfermo está ingresado en instituciones cerradas. Esta demora puede estar condicionada por múltiples causas, incluidas las que afectan a su memoria, mayor grado de confusión mental y el aislamiento que le condicionan la pérdida parcial de algunos de sus sentidos, como vista, oído e, incluso, capacidad de expresión. Sin embargo, la causa principal es que el anciano, frecuentemente, es portador de otras enfermedades crónicas, muchas de las cuales son causantes de una sintomatología similar a la TB.

Además, algunas técnicas diagnósticas tienen menor sensibilidad en este grupo de población. Así, es unánimemente aceptado que la prueba de la tuberculina disminuye claramente su valor, tanto para el diagnóstico de enfermedad como para el de la infección, en clara relación con el trastorno inmunitario que les aparece con la edad. Es por ello que, en los países más ricos, nunca puede aceptarse como suficiente el realizar una sola PT en este grupo de personas (en el estudio de la infección o de la enfermedad), debiendo exigirse la realización de una segunda y hasta una tercera PT (con intervalos de 1 semana entre cada una de ellas) si las anteriores son negativas. De esta forma, se perseguirá encontrar el fenómeno de empuje (“*booster effect*”) que estas dosis de tuberculina pueden efectuar sobre el olvido de la memoria inmunitaria, actuación que se ha mostrado eficaz en todos los trabajos realizados sobre personas de edad avanzada. Este fenómeno de empuje también se denomina “reacción anamnésica”. Sin embargo, esta actuación no está indicada en absoluto en los países con escasos o medios recursos económicos, ya que, en estos lugares, la gran mayoría de las personas ancianas están infectadas por *M. tuberculosis*, además de las tremendas limitaciones que allí tiene la PT (Capítulo 6).

En relación a la rentabilidad de las técnicas microbiológicas, ésta parece cercana a la encontrada en las personas más jóvenes, siempre que estos reproduzcan el mismo tipo de lesiones. Es obvio que en los trabajos que demuestren mayor frecuencia de formas no típicas, con mayor predominio de infiltrados que de formas cavitarias, la rentabilidad de la baciloscopia y del cultivo puede descender. Todo está en relación, por lo tanto, con la población bacilar de las lesiones.

Por último, incluso existen publicaciones que demuestran una diferente presentación del granuloma tuberculoso en algunas formas de TB del anciano, con la repercusión que ello puede conllevar en el estudio anatómico-patológico de las muestras de biopsia. Así, se ha descrito una variedad que puede afectar al anciano, la denominada TB “arreactiva”, de presentación frecuentemente miliar y en la que el granuloma caseoso clásico, en lugar de estar rodeado de abundantes células inflamatorias, lo está de un gran número de bacilos, pero con ausencia de estas células. Esta forma de presentación, relacionada a una respuesta inadecuada del sistema inmune celular, se presenta más frecuentemente con fiebre y pérdida de peso, pero sin signos típicos (incluido sin tubérculos coroideos), aunque el hígado y bazo sí pueden estar afectados.

Tratamiento y pronóstico

La TB del anciano, al igual que en los pacientes más jóvenes, se cura con las mismas pautas recomendadas para éstos, aunque existen algunos trabajos que demuestran el menor efecto de esta terapéutica. Con respecto al tratamiento, es necesario realizar una serie de comentarios. El primero de ellos va ligado a algunos trabajos que parecen demostrar la necesidad de un mayor tiempo para la negativización de los cultivos, quizás motivado, nuevamente, por el menor apoyo que tienen del sistema inmunitario (también se podría relacionar con un posible menor efecto del tratamiento). El segundo está relacionado con la adherencia al tratamiento, dificultada por factores como la pérdida de memoria (mayor incapacidad de recordar posología), confusión mental, mayor incapacidad para comprender el alcance de su enfermedad y la dosis exacta de la medicación e, incluso, problemas de visión para reconocer los comprimidos a tomar. Esto hace que tenga que ser un grupo en el que debe existir algún tipo de supervisión sobre la toma de la terapéutica.

El último comentario y más importante, lo condiciona la mayor toxicidad de los fármacos antituberculosos en pacientes mayores y las interacciones de algunos de ellos. Así, el riesgo de hepatotoxicidad, fundamentalmente por

INH, es mucho más elevado en los pacientes de mayor edad (más del doble con respecto a los jóvenes adultos), lo que puede justificar el control periódico de las pruebas de función hepática. Lo mismo ocurre con la nefrotoxicidad, en los casos en los que es necesario usar S, hecho que obliga a monitorizar la función renal y a disminuir la dosis. Por último, es necesario recordar el efecto inductor enzimático de RMP y la necesidad, por lo tanto, de monitorizar e incrementar dosis de fármacos tan usados en las personas mayores, como la digoxina, antiepilépticos, corticoides, tolbutamida, etc.

Por todo lo expuesto, y a pesar de que se puede conseguir la curación en todos los casos, la mortalidad por TB es claramente superior en pacientes de edad avanzada. En este segmento poblacional la mortalidad ha aumentado en los últimos años, incluso en los países desarrollados. Esta mayor mortalidad se ve condicionada por muchos factores, incluidos muchos de los comentados, como el déficit inmunitario, las enfermedades asociadas, el mayor grado de abandono y el retraso diagnóstico.

Control

Por todo lo expuesto, es necesario incrementar la sospecha diagnóstica de TB en las personas mayores de 60-65 años, el grupo poblacional con mayores tasas de la enfermedad y en el que la presentación clínico-radiográfica, las enfermedades asociadas y la diferente rentabilidad de las técnicas diagnósticas conllevan una mayor demora diagnóstica. Este retraso no sólo es de vital importancia en términos de salud pública (mayor tiempo de contagio), sino también para el propio enfermo, hecho que ha condicionado que la TB sea una patología encontrada con relativa frecuencia en los trabajos realizados con autopsias. En estos estudios necrópsicos se ha demostrado una frecuencia de TB notablemente superior en los grupos poblacionales de mayor edad y, quizás lo más importante, casi la mitad de las TB encontradas en estas autopsias no habían tenido la oportunidad de acceder a un tratamiento por no haber sido diagnosticadas durante la vida del enfermo.

Bibliografía recomendada

1. Adambekov D A. Natural killer cells in middle-aged and elderly tuberculosis patients. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 1995; 1: 18-21.
2. Caminero J A. Tuberculosis en el paciente anciano. An Med Intern (Madrid) 1997; 14: 163-166.
3. Davies P D. Tuberculosis in the elderly. J Antimicrob Chemother 1994; 34 (Suppl A): 93-100.

4. Dorken E, Grzybowski S, Allen E A. Significance of the tuberculin test in the elderly. *Chest* 1987; 92: 237-240.
5. Edlin G I. Active tuberculosis unrecognized until necropsy. *Lancet* 1978; 1: 650.
6. Liaw Y S, Yang P C, Yu C J, et al. Clinical spectrum of tuberculosis in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 256-260.
7. Morris C D W. Pulmonary tuberculosis in the elderly: a different disease. *Thorax* 1990; 45: 912-913.
8. Rieder H L, Kelly G D, Bloch A B, Cauthen G M, Snider D E. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. *Chest* 1991; 100: 678-811.
9. Roberts-Thomson I C, Whittingham S, Youngchaizud U, Mackay I R. Ageing, immune response and mortality. *Lancet* 1974; 2: 368.
10. Stead W W, Dutt A K. Tuberculosis in the elderly. *Semin Respir Infect* 1989; 4: 189-197.
11. Stead W W, Lofgren J P, Warren E, Thomas C. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. *N Engl J Med* 1985; 312: 1483-1487.
12. Van den Brande P, Demedts M. Pulmonary tuberculosis in the elderly: diagnostic difficulties. *Eur J Med* 1992; 1: 224-229.
13. Van den Brande P, Van Steenberghe W, Vervoort G, Demedts M. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1705-1708.
14. Van den Brande P, Vijgen J, Demedts M. Clinical spectrum of pulmonary tuberculosis in older patients: comparison with younger patients. *J Gerontol* 1991; 46: M204-209.

Capítulo 16 - Tuberculosis y SIDA

Resumen del capítulo

El impacto que puede tener la infección con el VIH sobre la situación epidemiológica de la TB depende de cuatro factores principales: 1) prevalencia de la infección con el VIH y su tendencia en la comunidad, 2) Prevalencia de la infección tuberculosa y su tendencia y del riesgo de infección y su tendencia en los sujetos entre 15 y 49 años, 3) patrón de transmisión de la infección por el VIH, y 4) riesgo de los doblemente infectados por VIH y *M. tuberculosis* de padecer TB. En base a estas variables se puede apreciar que el impacto que está teniendo la epidemia de SIDA sobre el problema de la TB es completamente diferente de las naciones más pobres (severo impacto) a las más ricas del planeta (escasa influencia).

La inmunodepresión causada por el VIH es capaz de aumentar la incidencia de TB por los tres mecanismos clásicos: 1) reactivaciones endógenas, 2) progresión de infecciones recientes, y 3) reinfecciones exógenas.

Por su parte, el diagnóstico en estos enfermos puede ofrecer algunas dificultades importantes, que van a depender, fundamentalmente, del grado de inmunodepresión que presente el enfermo en el momento del diagnóstico. Así, mientras en los enfermos que aún tengan buen nivel de defensas (linfocitos CD4 por encima de 300), los métodos diagnósticos ofrecerán una rentabilidad similar a la de los pacientes no infectados por VIH, en los que la inmunodepresión sea avanzada no será lo mismo, y podrán presentar mayor nivel de dificultad, tanto clínica, como radiológica, como en la interpretación de la prueba de la tuberculina y en la explotación de resultados de anatomía patológica. Sin embargo, las técnicas microbiológicas ofrecen un rendimiento similar, aunque es necesario extremar la obtención de buenas y múltiples muestras.

Por último, el tratamiento debe ser el mismo, aunque por la mayor tasa de complicaciones y, sobre todo, de interacciones medicamentosas que presentan estos enfermos, deben ser manejados por médicos expertos en el tema. Especial importancia tienen las interacciones farmacológicas entre los fármacos antituberculosos (sobre todo R) y los antirretrovirales (sobre todo los inhibidores de las proteasas). Por su parte, la quimioprofilaxis está siempre indicada, preferiblemente con 9 meses de H.

A lo largo de toda su historia, la especie humana ha sido periódicamente atacada por diferentes microorganismos que han puesto en peligro su propia existencia. Aunque algunos de ellos, como los agentes productores de la TB o la malaria, llevan ya miles de años causando millones de muertes anuales.

Ocasionalmente, la emergencia o reemergencia de un microorganismo acaba ocasionando una inesperada y catastrófica pandemia de consecuencias impredecibles. Eso mismo ha ocurrido en el siglo XX, durante el cual, a las viejas epidemias se sumaron dos inesperados cataclismos sanitarios. Uno de ellos es ya remoto, la pandemia de gripe que comenzó en 1918 y que en menos de 3 años causó la muerte de, aproximadamente, 25 millones de personas en todo el mundo. La otra gran pandemia del siglo XX comenzó cuando, en el verano de 1981, un hombre homosexual fue atendido en Estados Unidos por una infección oportunista, debida a una inmunodeficiencia severa no explicable con los conocimientos que se tenían hasta la fecha. Sorprende que el posteriormente identificado como virus de la inmunodeficiencia humana haya podido llegar a extenderse de tal forma por el mundo en menos de dos décadas, causando tal número de infectados, enfermos y muertos. Sorprende además porque no es un microorganismo que se transmita por vía aerógena o digestiva, sino sólo por la interrelación humana, lo que teóricamente debería hacer más lenta su expansión y diseminación en la comunidad. En la actualidad, no existe ninguna parte del mundo que esté libre de este nuevo patógeno, cuyos efectos devastadores aún es difícil poderlos predecir para el futuro. Todo ello ha llevado a aceptar que esta terrible pandemia llevaba bastante más tiempo entre la especie humana, sobre todo en algunas zonas desfavorecidas del planeta como el Africa Sub-Sahariana.

En realidad, si se hubiese diseñado un microorganismo que fuese capaz de comportarse como un auténtico amigo de *Mycobacterium tuberculosis*, no hubiese salido tan perfecto como el VIH, capaz de atacar selectivamente, bien matándolas o alterándolas en su función- a aquellas células de nuestro sistema inmune capaces de defendernos de la agresión del bacilo de Koch. En la actualidad, es ya bien aceptado que una de las más viejas endemias que afectan a la humanidad, la producida por la TB, y la más reciente pandemia instaurada en la especie humana, la producida por el VIH, están uniendo de tal forma sus efectos patógenos que ya son la primera causa de muerte en extensas zonas del mundo, estimándose que importantes regiones de los países más pobres del planeta van a quedar literalmente desiertas de población joven en las próximas décadas, por la asociación mortal de estos dos patógenos.

En este capítulo se hará una detallada exposición de cómo están confluyendo las dos epidemias en el mundo, y se repasará la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la TB asociada al SIDA. Algunos de estos puntos ya han sido referidos en sus respectivos capítulos, por lo que aquí sólo se remarcará lo más importante.

Confluencia de dos epidemias

La epidemia de SIDA está interfiriendo con el equilibrio natural que existía entre bacilo tuberculoso y huésped, que aun antes de la quimioterapia se estaba volcando en favor del hombre. Es evidente, por lo tanto, que las armas y recursos que existen disponibles para controlar la TB, están siendo insuficientes para evitar una nueva epidemia de esta enfermedad a escala mundial.

El impacto que puede tener la infección por el VIH sobre la situación epidemiológica de la TB depende de cuatro factores principales:

1. Prevalencia de la infección por el VIH y su tendencia en la comunidad.
2. Prevalencia de la infección tuberculosa y su tendencia, y del riesgo de infección y su tendencia en los sujetos entre 15 y 49 años.
3. Patrón de transmisión de la infección por el VIH.
4. Riesgo de los doblemente infectados por VIH y *M. tuberculosis* de padecer TB.

Prevalencia de la infección por el VIH y su tendencia en la comunidad

A finales del año 2002, la OMS estimaba que existían en el mundo más de 42 millones de personas que vivían con VIH/SIDA en el mundo, habiendo fallecido ya por esta causa más de 26 millones. Pero de todos es conocido que a nivel mundial esta pandemia sigue aumentando año a año, y así, en 2002 se estimó que se produjeron 5,6 millones de nuevas infecciones por VIH, cifra muy similar a la del año 2000. Quizás el mejor reflejo de la devastadora extensión de este patógeno es apreciar que, tanto en 2002 como en 2000, cada año murieron por esta enfermedad alrededor de 2,6 millones de personas. Sin embargo, la afección de las distintas zonas del mundo por el VIH es tremendamente desigual y ya el 95% de los casos se localizan en los países más pobres, algo similar a lo observado con la TB. Son, por lo tanto, dos patógenos que, paulatinamente, han ido desplazándose hacia las poblaciones más vulnerables del planeta. Así, a finales del año 2002 ya se calculaba que el 70% de los casos VIH/SIDA estaba localizado en el África Sub-Sahariana, el 20% en el Sudeste Asiático y en el Pacífico Occidental y un 5% en América Latina y El Caribe. De acuerdo a las predicciones de la División de Población de la Organización de las Naciones Unidas, entre los años 2010 y 2015 la expectativa de vida en los nueve países de África con la más alta prevalencia de infección por VIH se verá reducida en una media de 16 años. Esto añade un obstáculo más al desarrollo de estos países, ya que está afectando a la población económicamente activa.

La situación es completamente diferente en los países industrializados, donde sólo se localiza el 5% de los afectados por el VIH/SIDA y el 5% de los doblemente infectados por *M. tuberculosis* y VIH (Figura 53). A esto hay que sumar que estos países disponen de todos los recursos e infraestructura para aplicar buenos PNT, y que, por las circunstancias que posteriormente se van a analizar, la asociación de estos dos patógenos no está ocasionando los mismos efectos que en los países más pobres. Además, desde el año 1996 existen tratamientos anti-VIH (antirretrovirales) de alta eficacia, pero tremendamente caros, lo que limita su posible uso sólo a los países industrializados. De nuevo, las zonas del planeta más afectadas por el problema no se podrán beneficiar de estos tratamientos. Son los denominados HAART (*highly active antiretroviral therapy*), que en español se deberían denominar TARGA (*tratamiento antirretroviral de gran actividad*), y que son capaces de producir incrementos notables y mantenidos de los linfocitos CD4⁺ en sangre periférica, así como de disminuir la carga viral plasmática a valores indetectables.

Por lo tanto, es bien aceptado que la epidemia de VIH está completamente descontrolada en el mundo. Además, es necesario tener en cuenta que aún no sabemos:

1. El número de infectados por VIH que hay en el mundo y la proporción exacta de infectados que desarrollarán SIDA.
2. El número de individuos con conductas de alto riesgo de contraer la infección por VIH que hay en los distintos países.
3. La eficacia real que tienen los programas preventivos para modificar conductas de riesgo en diferentes condiciones epidemiológicas.

Prevalencia de la infección tuberculosa y su tendencia, y del riesgo de infección y su tendencia en los sujetos entre 15 y 49 años

La TB ha sido el principal flagelo de la humanidad durante la primera mitad del siglo XX. Tal como se expuso en el Capítulo 4, actualmente se estima que una tercera parte de la población mundial, cerca de dos mil millones, están infectados con el bacilo de Koch. En la mayoría de los países en desarrollo más de la mitad de la población adulta está infectada, lo que representa un enorme reservorio del que pueden derivar nuevos casos de TB si estos individuos ven disminuir sus defensas inmunitarias.

El SIDA ha sorprendido a muchos países en un mal momento epidemiológico, cuando aún tienen una alta proporción de individuos infectados por *M. tuberculosis*. Además, es triste observar que, en los países de alta preva-

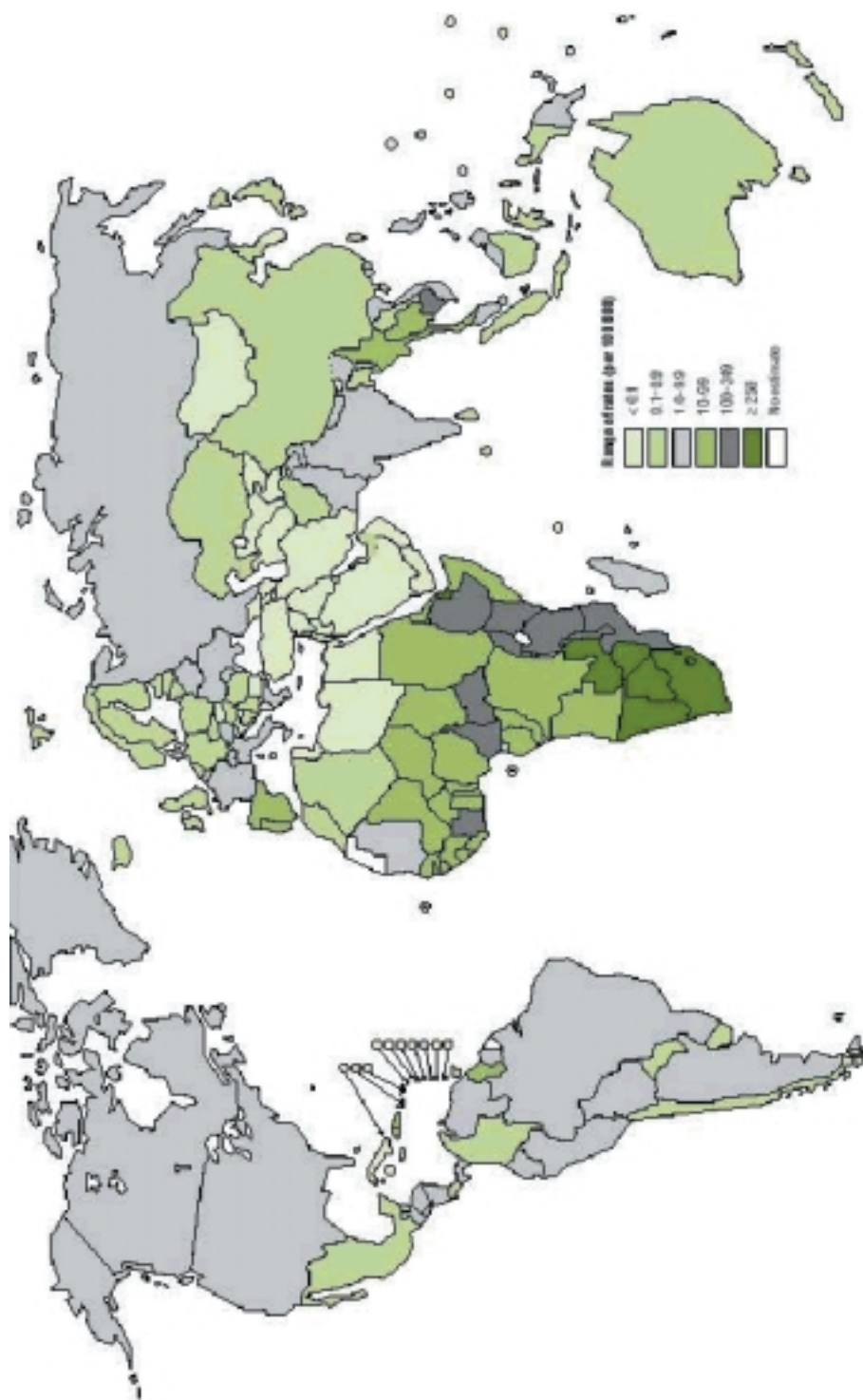


Figura 53. Mapa mundial de la distribución estimada de los casos de tuberculosis infectados por el VIH. Datos OMS 1999.

lencia, la TB predomina en los individuos jóvenes de 15-49 años (Figura 51), que son también las edades más proclives para infectarse con el VIH. Por otra parte, la incidencia de la TB, el llamado riesgo anual de infección, se mantiene demasiado elevado y, lo que es peor, no muestra tendencia a disminuir en forma significativa en extensas regiones del mundo pobre. Se puede comparar la situación de Holanda, por ejemplo, donde el riesgo de infección disminuyó entre el 10 y el 14% anual durante los últimos 40 años, de modo que, actualmente, la prevalencia de infectados es inferior al 0,5% a los 20 años y al 15% a los 50 años. Esto hace estimar que pueda “erradicar” la TB en pocos decenios más. La situación es completamente diferente en algunos países africanos, donde encuestas tuberculínicas sucesivas han demostrado que el riesgo de infección tuberculosa se ha mantenido en niveles elevados (alrededor del 2-3%) durante los últimos diez años. Algo similar está ocurriendo en Asia, el mayor reservorio mundial de infectados por *M. tuberculosis*.

Por lo tanto, mientras la TB continúa completamente descontrolada en la gran mayoría de los países pobres, en las naciones desarrolladas declina desde hace más de dos siglos, coincidiendo con la mejora de las condiciones socioeconómicas de la comunidad. Este declive se ha incrementado notablemente en los últimos 40 años, con la posibilidad de obtener la curación de todos los casos de TB al aplicar buenos esquemas terapéuticos. Así, mientras en los últimos 40 años los países desarrollados han seguido acertados PNT que se han encargado de detectar precozmente y de curar a la mayoría de los enfermos, las naciones en vías de desarrollo escasamente han luchado contra esta enfermedad y han mantenido un elevado número de casos infectantes en la comunidad, al no conseguir detectarlos o curarlos. Por ello, las cohortes de personas que han nacido en los últimos 40 años han tenido que soportar muy diferentes riesgos de infección en las distintas áreas del mundo, lo que ha condicionado que mientras el 80% de los infectados en los países desarrollados tiene más de 50 años, en las naciones en vías de desarrollo el 75% tiene menos de esta edad. Esta diferente distribución de los infectados va a influir de forma muy desigual en el problema añadido que está ocasionando la infección por el VIH, ya que el 90% de los infectados por este patógeno tienen menos de 50 años.

Por todo lo expuesto previamente, se puede apreciar que a la TB se le ha dado una ventaja de varias décadas, en las que se podía haber realizado un buen control a nivel mundial, y no se ha llevado a cabo. Es por ello que ahora los errores cometidos en el pasado están siendo pagados muy caros en la gran mayoría de los países, sobre todo con el advenimiento de esta epidemia de VIH.

Patrón de transmisión de la infección por VIH

Han sido descritos tres patrones principales de transmisión del VIH. El de tipo I afecta de preferencia a los homosexuales y drogadictos por vía inyectada y es el que se observa, fundamentalmente, en Estados Unidos y Europa. En el de tipo II predomina la transmisión heterosexual. El de tipo III es menos definido y abarca las regiones del mundo donde el SIDA es aún muy poco prevalente. Pueden darse toda clase de combinaciones entre estos patrones, que explican las notables variaciones en la epidemiología de la infección con el VIH que se observan en distintas partes del mundo.

La transmisión de tipo I, sobre todo la que afecta a los homosexuales con prácticas de riesgo, tiene pocas probabilidades de aumentar en forma significativa el problema de la TB, ya que compromete a una población que, con frecuencia, tiene una prevalencia de infección tuberculosa baja y decreciente. La que afecta a los drogadictos, desde el punto de vista de la TB es más peligrosa, ya que se trata de un grupo más debilitado, que está infectado en un porcentaje más elevado por el bacilo de Koch. Sin embargo, por su menor magnitud, se estima que tampoco interferirá seriamente en la tendencia decreciente de esta enfermedad en los países en desarrollo. Además, este grupo de los drogadictos se puede considerar como un grupo relativamente autolimitado, ya que los que se han infectado previamente acabarán muriendo o controlando su enfermedad con los tratamientos antirretrovirales, y es difícil prever un incremento de los infectados por esta causa, ya que las personas que se están sumando a la drogadicción no están utilizando la vía parenteral, en gran parte por miedo al SIDA. Por su parte, las campañas que se han realizado para prevenir la transmisión del SIDA entre los homosexuales han demostrado ser mucho más eficaces que las que se han realizado sobre el grupo de los heterosexuales.

En cambio, la transmisión de tipo II, está ejerciendo y ejercerá un considerable impacto en el problema de la TB, dado que se presenta en países cuya población adulta joven ya está infectada por *M. tuberculosis* en una alta proporción. El patrón II es el predominante actualmente en Africa, Asia, Caribe y en algunas regiones de Latinoamérica, donde, entre un 50-80% de las prostitutas ya están infectadas con el virus, y donde la transmisión perinatal está determinando un aumento alarmante de la mortalidad infantil por SIDA. Por otra parte se estima que el tiempo de doblaje del número de casos de SIDA es más corto en el patrón II y, para peor, las medidas preventivas, que se calcula que podrían reducir en un 50% la transmisión de la infección en el patrón I, solo lograrían una reducción de alrededor del 30%, en el

mejor de los casos, en los que se contagian siguiendo el patrón II. Esto en parte se debe a la dificultad de identificar a los bisexuales, que predominan en las sociedades restrictivas, a una relación de infectados hombre/mujer más cercana a 1, lo que aumenta las posibilidades de transmisión por vía sanguínea y a la mayor transmisión madre-hijo.

Desafortunadamente, la transmisión heterosexual se está haciendo cada vez más frecuente también en otros países que tienen una alta prevalencia de infectados con el bacilo tuberculoso en la población adulta sexualmente activa, hasta el extremo que la OMS señaló que, a partir de 1990, la transmisión heterosexual es la que predomina en el mundo. Esquemáticamente, se podría decir que a mayor número de relaciones sexuales con diferentes personas, mayor es el riesgo de infección por VIH.

Riesgo de los doblemente infectados por VIH y *M. tuberculosis* de padecer TB

Conociendo el porcentaje de infectados por el VIH y el porcentaje de infectados por *M. tuberculosis* en la población de 15-49 años, es posible estimar la proporción de individuos infectados simultáneamente por el virus y por el bacilo que hay en una comunidad.

La infección por el VIH aumenta 20-40 veces la posibilidad de que un infectado por *M. tuberculosis* desarrolle TB. Además, se estima que el 4-8% de los doblemente infectados por VIH y *M. tuberculosis* enfermarán de TB anualmente, de modo que, dependiendo del tiempo que vivan, puede esperarse que alrededor de la mitad de los doblemente infectados enfermen de TB. La sobrevivencia promedio de los infectados con el VIH pasa a ser, así, un nuevo factor vital en el impacto que la epidemia de SIDA pueda llegar a tener sobre el problema de la TB.

En algunos países se ha determinado que un número creciente de tuberculosos recientemente diagnosticados están infectados por el VIH, en proporciones que oscilan entre el 30 al 60% en algunas poblaciones de África, Estados Unidos y América Latina. Por otra parte, la proporción de enfermos de SIDA que se presentan con alguna forma de TB es ya superior al 50% en algunas regiones de África, alcanzando al 20% en las grandes ciudades de América Latina. Aun en los países más desarrollados, que por tener una prevalencia de infección tuberculosa muy baja a las edades que afecta el SIDA, se creía que estaban libres de riesgo, la cantidad de infectados VIH que presentan una TB en grupos especiales como los drogadictos intravenosos, los inmigrantes y las minorías, sigue siendo significativo.

De este modo, en algunas regiones y, especialmente en algunos grupos humanos, la tuberculosis ha pasado a ser la principal infección que complica al SIDA. No es de extrañar que estudios epidemiológicos estén demostrando un aumento alarmante en la incidencia de TB en extensas regiones del planeta, en las cuales esta epidemia distaba mucho de estar controlada. En algunos países de Africa, por ejemplo, la incidencia de TB se ha más que duplicado recientemente.

Como consecuencia lógica de la distribución mundial de los infectados por VIH y por *M. tuberculosis*, el mapa de la distribución de los doblemente infectados (Figura 53) evidencia que el 95% de ellos se encuentra en los países más pobres del planeta, los que están sufriendo, preferentemente, este flagelo.

Impacto del VIH sobre el problema de la TB a nivel mundial

Concluyendo lo expuesto en los puntos anteriores, se puede apreciar que el impacto que está teniendo la epidemia de SIDA sobre el problema de la TB es completamente diferente de las naciones más pobres a las más ricas del planeta. En los países industrializados, además de que sólo tienen el 5% de los infectados por VIH y de los doblemente infectados por este patógeno y por *M. tuberculosis* (Figura 53), los grupos de transmisión de SIDA se concentran fundamentalmente en los homosexuales y en los drogadictos intravenosos. Ya se ha expuesto que los drogadictos forman un grupo relativamente cerrado que tiende a extinguirse y las medidas de control del SIDA sobre los homosexuales pueden llegar a ser el doble de eficaces que si se instauran sobre los heterosexuales, principal grupo de transmisión en los países en vías de desarrollo. Además, como ya se ha expuesto, en los países desarrollados el 80% de los infectados por *M. tuberculosis* son mayores de 50 años, mientras que el 85-90% de los infectados por el VIH se encuentran por debajo de esa edad. Por ello, los dos grupos poblacionales de infectados, *M. tuberculosis* y VIH, no van a coincidir, lo que, sumado a los patrones de transmisión expuestos, ha motivado que el impacto que el VIH ha tenido y va a tener sobre el problema de la TB en estos países industrializados ha sido y será limitado. Sin embargo, en las naciones en vías de desarrollo, además de que tienen un gran número de infectados por ambos patógenos, éstos están coincidiendo en los mismos grupos de edad (población de 20-45 años), lo que sumado a su más ilimitado patrón de transmisión de SIDA (heterosexualidad), conlleva a que el impacto que el VIH está teniendo sobre el problema de la TB sea terrible. Por ejemplo, en el Africa Subsahariana y

algunas zonas del Caribe, donde la prevalencia de ambas infecciones es la más elevada del mundo, el reciente importante incremento del número de casos de TB ha hecho fracasar los ya deficitarios servicios de salud, contribuyendo a un severo déficit de camas hospitalarias, medicamentos y personal. No hay duda de que esta situación va a continuar empeorando en las próximas décadas.

Patogenia

Es sabido que el VIH es un virus linfotrofo que infecta y eventualmente destruye a los linfocitos CD4 o helper, mediante una glicoproteína de su envoltura (GP 120), que es complementaria con el receptor CD4. El linfocito infectado ve alterada su función, siendo incapaz de responder a antígenos solubles o a antígenos unidos a células y disminuyendo la liberación de interferón gama, interleuquina 2 y otras linfoquinas activadoras de los macrófagos. Las células infectadas, además, expresan en su superficie la GP 120 y, a través de ésta, se unen a otros linfocitos CD4 no infectados, formando sincisios celulares patológicos. El VIH también infecta a los macrófagos y otras células fagocíticas, sin destruirlas, pero comprometiendo su función, de modo que disminuyen su quimiotaxis y su capacidad bactericida sobre microorganismos intracelulares.

Además, los macrófagos actúan como verdaderos caballos de Troya, transportando el virus a órganos más inaccesibles, como el sistema nervioso central. Se ha calculado que cada individuo infectado con el VIH, sin tratamiento antirretroviral, reduce su población de linfocitos CD4 alrededor de $70/\text{mm}^3$ por año, lo que determina una progresiva disminución de la inmunidad celular que facilita la reactivación de infecciones intracelulares como la TB. Es así como se ha establecido que la infección por VIH es, actualmente, el factor de más alto riesgo para que un infectado con el bacilo de Koch, ya sea reciente o antiguo, pueda progresar a enfermedad.

La inmunodepresión causada por el VIH es capaz de aumentar la incidencia de TB por los tres mecanismos clásicos:

1. Reactivaciones endógenas, a partir de focos durmientes derivados de infecciones remotas. Este sería el mecanismo más frecuente y, en ausencia de depresiones severas de la inmunidad celular, determinaría formas de TB cavitarias y bacilíferas, más o menos típicas.
2. Progresión de infecciones recientes, con el desarrollo de TB más agudas y más atípicas, de difícil diagnóstico, con frecuentes diseminaciones hematógenas, que recuerdan las formas más graves de TB primaria de los niños.

3. Re infecciones exógenas, en sujetos previamente infectados por *M. tuberculosis* que, al perder gran parte de su memoria inmunitaria, progresan a enfermedad.

Trabajos realizados con el aporte de la biología molecular en la última década, han evidenciado la tremenda importancia de las infecciones y, sobre todo, de las re infecciones exógenas en la TB que padecen los sujetos con SIDA severamente inmunodeprimidos.

Por otra parte, la TB puede, a su vez, influir desfavorablemente en la evolución natural de la infección por el VIH. En efecto, la estimulación de linfocitos CD4 portadores del virus en forma latente, puede activarlos. En este sentido, se ha comprobado que, a pesar de que la TB responde igualmente bien a la quimioterapia, tanto en los infectados con el virus como en los no infectados, los individuos con SIDA que hacen una TB, a igual nivel de inmunodepresión, tienen una menor sobrevida.

Diagnóstico

El diagnóstico de la TB en los enfermos infectados por el VIH puede ofrecer algunas dificultades importantes, que van a depender, fundamentalmente del grado de inmunodepresión que presente el enfermo en el momento del diagnóstico (ver Capítulo 7). Así, mientras los enfermos tengan buen nivel de defensas (linfocitos CD4 por encima de 300), los métodos diagnósticos ofrecerán una rentabilidad similar a la de los pacientes no infectados por VIH. Sin embargo, en los enfermos severamente inmunodeprimidos, la dificultad diagnóstica se incrementa.

Respecto a las manifestaciones clínicas (Capítulo 7), si los enfermos no han desarrollado todavía una inmunodeficiencia importante, los síntomas suelen ser similares a los observados en los demás pacientes. Sin embargo, en el enfermo severamente inmunodeprimido, el cuadro clínico inicial acostumbra a ser más inespecífico, con predominio de síntomas generales (fiebre nocturna, astenia, pérdida de peso, adenopatías periféricas, etc.), frecuente prueba de la tuberculina negativa y con una elevada tasa de localizaciones extrapulmonares. Es por ello que, en todo enfermo de SIDA, siempre se debe realizar una búsqueda activa de casos o infectados de TB.

Referente a la radiología de la TB en los infectados por el VIH, la expresión de las distintas imágenes también va a depender del grado de inmunodepresión que padezca el enfermo (Capítulo 7). Si ésta no es severa y el enfermo había sido infectado en el pasado, lo mas normal es que ocurra una reactivación endógena de estos bacilos y se producirán las lesiones típicas de la TB postprimaria. Si, por el contrario, la inmunodepresión es severa,

cualquier exposición a una fuente de contagio e, incluso, una reactivación endógena, no encontrará apenas oposición por parte de las defensas del organismo y se producirán, predominantemente, las lesiones típicas de la TB primaria, con frecuente afección linfática y diseminaciones hematógenas. En éste último caso son frecuentes las radiografías de tórax normales y la frecuente participación extrapulmonar.

En cualquier caso, como en el resto de los casos de TB, lo más importante es poder llegar al diagnóstico de certeza mediante técnicas microbiológicas. Por regla general, la rentabilidad de estas técnicas será similar a cuando se emplean en enfermos sin infección por VIH, aunque en este tipo de pacientes es necesario extremar el cuidado para intentar obtener el mayor número posible de muestras y de la mejor calidad. Así, en los enfermos con SIDA, en los que la TB diseminada es mucho más frecuente, se debe valorar el recoger todas las muestras posibles para confirmar el diagnóstico. Estas incluirían: esputo, orina, líquido cefalorraquídeo, biopsias de diferente órganos, etc. En aquellos enfermos con inmunodeficiencia severa y fiebre de origen desconocido se puede obtener rentabilidad realizando tres hemocultivos para *M. tuberculosis*.

Por último, también es necesario resaltar que en los casos de SIDA severamente inmunodeprimidos, la rentabilidad del estudio anatómico-patológico de las piezas de biopsia disminuye claramente, en relación con la imposibilidad que tienen estos enfermos de realizar granulomas frente a la agresión de *M. tuberculosis*.

Tratamiento y quimioprofilaxis

En los pacientes infectados por VIH se deben administrar las mismas pautas de tratamiento que en los no infectados. Tan sólo se debe realizar un seguimiento más cercano del enfermo por su mayor número de reacciones adversas, intolerancias e interacciones medicamentosas. Estos importantes aspectos hacen que estos enfermos sólo deban ser manejados por médicos expertos en el tema. Son de especial importancia las interacciones medicamentosas que presenta la rifampicina con los fármacos antirretrovirales, sobre todo con el grupo de los inhibidores de las proteasas. Estos fármacos antirretrovirales prácticamente no se están pudiendo usar en los países más pobres, por su elevado precio. Sin embargo, es de prevenir un futuro cercano en que se consiga abaratar estos productos, hecho que llevará a la generalización de estos medicamentos. Es por ello que se deben conocer a la perfección estas interacciones, de las cuales las más importantes se exponen en la Tabla 24.

Otro problema importante que también existe es el de una mayor probabilidad de recaídas, que se incrementarán a medida que disminuye el nivel de defensas, ya que éstas no podrán evitar la multiplicación de los bacilos latentes que siempre se quedan vivos al curar una TB. Esto hizo pensar en que sería mejor prolongar más el tratamiento o, incluso el mantener INH de por vida. Sin embargo, estas actuaciones no están justificadas, pero sí el administrar el mismo tratamiento que en los inmunocompetentes y luego mantener unas revisiones cercanas y un mayor índice de sospecha de recaída. En cualquier caso, algunos autores prefieren prolongar el tratamiento hasta los 9 meses, sobre todo en aquellos enfermos que demoran en negativizar los cultivos.

Por su parte, ha quedado claramente expuesto que la intervención con quimioprofilaxis en los sujetos doblemente infectados por VIH y *M. tuberculosis* es altamente eficaz y, por ello, es uno de los grupos en los que no deben existir controversias en intervenir. En estos casos, se ha demostrado la eficacia de administrar INH durante 9 meses. Tal como se ha expuesto en el Capítulo 13, aunque hay evidencias de que en este grupo también puede ser eficaz la pauta de 2 meses con RZ, recientes estudios han puesto en evidencia una elevada toxicidad hepática por la misma, lo que contraindica, de momento, su uso. También hay algunas sociedades de prestigio que recomiendan 4 meses con RMP, pero es necesario destacar que no existe evidencia científica al respecto.

Tabla 24. Principales interacciones medicamentosas entre los fármacos antituberculosos y los antirretrovirales. Tomado de ¹⁶

ARV	Metadona (MT)	Rifampicina	Rifabutin (RFB)	Claritromicina (CLM)
AZT	Puede ↑Cp AZT	NRAD	NRAD	NRAD
Ddl	↓57% ABC ddl (↑dosis ddl)	Espaciar 2h	NRAD	
ddC	No hay datos			NRAD
d4T	↓23% ABC d4T NRAD			
3TC	Interacción poco probable			
Abacavir	Puede requerir un leve ↑MT	NRAD	NRAD	
Nevirapina	↓60% ABC MT Posible sd. abstinencia ↑dosis MT del 8º-10º día	No recomendado	NRAD	NRAD
Delavirdina	Podría ↑Cp MT	Contraindicado	Contraindicado	Monitorizar toxicidad CLM

ARV	Metadona (MT)	Rifampicina	Rifabutina (RFB)	Clarithromicina (CLM)
Efavirenz	↓60% ABC MT Posible sd. abstinencia Puede requerir ↑dosis MT del 8°-10° día	Valorar aumento de dosis EFV 800 mg/día	Rb 450-600 mg/ día ó 600 mg 2-3 veces/ semana*	Contraindicado
Indinavir	<i>In vitro</i> +30% ABC MT Probablemente NRAD	Contraindicado	IDV 1000 mg c/ 8h y Rb 150 mg c/24h ó 300 mg 2-3 d/semana*	NRAD
Ritonavir	<i>In vitro</i> x2ABC MT <i>In vivo</i> ↓36% ABC MT. ↑dosis MT	-35% ABC RTV. NRAD (RFP 600 mg/d ó 2-3 veces/ semana)	Rb 150 mg 2-3 veces/ semana	Ajustar dosis CLM si func. renal alterada ¹
Saquinavir CGD	<i>In vitro</i> : NRAD	Contraindicado ²	Contraindicado	NRAD
Saquinavir CGB	<i>In vitro</i> : NRAD	Contraindicado ²	150 mg/día ó 2-3 veces/ semana*	NRAD
Rito+Saqui	↓40% ABC MT con RTV/SQV 400/400	RFP 600 mg/día à 2-3 veces/semana Probablemente NRAD	Rb 150 mg 2-3 veces/ semana	
Nelfinavir	↓40% Cp MT Sin embargo, en la mayoría de los casos NRAD	Contraindicado	NFV 1250 mg c/12h Rb 150 mg c/24h ó 300 mg 2-3 veces/ semana*	NRAD
Amprenavir	↓Cp MT Considerar ↑dosis MT	Contraindicado	Rb 150 mg c/24h ó 300 mg 2-3 veces/ semana*	NRAD

ABC = área bajo la curva; CGB = cápsulas de gelatina blanda; CGD = cápsulas de gelatina dura; Cp = Concentración plásmatica; NRAD = No requiere ajuste de dosis.

1. CICr 30-60 ml/min: reducir un 50%; < 30 ml/min: reducir un 75% (máx. 1g/día).

2. En dos pacientes, el uso de RTV/SQV 400/400 ó 100/1000 mg c/12h permitió alcanzar niveles terapéuticos de SQV en asociación a R.

* En las pautas intermitentes es preferible el uso de rifampicina

Por último, en los pacientes severamente inmunodeprimidos por SIDA está contraindicada la vacunación con BCG, ya que se incrementa notablemente la probabilidad de complicaciones, algunas de ellas graves. Sin embargo, después de valorar los riesgos y los beneficios, se recomienda vacunar masivamente al nacer en los países donde la prevalencia de infección por VIH es elevada, sin necesidad de realizar el test para la detección del virus.

Para finalizar, es conveniente enfatizar que la TB es la infección más prevenible y más tratable de todas las que complican a los infectados por el VIH, pero es también la más contagiosa. Por otra parte, por ser una de las primeras infecciones que acompaña a los infectados con el VIH, la TB puede ser considerada como una especie de infección centinela del SIDA.

Bibliografía recomendada

1. Autran B, Carcelain G, Li T S, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy in CD4+ t-cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277: 112-116.
2. Bass J B Jr, Farer L S, Hopewell P C, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
3. Burman W J, Gallicano K, Peloquin C A. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 419-430.
4. Burman W J, Jones B E. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 7-12.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47 (RR 20): 1-58.
6. Connors M, Kovacs J A, Krevat S, et al. HIV infection induce changes in CD4+ T-cell phenotype and depletions within the CD4+ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. *Nature Med* 1997; 3: 533-540.
7. De Cock K M, Soro B, Coulibaly M I, Lucas S B. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA* 1992; 268: 1581-1587.
8. Farga V. Tuberculosis. Segunda edición. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo, 1992.
9. Fauci A S. The AIDS epidemic. Considerations for the 21st Century. *N Engl J Med* 1999; 341: 1046-1050.
10. Halsey N A, Coberly J S, Desormeaux J, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 786-792.
11. Mocroft A, Vella S, Benfield T L, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998; 352: 1725-1730.
12. Murray J F. Un programa mundial contra la tuberculosis emerge: agenda de investigaciones, incluyendo el impacto de la infección VIH. *Bol Union Int Tuberc Enf Resp* 1991; 66: 229-231.
13. Narain J P, Raviglione M C, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in the developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle Lung Dis* 1992; 73: 311-321.
14. Stephenson J. HIV's origins traced to 1930s. *JAMA* 2000; 283: 1279.
15. Styblo K. Impacto de la infección VIH en la epidemiología mundial de la tuberculosis. *Bol Union Int Tuberc Enf Resp* 1991; 66: 27-33.

16. Tuset M. Interacciones medicamentosas entre los antirretrovirales y los antituberculosos. *Enf Emerg* 2000; 3: 164-173.
17. Whalen C C, Johnson J L, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337: 801-808.
18. World Health Organization/UNAIDS. AIDS epidemic update: Geneva: WHO/UNAIDS, December 1999.

Capítulo 17 - Tuberculosis extrapulmonar

Resumen del capítulo

M. tuberculosis, desde las fases iniciales de su agresión al organismo humano puede producir diseminaciones, por vía linfática o hematógena, a cualquier órgano o tejido del organismo. La TB extrapulmonar, en su conjunto, supone el 10-20% de total de TB que padecen los enfermos inmunocompetentes, aunque esta frecuencia de presentación se incrementa notablemente en las personas que son portadoras de algún grado de inmunodeficiencia. La localización más frecuente es la TB pleural, seguida, en orden de frecuencia, por la linfática, urogenital y osteoarticular. En cualquier caso, se admite que no contagian la enfermedad.

En la práctica totalidad de los casos existe un foco primario pulmonar, desde donde se puede producir diseminación por contigüidad, vía linfática, o hematógena, hasta cualquier parte del organismo. La clínica, como es lógico, va a depender de la localización a la que afecte la TB extrapulmonar. En cualquier caso, en todos los lugares presenta síntomas muy inespecíficos y anodinos. Esto, unido a la menor rentabilidad de las técnicas diagnósticas por ser formas paubacilares, otorga a las técnicas de imagen una mayor importancia, a pesar de que no existe ni un solo signo radiográfico patognomónico, en ninguna localización, de la enfermedad. La rentabilidad microbiológica va a depender de la calidad de las muestras obtenidas, por lo que, en caso de duda diagnóstica, se deberá recurrir a la obtención de biopsias. Éstas siempre deberán cultivarse en medios para micobacterias.

Por último, el tratamiento debe ser el mismo que para la TB pulmonar, aunque existen escuelas que recomiendan prolongar el tratamiento en la TB meníngea, osteoarticular y ganglionar. Sin embargo, en condiciones de PNT, se debe recomendar el mismo tratamiento inicial para todos los enfermos.

M. tuberculosis, desde las fases iniciales de su agresión al organismo humano, puede producir diseminaciones, por vía linfática o hematógena, a cualquier órgano o tejido del organismo. Tanto la epidemiología, como la frecuencia de presentación, patogenia y rentabilidad de los métodos diagnósticos, es diferente de la TB pulmonar. Tan sólo es similar el tratamiento, con algunas salvedades puntuales. Es por ello que, en la primera parte de este capítulo, se va a analizar la epidemiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento de la TB extrapulmonar en su conjunto, basándose fundamentalmente en los aspectos que la diferencian de la TB pulmonar. En una segunda parte se realizará una breve revisión de las formas más frecuentes de presentación de esta TB extrapulmonar.

Tuberculosis extrapulmonar en su conjunto

Epidemiología

La TB extrapulmonar, en su conjunto, supone el 10-20% de total de TB que padecen los enfermos inmunocompetentes, aunque esta frecuencia de presentación se incrementa notablemente en las personas que son portadoras de algún grado de inmunodeficiencia. Es destacable que los enfermos con SIDA severamente inmunodeprimidos que están afectados de TB, hasta en un 60% pueden presentar localizaciones extrapulmonares de la enfermedad.

La localización más frecuente es la TB pleural que, como se expone más adelante, predomina en edades jóvenes. Le sigue, en orden de frecuencia, la localización linfática, también de predominio en edades jóvenes de la vida. Posteriormente, y por este orden, le siguen en frecuencia la TB urogenital y la osteoarticular. El resto de posibles localizaciones de la TB extrapulmonar es ya mucho menos frecuente, aunque ninguna persona está libre de poderlas presentar.

Por último, la casi totalidad de las TB extrapulmonares tienen baciloscopia negativa, por lo que se admite que su capacidad de contagio es, prácticamente, nula. Es por ello que no son una prioridad epidemiológica para los PNT, ya que de su adecuado manejo se pueden obtener beneficios individuales, pero muy escasos (o nulos) comunitarios. Por este motivo, si se indica estudio de contactos en estos casos, tan sólo será para tratar de detectar el foco inicial que causó el contagio del enfermo con TB extrapulmonar. En cualquier caso, todos estos casos deberían ser notificados al PNT.

Etiopatogenia

En la práctica totalidad de los casos de TB extrapulmonar existe un foco primario en el pulmón, que puede ser visible o no en la radiografía de tórax. Se admite que desde este foco primario pulmonar se puede producir una diseminación, bien por contigüidad (TB pleural, etc), bien por vía linfática (TB linfática, etc), o bien por vía hematogena (cualquier localización). Cuando el bacilo llega a estos diferentes lugares, va a producir una reacción inmunitaria local que, junto con las condiciones metabólicas de la zona (pH y tensión de oxígeno), van a condicionar la posibilidad de producir enfermedad.

Exceptuando la TB pleural y la linfática, la gran mayoría de las veces que existe TB extrapulmonar de otras localizaciones, se ha producido por diseminación hematogena. Esta diseminación hematogena se puede producir

en cualquier momento del ataque de *M. tuberculosis* al organismo, desde los primeros momentos de la primo-infección. Cuando existe TB en más de dos localizaciones se le denomina TB diseminada que, por concepto, conlleva un cuadro de gravedad que supone que las defensas orgánicas no están pudiendo controlar la infección. Es por ello que, a mayor grado de inmunodeficiencia, mayor probabilidad de que se pueda presentar esta TB diseminada.

Clínica

La clínica, como es lógico, va a depender de la localización a la que afecte la TB extrapulmonar. Será expuesta, por lo tanto, a continuación, al analizar las formas más frecuentes de TB extrapulmonar. En cualquier caso, todos los lugares afectados por la enfermedad tienen un denominador común, lo tremendamente inespecífico de los síntomas que producen. Así, no existe ningún síntoma ni signo patognomónico de TB en ninguna localización. En cada uno de los órganos o tejidos a los que afecta, normalmente, produce, inicialmente, una clínica insidiosa y anodina, que puede simular cualquier otra enfermedad. Es por ello que, en la gran mayoría de las ocasiones, la TB puede ser incluida en el diagnóstico diferencial de cualquier cuadro clínico.

Diagnóstico

Los métodos a utilizar para poder llegar al diagnóstico de cada una de las afecciones posibles de la TB extrapulmonar son, básicamente, los mismos que para la TB pulmonar, con la salvedad de la dificultad existente para poder obtener muestras válidas y de que, al ser formas de enfermedad muy paucilares, la rentabilidad de las diferentes técnicas es muy baja. Si a esto se le suma que la clínica suele ser muy inespecífica, al final acaba adquiriendo mucha importancia las diferentes técnicas de imagen y, con frecuencia, se hace necesario recurrir a la obtención de muestras de biopsia para su estudio histológico y microbiológico. Es por ello que, de nuevo, es muy importante reseñar que todas las muestras de biopsia deben ser cultivadas en medios para micobacterias, y que se debe ser muy meticuloso para intentar obtener las mejores muestras posibles.

Las muestras de biopsia deben ser cultivadas, porque el solo hallazgo de granulomas caseificantes no es suficiente para emitir el diagnóstico de certeza de TB, aunque se puede admitir si existe una clínica y una radiología compatible. El resto de las micobacterias ambientales pueden dar lesiones

histológicas similares. También hay que reseñar que en las muestras de biopsia de pacientes con SIDA avanzado pueden faltar los granulomas, ya que la marcada inmunodeficiencia impedirá que se produzca esta lesión típica.

También es necesario recordar que si hay manipulación directa de la muestra (punción de abscesos, líquido cefalo-raquídeo, biopsias, etc.), se deben tomar las mayores medidas de asepsia y enviarla en envase estéril. La muestra de biopsia que se debe remitir al laboratorio de microbiología debe ir sin fijar y con unas gotas de agua destilada para evitar la desecación. En los pacientes con SIDA, se debe valorar el enviar todas las muestras posibles: esputo, orina, líquido cefalo-raquídeo, etc, y tres hemocultivos si el enfermo presenta una inmunodepresión severa y tiene fiebre de origen desconocido.

A pesar de que en la TB extrapulmonar la radiología adquiere más importancia, es necesario resaltar también que ninguna localización de la TB presenta ningún signo radiológico patognomónico de esta enfermedad, por lo que nunca se podrá aceptar el diagnóstico sólo en base a una imagen radiográfica.

Tratamiento

Aunque no existen estudios amplios demostrativos sobre el tiempo necesario para tratar estas formas de TB, no existen fundamentos microbiológicos que contraindiquen el uso de la misma pauta recomendada para la TB pulmonar. La única variante es que la gran mayoría de las localizaciones de la TB extrapulmonar son formas con escaso número de bacilos, por lo que será más difícil la selección de los mutantes resistentes naturales. Sin un claro fundamento, existen escuelas que recomiendan prolongar el tratamiento en la TB meníngea, ostoarticular y ganglionar, aunque existe controversia al respecto. Es por ello que, en condiciones de PNT, se debe recomendar el mismo tratamiento inicial para todos los enfermos.

Tuberculosis pleural

Resumen del apartado

La principal forma de llegada de *M. tuberculosis* a la cavidad pleural es por ruptura de un foco caseoso subpleural, habiéndose implicado un mecanismo inmunológico en esta forma de afección. También puede llegar por diseminación hematológica.

La forma aguda es la presentación clínica que se encuentra con mayor frecuencia, debutando, generalmente, con tos no productiva, dolor torácico y fiebre en la mayoría de los casos. La forma crónica predomina en personas mayores. La radiografía de tórax muestra, generalmente, un pequeño a moderado derrame pleural unilateral. En la tercera parte de los pacientes existe también enfermedad parenquimatosa visible radiográficamente. Por su parte, la prueba de la tuberculina es negativa en la tercera parte de las TB pleurales, aunque esta prueba suele positivizarse en un plazo no superior a 8 semanas. Una PT positiva en un país de baja endemia sugiere fuertemente el diagnóstico de TB pleural, sobre todo si el derrame afecta a personas jóvenes.

El líquido pleural tuberculoso es seroso, raramente hemático, cumple criterios de exudado, con proteínas elevadas, con glucosa generalmente superior a 3,3 mmol/l (60 mg/dl) y pH ácido. El número total de leucocitos suele ser menor de 5.000/l, con predominio de linfocitos, y las células mesoteliales son escasas (menos de 1 por cada 100 leucocitos).

Para el diagnóstico de certeza se necesita la demostración de *M. tuberculosis* en el esputo, lavado gástrico, líquido pleural o pieza de biopsia pleural. La rentabilidad de los estudios microbiológicos sobre líquido y biopsia pleural es muy baja, lo que conlleva, en un elevado número de pacientes, la realización de biopsia pleural para estudio microbiológico y anatómico-patológico. Combinando los estudios microbiológicos y anatomopatológico, el diagnóstico de TB pleural puede establecerse en el 85-95% de los afectados.

Por su importancia, destaca la determinación en líquido pleural y demás serosas del ADA, que ha aportado una elevada sensibilidad y especificidad, superior al 95% en países de alta endemia, con algunos falsos positivos detectados en derrames metaneumónicos, empiemas, artritis reumatoide, lupus eritematoso y linfomas.

Por último, el tratamiento es exactamente el mismo que para la TB pulmonar, aunque hay que destacar que las dos terceras partes de las TB pleurales van a evolucionar espontáneamente hacia su resolución, aunque en ellos existe una probabilidad muy incrementada de padecer otra TB en los años siguientes. Ni los esteroides ni las toracocentesis repetidas influyen en la aparición de posibles complicaciones.

La afección pleural por la TB es relativamente frecuente. Su presentación está ligada a la endemia de TB de cada zona y así, mientras es bastante frecuente en los países más pobres, se transforma en una rara entidad clínica en las naciones industrializadas. Por sus diferencias con la TB pulmonar, debe estudiarse aparte su etiopatogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento.

Etiopatogenia

La principal forma de llegada de *M. tuberculosis* a la cavidad pleural la constituye la ruptura de un foco caseoso subpleural, habiéndose implicado un mecanismo inmunológico en esta forma de afección. Parece probable que con la llegada del bacilo, con sus componentes proteicos antigénicos, se generaría una reacción de hipersensibilidad retardada que estimularía los linfocitos T. Éstos, que se encuentran presentes en el líquido pleural, liberarían determinadas linfoquinas, que pueden alterar la permeabilidad de la vascularización pleural y, secundariamente, inducir la formación de granulomas.

La pleura también puede resultar afectada por otros mecanismos, fundamentalmente por diseminación hematogena. También es posible la reactivación de un foco primario, forma que se puede encontrar sobre todo en ancianos con compromiso inmunológico. En niños y gente joven, lo más frecuente es encontrar la afección pleural como primera manifestación de la TB, presentándose ésta en los meses siguientes a la infección primaria.

La TB pleural es más frecuente en gente joven, aunque algunas series llegan a encontrar hasta el 40% en mayores de 40 años.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

La forma aguda es la presentación clínica que se encuentra con mayor frecuencia, debutando, generalmente, con tos no productiva, dolor torácico y fiebre en la mayoría de los casos. La forma crónica predomina en personas mayores y, en ellas, es más frecuente encontrar síntomas sistémicos como astenia, anorexia y pérdida de peso, acompañando a febrículas, tos y dolor torácico.

Radiología

La radiografía de tórax muestra, generalmente, un pequeño a moderado derrame pleural unilateral (Figura 20). En la tercera parte de los pacientes existe también enfermedad parenquimatosa visible radiográficamente, situándose este infiltrado, en la mayoría de los casos, en el mismo hemitórax del derrame. Es raro que la cantidad de líquido sea importante, aunque en algunas series hasta el 4% de los derrames masivos son producidos por TB.

El resto de técnicas de imagen tienen poca utilidad en el diagnóstico de esta afección. En algunas ocasiones, la tomografía computarizada puede

ayudar para ver si existe atelectasia o enfermedad parenquimatosa en los derrames masivos.

Intradermorreacción tuberculínica

La prueba de la tuberculina es negativa en la tercera parte de las TB pleurales, aunque esta prueba suele positivizarse en un plazo no superior a 8 semanas. Este fenómeno se ha tratado de explicar en base a que, en la fase aguda de la enfermedad, existen monocitos circulantes, llamados supresores por interferir la sensibilización de los linfocitos T en sangre periférica y piel, aunque no en líquido pleural. Otros autores opinan que esta anergia tuberculínica resulta del secuestro de linfocitos específicamente reactivos en los tejidos tuberculosos.

Una prueba de la tuberculina positiva en un país de baja endemia sugiere fuertemente el diagnóstico de TB pleural, sobre todo si el derrame afecta a personas jóvenes.

Estudio bioquímico del líquido pleural

El líquido pleural tuberculoso es de características serofibrinosas, en algunas ocasiones serosanguinolento (10%) y, raramente, hemático. Cumple criterios de exudado, con una concentración total de proteínas elevada (por encima de 50 g/L [5 g/dl] sugiere esta enfermedad), y con una glucosa generalmente superior a 3,3 mmol/l (60 mg/dl), aunque alrededor de un 20% pueden presentar una cifra inferior a ésta. Las concentraciones bajas de glucosa se asocian, con frecuencia, a empiema concomitante, retraso en el diagnóstico, o enfermedad avanzada con fibrosis pleural. No obstante, es muy raro que la concentración de glucosa sea inferior a 1,1 mmol/l (20 mg/dl).

El pH, generalmente ácido (similar los derrames neoplásicos), es muy variable y no es de gran ayuda. Suele oscilar entre 7,00 y 7,29. Si es superior a 7,40, orienta en contra de esta etiología.

Celularidad del líquido pleural

El número total de leucocitos suele ser menor de 5.000/l. Cuando se realiza el recuento diferencial, más del 50% del total de estos leucocitos corresponden a linfocitos maduros, siendo altamente sugestiva de TB si este porcentaje es superior al 80%. Los polimorfonucleares pueden predominar en la primera fase de esta afección, como respuesta a la entrada del bacilo en la cavidad pleural, pero rápidamente son sustituidos por células mononucleares. Tiene gran valor en el diagnóstico de TB cuando, en un corto período de

tiempo, se objetiva un viraje de polimorfonucleares a mononucleares en la celularidad del líquido pleural. Los eosinófilos son raros, generalmente inferiores al 10%.

Las células mesoteliales son escasas en el derrame de la TB pleural. Generalmente, existen menos de 1 de estas células por 100 leucocitos, mientras que en el resto de las afecciones pleurales este número suele ser superior a 5 por cada 100 leucocitos. Esta ausencia de células mesoteliales se ha atribuido a la capa fibrinosa que cubre la superficie pleural y que impide que estas células se descamen.

Microbiología

Para el diagnóstico de certeza de TB pleural se necesita la demostración de *M. tuberculosis* en el esputo, lavado gástrico, líquido pleural o pieza de biopsia pleural. La baciloscopia y los cultivos de esputo y de lavado gástrico pueden ayudar a averiguar el diagnóstico, aunque raramente son positivos cuando no existen lesiones parenquimatosas visibles radiográficamente.

La rentabilidad de los estudios microbiológicos sobre líquido pleural se incrementa con la cantidad de líquido estudiado, admitiéndose que lo ideal sería poder procesar 1 litro. La baciloscopia directa de esta muestra sólo es positiva en menos del 10% de los pacientes y el cultivo, según las distintas series, evidencia crecimiento de *M. tuberculosis* en el 11-70% de ellos. Esta baja sensibilidad del frotis y la demora excesiva que supone el cultivo conlleva, en un elevado número de pacientes, la necesidad de realizar biopsia pleural ciega, técnica sencilla y de baja morbilidad con las actuales agujas disponibles. Esto es especialmente necesario si no se tiene acceso a la determinación de ADA en líquido. Igualmente, al ser formas de TB paubacilares, las técnicas de amplificación genética (PCR) pueden ayudar bastante en el diagnóstico (ver Capítulo 8).

La microscopia directa de la biopsia pleural evidencia bacilos ácido alcohol resistentes en el 14-34% de los casos, y el cultivo es positivo en el 44-80% de ellos. La rentabilidad se incrementa con una segunda y una tercera biopsia, tanto en el estudio microbiológico como anatomo-patológico.

Anatomía patológica

El diagnóstico de TB pleural también se puede aceptar ante el hallazgo de granulomas en la pieza de biopsia pleural. Estos se pueden demostrar en el 50-87% de los pacientes a los cuales se realiza biopsia pleural ciega. Sin embargo, la granulomatosis pleural no es exclusiva de la TB, ya que otras

enfermedades como sarcoïdosis, artritis reumatoide, infecciones por hongos, otras micobacterias e, incluso, infecciones por *Francisella tularensis* pueden más raramente producirla.

Es importante destacar como el 15% de los pacientes con enfermedad parenquimatosa pulmonar por *M. intracellulare* pueden presentar derrame pleural, hecho que también puede ocurrir en el 3% de las micobacteriosis producida por *M. kansasii*, y en el 5% del resto de enfermedades producidas por otras micobacterias. Estas afecciones pleurales pueden confundirse con la TB, ya que también producen una inflamación granulomatosa pleural, y estas micobacterias se muestran, igualmente, como bacilos ácido alcohol resistentes en el frotis directo de las muestras. Sólo los cultivos de este material darán el diagnóstico de certeza, aunque hay que reseñar que estas micobacterias no producen afección pleural sin que a la vez produzcan enfermedad parenquimatosa pulmonar, por lo que también se puede llegar al diagnóstico procesando muestras de origen respiratorio.

A pesar de todo lo expuesto, más del 95-98% de los casos en los que se demuestran granulomas en el estudio anatomopatológico de la biopsia pleural están producidos por la TB, porcentaje que se incrementa si en estos granulomas se encuentra necrosis caseosa.

Combinando los estudios microbiológicos sobre líquido y biopsia pleural y el estudio anatomopatológico sobre esta última muestra, el diagnóstico de TB pleural puede establecerse en el 85-95% de los afectados. En la mayoría del 5-15% restante, este diagnóstico puede asumirse con el resto de los estudios comentados previamente. Sin embargo, si estos datos no son sugestivos de TB o si existen dudas diagnósticas, está indicada la realización de videotoracoscopia con toma de biopsia de las zonas sospechosas. Si estas muestras son negativas en los estudios histológico y microbiológico, prácticamente puede excluirse el diagnóstico de TB pleural.

ADA y otras determinaciones en TB pleural

En las dos últimas décadas se han desarrollado una serie de pruebas diagnósticas en líquido pleural. Por su importancia, destaca la determinación en líquido pleural y demás serosas de la adenosina desaminasa (ADA) (ver Capítulo 8). Esta enzima, que interviene en el catabolismo de las purinas y cuya principal actividad fisiológica ocurre en el tejido linfoide, ha aportado una elevada sensibilidad y especificidad (superior al 95% en países de alta endemia), con algunos falsos positivos detectados en derrames metaneumónicos, empiemas, artritis reumatoide, lupus eritematoso y linfomas. Concen-

traciones de ADA en líquido pleural superiores a 43-45 U/l han aportado una sensibilidad del 100% y una especificidad del 95%.

La utilidad de la determinación de ADA ha sido lo suficientemente validada en numerosos trabajos como para poderla aceptar ya como una técnica de rutina en el algoritmo diagnóstico de la TB pleural. Hay que tener en cuenta que la sensibilidad de las técnicas microbiológicas en la TB de serosas es muy baja, por lo que, ante un cuadro clínico y radiográfico sugestivo y un ADA positivo, se puede aceptar el diagnóstico de TB. Esto es especialmente válido en lugares donde no se dispone de posibilidad de realizar biopsia pleural. No es una técnica compleja de realizar y tampoco muy costosa, por lo que debería valorarse el que existan algunos centros de referencia (dependiendo de la población) de los países en medios recursos económicos en los que se pueda determinar esta enzima. Esto no está indicado en los países más pobres, donde, por lo limitado de sus recursos y por la elevada endemia de TB, ante un cuadro clínico y radiológico sugestivo, estará indicado instaurar un tratamiento empírico frente a la TB.

Otra prueba que se ha mostrado útil en el estudio de la TB pleural ha sido la determinación de lisozima (muramidasa) en el líquido y, sobre todo, el cociente de éste con el valor de la lisozima en suero. Así, un cociente superior a 1,2 ha reportado también una excelente sensibilidad (100%) y especificidad (95%), con algunos falsos positivos aportados por empiemas y artritis reumatoide. Sin embargo, se necesitan más trabajos que validen esta técnica antes de poder recomendarla de rutina.

Como en el líquido pleural tuberculoso la proporción y el número absoluto de los linfocitos T están marcadamente aumentados con respecto a los que existen en sangre, las linfocinas que éstos son capaces de producir también están incrementadas. Una de estas linfocinas, el interferón gamma, se ha mostrado también como un parámetro útil en el diagnóstico de la TB pleural.

Por último, se ha demostrado evidencia de que algunos marcadores tumorales como el IAP (immunosuppressive acidic protein) y el AGP (alpha₁-acid glycoprotein) han dado niveles significativamente superiores en el líquido pleural tuberculoso con respecto a las pleuresías neoplásicas. No está indicada la determinación de ninguno de estos últimos parámetros en los países con escasos o medios recursos económicos.

Diagnóstico de las complicaciones

En ocasiones, la infección del espacio pleural por *M. tuberculosis* puede llegar a producir un empiema. Este hecho, a veces puede aparecer como complicación de enfermedad parenquimatosa, sobre todo en formas cavitaria-

rias de localización en lóbulos superiores. Con frecuencia, este empiema está asociado a fístula broncopleurales y es raro que acabe drenando, fistulizándose a la pared torácica (*empiema necessitatis*). Lo más común es que, además de *M. tuberculosis*, existan otras bacterias infectantes, sobre todo bacilos gram-negativos y *Staphylococcus aureus*, que pueden crecer en cultivos habituales del líquido pleural.

El diagnóstico de fístula broncopleurales se sugiere por el desarrollo de niveles hidroaéreos en la cavidad pleural, que se pueden apreciar en la radiografía de tórax. Se puede confirmar inyectando azul de metileno o material radio-opaco en esta cavidad y recuperándolo en la expectoración.

Aproximación al diagnóstico de tuberculosis pleural

Cuando los estudios microbiológicos y anatómo-patológicos de líquido y biopsia pleural son negativos, puede iniciarse un tratamiento empírico en determinados pacientes, en espera de los cultivos, e incluso si éstos también son negativos. Así, ante pacientes menores de 40 años con una prueba de la tuberculina positiva y con un líquido pleural que corresponde a un exudado con predominio celular linfocitario, podría estar indicado iniciar la terapéutica antituberculosa. Esta actitud está aún más justificada en los países con escasos o medios recursos económicos, o si se puede determinar ADA. Si, por el contrario, se sospecha una TB en un derrame que aparece en un enfermo mayor de 40 años, con factores de riesgo de carcinoma broncogénico y con estudio de líquido y biopsia pleural ciega negativos, está indicada la realización de pleuroscopia previa a la instauración del tratamiento empírico.

Tratamiento

Las dos terceras partes de las TB pleurales van a evolucionar espontáneamente hacia su resolución. Sin embargo, en este grupo de enfermos que se curan sin tratamiento, existe una probabilidad elevada de que, en los 6-12 meses siguientes, aparezca enfermedad parenquimatosa pulmonar. Asimismo, se ha encontrado que el 50-70% de los enfermos que no realizan correctamente el tratamiento, desarrollan TB pulmonar o de otra localización en un tiempo inferior a 5 años.

El tratamiento de la TB pleural no difiere del de otras localizaciones, con la única salvedad de que, al ser una forma de TB con muy pocos bacilos, es muy difícil que se puedan seleccionar los mutantes resistentes naturales. Es por ello que podría estar justificado no utilizar un cuarto fármaco en la

primera fase. Sin embargo, en condiciones de PNT, para facilitar las indicaciones y el seguimiento, se debe recomendar el mismo tratamiento que para la TB pulmonar. Además, tal como se ha expuesto, aunque no se vea afectación parenquimatosa pulmonar, puede que ésta exista.

Una vez iniciado el tratamiento, la fiebre suele desaparecer dentro de las dos primeras semanas, aunque puede persistir hasta 6-8 semanas. El derrame puede tardar en desaparecer 3 ó 4 meses, aunque lo habitual es su resolución antes de las 6 semanas. En cualquier caso, este hecho no requiere un cambio en el régimen de tratamiento.

El posible efecto beneficioso de los corticoides en el tratamiento de la TB pleural ha sido motivo de controversia. Parece, sin embargo, que éstos sólo consiguen una mejoría más temprana de los síntomas y una mayor rapidez de la resolución del derrame, pero no disminuyen la posible aparición de secuelas a largo plazo. No obstante, se ha descrito que disminuyen el engrosamiento pleural en los 2-6 primeros meses de la enfermedad. Por lo tanto, sólo estarían indicados, en pautas cortas, si la sintomatología o la gravedad del paciente son intensas, pero nunca administrarlos a largo plazo, pensando en disminuir las secuelas de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que estas secuelas son infrecuentes y mínimas si se sigue un régimen de tratamiento correcto.

Las toracocentesis terapéuticas o las repetidas aspiraciones del líquido no ofrecen ventajas en la disminución o resolución de la enfermedad, ni tampoco en las posibles secuelas sobre la función pulmonar. Sin embargo, en los derrames masivos puede considerarse la toracocentesis terapéutica. Como en el resto de las pleuresías infecciosas, es necesario esperar un mínimo de 6 meses antes de valorar secuelas y su posible tratamiento quirúrgico.

Cuando existe fístula bronco-pleural y/o empiema, además de la quimioterapia antituberculosa, es necesario poner un tubo torácico de drenaje. En los pacientes en los que la terapéutica farmacológica consigue negativizar los cultivos de esputo, la persistencia de esta fístula requerirá decorticación. En estos casos, la intervención es de extrema gravedad, con una mortalidad elevada. Además, en alguno de estos pacientes no se va poder conseguir la expansión pulmonar por la afección tan importante del parénquima que ha padecido, por lo que, frecuentemente, se requiere la realización de toracoplastia para llenar el espacio pleural.

Por último, sólo comentar que un paciente afecto de TB pleural no requiere aislamiento, siendo éste sólo necesario si existe enfermedad parenquimatosa con baciloscopia directa del esputo positiva. Incluso en este supuesto el enfermo debe permanecer en su domicilio, a no ser que la gravedad del proceso lo contraindique.

Tuberculosis ganglionar

Resumen del apartado

Dentro de la TB linfática, se describen dos grandes entidades, la que afecta a cadenas ganglionares periféricas (escrófula), y la que afecta a adenopatías internas. La TB ganglionar periférica afecta, sobre todo, a adenopatías de cabeza y cuello, aunque puede estar implicado cualquier territorio. El diagnóstico diferencial más importante hay que hacerlo con la linfadenitis producida por otras micobacterias. En niños, sólo en el 10-20% de estas linfadenitis periféricas se aísla *M. tuberculosis*, pasando este porcentaje al 90% si se trata de adultos. Esto conlleva connotaciones terapéuticas diferentes y resalta la importancia de cultivar las muestras de biopsia o aspiración obtenidas de estas localizaciones. Por su parte, la TB de cadenas ganglionares internas, suele ocurrir como complicación de la TB primaria. Cuando afecta al mediastino, que es la localización más frecuente, se pueden llegar a producir grandes masas adenopáticas, que pueden comprimir e, incluso perforar, el árbol traqueobronquial.

El tratamiento de la TB linfática debe ser el mismo que el de la TB pulmonar, aunque algunas escuelas defienden el prolongar el tratamiento hasta 9-12 meses. El problema es que el tamaño de las adenopatías regresa muy lentamente (semanas o meses), describiéndose que hasta en un 5-10% mantienen el mismo tamaño al final del tratamiento, sin que esto suponga una mala evolución. La cirugía puede estar indicada en aquellos casos de TB ganglionar producida por otras micobacterias, y en los que hay afección mediastínica con grave cuadro compresivo.

La elevada frecuencia con que *M. tuberculosis* disemina por vía linfática hace que esta afección sea muy frecuente dentro de las formas de presentación de la TB extrapulmonar. Dentro de la TB linfática, se describen dos grandes entidades, la que afecta a cadenas ganglionares periféricas (escrófula), y la que afecta fundamentalmente a adenopatías internas.

La *TB ganglionar periférica* afecta, sobre todo, a adenopatías de cabeza y cuello, aunque puede estar implicado cualquier territorio. El diagnóstico diferencial más importante hay que hacerlo con la linfadenitis producida por micobacterias ambientales. Así, en el 70-80% de las linfadenitis por estas micobacterias se aísla el complejo *M. avium*. En Australia y Estados Unidos le sigue en frecuencia *M. scrofulaceum*, mientras que en el Norte de Europa le sigue *M. malmoense*. En niños, sólo en el 10-20% de las linfadenitis periféricas producidas por micobacterias se aísla *M. tuberculosis*, aislándose en el resto *M. avium* y *M. scrofulaceum*. Cuando se aísla una micobacteria ambiental, se defiende que la vía de entrada y diseminación no es la vía

respiratoria, sino que estas micobacterias entrarían por focos en la boca, desde donde diseminarian a los ganglios linfáticos regionales. Sin embargo, en el 90% de los adultos con este cuadro clínico se aísla *M. tuberculosis*. El conocimiento de estas diferencias epidemiológicas entre adultos y niños es muy importante, ya que la gran mayoría de las micobacterias ambientales que producen linfadenitis en niños son muy resistentes a los fármacos antituberculosos y, al ser una enfermedad localizada, estará indicada la excisión quirúrgica. Por el contrario, en los adultos y en los niños en los que se aísla *M. tuberculosis* esta cirugía estará contraindicada y siempre se dará preferencia al tratamiento médico. Estos datos resaltan aún más la importancia de cultivar las muestras obtenidas por biopsia o aspiración con aguja fina (única forma de obtener un diagnóstico de certeza) y no sólo enviar estos especímenes al laboratorio de anatomía patológica.

La *TB de cadenas ganglionares internas*, está descrita desde hace mucho tiempo. En la década de los 50 se publicaron los primeros trabajos que describían detalladamente la *afección ganglionar mediastínica* en la TB y sus complicaciones, así como los primeros estudios sobre la indicación de la cirugía en esta forma de presentación. Ésta suele ocurrir como complicación de la TB primaria y, quizás por esto y porque parece que existe un mayor compromiso linfático en la TB en edades jóvenes, ésta ha sido una forma de afección que tradicionalmente se ha descrito en niños (Figura 16). En la actualidad, con la epidemia del SIDA, también es frecuente encontrarla en los adultos afectados por este síndrome y que tienen un marcado déficit inmunitario celular (Figura 31). También en estos enfermos se describe TB ganglionar de otros territorios, como abdominal, etc. En cualquier caso, se pueden llegar a producir grandes masas adenopáticas en mediastino que pueden comprimir e, incluso perforar, el árbol traqueobronquial. Este proceso se llegó a considerar muy frecuente en el pasado, fundamentalmente en la época prequimioterápica, con frecuencias que llegaban a describir síndromes compresivos en el 67,8% de los enfermos estudiados y perforaciones bronquiales en el 27,8%. En la actualidad, con la instauración precoz de tratamientos tan bactericidas como los que disponemos, se ha llegado a creer que esta forma de presentación de la TB y sus complicaciones son raras. Sin embargo, no existe unanimidad al respecto y hay algunas series que aún lo encuentran con frecuencia. En estos casos, es de vital importancia el diagnóstico precoz de este tipo de afección, ya que un porcentaje importante de ellos va a necesitar de actitudes agresivas para evitar las complicaciones.

Por su parte, la afectación ganglionar abdominal por la TB es frecuente y normalmente se encuentran adenopatías en varios territorios. Su tamaño

puede ser variable y el estudio de esta patología puede hacerse por tomografía computarizada, que dará información del tamaño, localización, y densidad de las adenopatías. La tomografía computarizada será, con frecuencia, el examen elegido en pacientes con SIDA, porque aportará información de todas las regiones afectadas y, en aquellos pacientes con sintomatología intestinal, puede ayudar a discriminar entre la afectación del tubo digestivo, la mesentérica y la extraintestinal. Sin embargo, los hallazgos son inespecíficos, debiendo recurrir a la biopsia, que puede hacerse con control por imagen (ecografía o tomografía). Las adenopatías pueden producir obstrucción del tracto digestivo, de los uréteres o vía biliar (cuando son de localización periportal o peripancreática).

Para llegar al diagnóstico de certeza de esta afección se debe intentar obtener muestras de biopsia de las zonas afectas, para enviarlas al laboratorio de microbiología donde es necesario realizarle baciloscopia y cultivo, y al de anatomía patológica. También se ha mostrado rentable el estudio de aspiraciones realizadas por punción con aguja fina, bien de las zonas periféricas o, a través del broncoscopio para obtener muestras procedentes de las cadenas ganglionares mediastínicas.

El tratamiento de la TB linfática debe ser el mismo que el de la TB pulmonar, aunque algunas escuelas defienden el prolongar el tratamiento hasta 9-12 meses. Sin embargo, otros grupos defienden el mantener la misma duración del tratamiento. El problema es que los antibióticos llegan con dificultad al terreno linfático, además de que gran parte del tamaño de las adenopatías se debe a la reacción inmunitaria local. Esto motiva que el tamaño de las adenopatías regrese sólo muy lentamente (semanas o meses), describiéndose que hasta en un 5-10% mantienen el mismo tamaño al final del tratamiento, sin que esto suponga una mala evolución. Al final, en un 5-10% se asumirá la curación del proceso, manteniendo adenopatías residuales. Incluso después de finalizado un buen tratamiento, ocasionalmente pueden aumentar de tamaño estas adenopatías residuales, lo que conlleva aparentes reactivaciones. Tampoco indica una mala evolución el que las adenopatías se fistulicen durante el tratamiento, si éste es adecuado y está siendo tomado correctamente.

La cirugía no sólo está indicada en aquellos casos de TB ganglionar producida por micobacterias ambientales, sino también en la afección mediastínica en la que existe un grave cuadro compresivo ocasionado por estas adenopatías y, por supuesto, también en aquellos en los que la masa ganglionar acaba perforando el árbol traqueobronquial. Las lesiones, predominantemente endobronquiales, pueden ser tributarias de tratamiento endos-

cópico (resección de granulomas). Desde el punto de vista técnico, las maniobras quirúrgicas más importantes son la apertura y curetaje de las adenopatías. Los intentos de disección y extirpación no están justificados cuando existen importantes adherencias inflamatorias, pues pueden provocar graves accidentes vasculares. Tampoco están indicadas las resecciones pulmonares si no existe daño parenquimatoso irreversible. En cualquier caso, el tratamiento quirúrgico de la TB ganglionar mediastínica debe ser siempre valorado cuando existen complicaciones, ya que permite solucionar los graves cuadros compresivos del árbol traqueobronquial. En estos casos, la cirugía puede obviar las lesiones residuales endobronquiales que conducirían indefectiblemente a complicaciones evolutivas secundarias. La morbilidad y la mortalidad de este tipo de cirugía son prácticamente nulas.

Tuberculosis del tracto urinario

Resumen del apartado

La TB del tracto urinario es, esencialmente, una enfermedad del parénquima renal.

Se produce por diseminación hematógena de un foco a distancia, generalmente pulmonar. Será, por tanto, una enfermedad bilateral, aunque se manifieste como enfermedad localizada. En casi todos los casos hay una lesión pulmonar curada o activa. Tendrá manifestaciones cuando la lesión ulcere un cáliz o la pelvis renal, produciendo bacteriuria, piuria y alteraciones detectables radiográficamente. Por esta vía es por la que, frecuentemente, acaban afectando al resto del tracto urinario.

El diagnóstico de certeza debe hacerse únicamente por la demostración de *M. tuberculosis* en los cultivos de orina, siendo éste un requisito absoluto y no la detección de lesiones típicas en la urografía intravenosa o la de bacilos ácido alcohol resistentes en el estudio microscópico de la orina, que sólo serán datos sugestivos. En cualquier caso, los hallazgos radiológicos pueden orientar de manera importante hacia este diagnóstico, sobre todo los que aporta la urografía intravenosa.

El tratamiento es exactamene el mismo que el de la TB pulmonar, debiendo valorarse actuaciones quirúrgicas ante complicaciones o secuelas.

La TB del tracto urinario es, esencialmente, una enfermedad del parénquima renal. Tendrá manifestaciones cuando la lesión ulcere un cáliz o la pelvis renal, produciendo bacteriuria, piuria y alteraciones detectables radiográficamente. El diagnóstico de certeza debe hacerse únicamente por la demostración de *M. tuberculosis* en orina, siendo éste un requisito absoluto y no la

detección de lesiones típicas en la urografía intravenosa o la de bacilos ácido alcohol resistentes en el estudio microscópico de la orina, que sólo serán datos sugestivos.

La TB renal es un proceso difuso que se produce por diseminación hematológica de un foco a distancia, generalmente pulmonar. Será, por tanto, una enfermedad bilateral, aunque se manifieste como enfermedad localizada. En casi todos los casos hay una lesión pulmonar curada o quiescente activa, siendo muchas veces la única lesión visible una pequeña cicatriz o una lesión totalmente olvidada por el paciente, no siendo excepcional largos periodos de latencia entre la infección pulmonar y la manifestación urinaria. La diseminación al riñón de una lesión lumbar contigua es rara, pudiendo coincidir la afectación secundaria en varias partes del organismo. Secundariamente al desprendimiento de émbolos por vía hematológica, se originan focos múltiples en capilares tubulares glomerulares que evolucionarán a la curación espontánea en su mayoría, dependiendo del número y virulencia de los gérmenes y de la resistencia del huésped. Cuando no curan espontáneamente, se produce necrosis y las bacterias pasan a los túbulos pudiendo ser detectadas en orina.

La primera lesión visible radiográficamente será la papilitis úlcero-cavitaria resultante de necrosis y coalescencia de tubérculos, formados en la porción estrecha del asa de Henle, que afectarán la pared del cáliz, normalmente en el extremo de la papila. Esta lesión podrá ser tanto única como múltiple, así como uni o bilateral, pudiendo progresar produciendo deformidad calicial con desaparición de sus contornos, llegando a formar una cavidad. Los cálices conectarían entre sí por progresión de las cavidades o por trayectos fistulosos. La enfermedad también puede evolucionar a partir de la afectación mucosa de otros cálices, uréteres o vejiga. Las múltiples lesiones granulomatosas se acompañarán de ulceraciones, fibrosis y estenosis. En las áreas de estrechamiento fisiológico del tracto urinario, como son los infundibulos caliciales, la unión urétero-piélica y urétero-vesical estas estenosis producirán caliectasias, hidronefrosis y ureterohidronefrosis con destrucción secundaria del parénquima renal. Por otra parte, la curación de estas lesiones agravará aún más la fibrosis y estenosis, pudiendo amputar parte de un grupo calicial o todo el riñón, que no se visualizará en la urografía intravenosa (autoamputación parcial y/o total, o autonefrectomía). La curación, además de fibrosis y estenosis, se caracteriza por la existencia de depósitos cálcicos. Las calcificaciones son muy variables en su densidad y extensión.

Para el diagnóstico es necesario recoger tres muestras de orina en días consecutivos, siendo preferible la de primera hora de la mañana, cuando el enfermo se despierta. Se debe realizar baciloscopia y cultivo de la orina, ya

que el resultado del frotis es inespecífico, porque otras micobacterias ambientales pueden aislarse por estar presentes en la uretra, glánde, etc. Es por ello que para el diagnóstico de certeza de esta afección debe cultivarse siempre la muestra de orina. Sin embargo, esto no significa que se deba desechar el realizar la baciloscopia de la muestra. A pesar de su inespecificidad, la realidad es que si se pide esta técnica es porque se sospecha TB del tracto urogenital. En esta situación de sospecha, una baciloscopia positiva si puede tener gran valor, ya que aumenta el valor predictivo positivo de la técnica. Pierde valor, sin embargo, si la baciloscopia positiva se obtiene en un paciente asintomático o con síntomas no sugestivos de TB, pero en estos casos no está indicado el solicitar el estudio microscópico.

Sí es necesario resaltar el gran valor orientativo que tienen las técnicas de imagen en el diagnóstico de TB urogenital, sobre todo las lesiones sugestivas de esta enfermedad objetivadas en la urografía intravenosa. Sin embargo, una urografía intravenosa normal no excluye este diagnóstico. En cualquier caso, la TB renal no produce cambios radiográficos patognomónicos. Además, aunque frecuentemente produce alteraciones radiográficas muy características, también es necesario tener en cuenta que todas las lesiones inflamatorias crónicas pueden mimetizar pielonefritis no tuberculosa. El estudio de imagen debe comenzar por una radiografía simple de abdomen, en la que podrán encontrarse: 1) lesiones esqueléticas asociadas, 2) calcificaciones de otros lugares: granulomas hepáticos o esplénicos, o adenopatías mesentéricas calcificadas, 3) calcificaciones renales o genitourinarias: las calcificaciones tuberculosas son más tenues y peor definidas que las litíasicas, y de tamaño variable. Son más corticales en su localización, aunque pueden coexistir con cálculos. Cuando son generalizadas se conocen como riñón “mastic” (Figura 54). Además del riñón, pero menos frecuentemente, podrá calcificarse el uréter y, asimismo, se pueden encontrar calcificaciones en próstata, vesículas seminales, etc.

Si existe una duda razonable de que el cuadro pueda ser producido por TB, estará indicado realizar una urografía intravenosa. El signo urográfico más precoz ocurre en los cálices, y serán las caliectasias el hallazgo temprano más frecuente. En otras ocasiones existe una mínima erosión de la punta de un cáliz (papilitis úlcero-cavitaria), irregularidad calicial ínfima, que a veces es muy difícil diferenciar del reflujo pielosinusal. Al progresar la infección aumentarán las caliectasias, pudiendo visualizarse cavidades a veces conectadas por trayectos fistulosos (Figura 55). El proceso de cicatrización y fibrosis es un hallazgo más habitual, con estenosis infundibular (Figura 56) que puede aislar incompletamente una parte del sistema colector



Figura 54. Radiografía simple de abdomen que evidencia un riñón derecho de pequeño tamaño, con cavidades y depósitos cálcicos ("riñon mastic"). Autonefrectomía.



Figura 55. Urografía intravenosa que evidencia una pequeña cavidad en grupo calicial superior izquierdo. Tuberculosis renal precoz confirmada por cultivo de orina.

o un cáliz, siendo a veces difícil diferenciar una cavidad (Figura 56) de un cáliz dilatado. Las retracciones en la pelvis renal se acompañan de deformidades características (Figura 57) y, en el uréter, de zonas de estenosis (Figura 58) que son más comunes en las áreas de estrechamiento fisiológico (cruce de los vasos ilíacos trígono-vesical y unión ureteropielica), aunque pielonefritis no tuberculosas y estenosis no específicas pueden producir hallazgos similares.

Las lesiones en el uréter son secundarias a tuberculosis renal o vesical, siendo los cambios más precoces las dilataciones e irregularidades de la pared, que traducen la existencia de ulceraciones y edemas. Posteriormente, el uréter pierde elasticidad y evoluciona a fibrosis y estenosis que serán más acentuadas en las áreas de estrechez fisiológica (Figura 58). Las estenosis pueden ser únicas o múltiples y cortas o largas, pudiendo alternar con otras áreas de dilatación y estenosis, confiriendo al uréter un aspecto arrosariado.

La afectación en la vejiga se manifiesta frecuentemente por retracción, con disminución de su capacidad, poniendo en evidencia vejigas de pequeño tamaño que a veces son causa de reflujo vésico-ureteral y causa de infección ascendente. La evolución de la enfermedad a fibrosis y estenosis, y el propio efecto de la quimioterapia, agravará más la retracción (Figura 59).

Los *ultrasonidos* pueden ser útiles para valorar el riñón anulado funcionalmente en la urografía intravenosa y, eventualmente, como guía para punción aspiración en casos seleccionados de diagnóstico dudoso. Por su parte, la *tomografía computarizada* puede servir para delimitar la extensión de abscesos renales o extrarrenales, pero en los casos no complicados no está indicada su utilización al ser suficiente la urografía intravenosa para apoyo al diagnóstico de TB renal.

La afectación genital, aunque muy infrecuente, también puede presentarse. En el hombre puede afectar a cualquiera de los órganos, aunque quizás la forma de presentación más frecuente es la TB de epidídimo (Figura 60). Por su parte, en la mujer también puede afectar a cualquiera de sus órganos, siendo la forma más frecuente la afectación de los anexos (anexitis tuberculosa), que produce una inflamación de las trompas que suele ser causa frecuente de esterilidad. Como curiosidad, se puede destacar que la TB genital puede también producirse por inoculación directa a través de relaciones sexuales.

El tratamiento es exactamente el mismo que el de la TB pulmonar, debiendo valorarse actuaciones quirúrgicas ante complicaciones o secuelas.



Figura 56. Urografía intravenosa que muestra una estenosis infundibular del grupo calicial superior, junto con gran cavidad tuberculosa. Diagnóstico de tuberculosis renal por baciloscopia y cultivo de orina.



Figura 57. Urografía intravenosa que muestra una retracción típica de pelvis renal, con caliectasias, por pielonefritis tuberculosa crónica. Diagnóstico de tuberculosis renal por baciloscopia y cultivo de orina.



Figura 58. Pielografía ascendente que evidencia marcada destrucción y deformidad de sistemas colectores y pelvis renal, con sombras densas de caseum y contraste en cavidades. Atrofia cortical y estenosis ureteral. Tuberculosis renal y ureteral avanzada, confirmada por baciloscopia y cultivo de orina.



Figura 59. Urografía intravenosa que muestra deformidad y retracción vesical, con defecto de replección en trigono por afectación ureteral. Tuberculosis de vejiga confirmada por cultivo de orina.



Figura 60. Testículo derecho inflamado y con supuración interna. Diagnóstico de tuberculosis de epidídimo por cultivo de muestra obtenida por punción aspiración con aguja fina. El paciente padecía una tuberculosis pulmonar avanzada.

Tuberculosis ósea y osteoarticular

Resumen del apartado

La TB ósea es una afectación secundaria, que se produce a partir de un foco pulmonar diseminado por vía hematogena. A pesar de esto, la evidencia de lesión pulmonar activa es del 30-50%. Las lesiones óseas resultan de la llegada de bacilos a la médula del hueso, representando alrededor del 20% de las TB extrapulmonares.

La localización vertebral es la más frecuente, sobre todo en la parte inferior de la columna dorsal y lumbar, superior al 50%. La TB ósea puede afectar epífisis, metáfisis y diáfisis, pero tiene mayor predilección por epífisis y metáfisis, secundaria a afectación articular. La lesión es típicamente destructiva, de evolución lenta, excéntrica, con escasa reactividad del hueso adyacente, aunque a veces puede acompañarse de reacción perióstica y masa de partes blandas (absceso frío). La presencia de lesiones líticas múltiples en un paciente oligo-asintomático, sin cambios reactivos demostrables, debe hacer sospechar TB. Dependiendo del lugar que afecten, se describen varios tipos de TB vertebral: discal, paradiscal, somática, ligamentosa y formas atípicas. Por su parte, las lesiones articulares siguen en frecuencia a las vertebrales, siendo prioritaria la afectación de grandes articulaciones.

Suele ser monoarticular y, por orden de frecuencia descendente, serán: cadera, rodilla, tobillo, hombro, muñeca y codo. El signo radiográfico más precoz de la TB articular es la severa desmineralización periarticular.

El diagnóstico de certeza sólo se consigue por el cultivo, lo que hace que, con mucha frecuencia, se deba recurrir a la obtención de muestras de biopsia de la zona afectada. Sin embargo, de los estudios radiográficos (radiología simple, técnicas con isótopos, tomografía computarizada y resonancia magnética), se pueden extraer datos muy aproximativos a este diagnóstico.

El tratamiento también es el mismo que el de la TB pulmonar, aunque algunos grupos recomiendan el prolongarlo hasta 9-12 meses.

La TB ósea tiene una mayor prevalencia en las tres primeras décadas de la vida. Sin embargo, puede darse a cualquier edad. Es una afectación secundaria, a partir de un foco pulmonar diseminado por vía hematogena. A pesar de esto, la evidencia de lesión pulmonar activa es del 30-50%. Las lesiones óseas resultan de la llegada de bacilos a la médula del hueso, representando alrededor del 20% de las TB extrapulmonares. La localización vertebral es la más frecuente (Figura 61), superior al 50%. La TB ósea puede afectar epífisis, metáfisis y diáfisis, pero tiene mayor predilección por epífisis y metáfisis (Figura 62 y 63), secundaria a afectación articular. La lesión es típicamente destructiva, de evolución lenta, excéntrica, con escasa reactividad del hueso adyacente, aunque a veces puede acompañarse de reacción perióstica y masa de partes blandas (absceso frío). A veces, la lesión puede ser diafisaria, teniendo un aspecto muy característico cuando afecta a los huesos cortos de manos y pies, ensanchando el canal medular del hueso afecto, lesión que se conoce como “espinas ventosas”. Cuando la TB ósea es diseminada, destructiva y con escasa esclerosis reactiva se la conoce como TB quística del hueso (Figuras 63 y 64). La presencia de lesiones líticas múltiples en un paciente oligo-asintomático, sin cambios reactivos demostrables, debe hacer sospechar TB. Sin embargo, la lesión lítica única (Figuras 63 y 64) puede semejar la imagen de un osteosarcoma. En resumen, las lesiones de la TB ósea se parecen a las de la osteomielitis piógena, pero con menor grado de destrucción y de reactividad del hueso adyacente.

Tal como se ha expuesto, la TB vertebral es la más común, siendo su localización más frecuente la parte inferior de la columna dorsal y lumbar (Figura 61). Esta afección es la que, desde hace más de 200 años se conoce como “Mal de Pott”, término ampliamente difundido. Dependiendo del lugar que afecten, se describen varios tipos de TB vertebral: discal, paradiscal, somática, ligamentosa y formas atípicas. La forma discal pura, posiblemente teórica, se trata de la afectación, por contigüidad, de un foco vertebral no visible en la radiografía. La forma paradiscal (Figura 61), es la más frecuente



Figura 61. Radiografía lateral de columna lumbar que evidencia una discitis de L4-L5. Diagnóstico de tuberculosis por estudio anatómico-patológico y cultivo de pieza de biopsia de la zona.

y se manifiesta con afectación del disco, platillos vertebrales y masa de partes blandas paravertebral. El curso evolutivo se caracteriza por pérdida de densidad ósea que traduce la hipereimia del comienzo, seguida de erosión marginal en la fase de formación de granuloma y lenta progresión a la destrucción ósea final (Figura 61). El espacio intervertebral está conservado largo tiempo en la TB, en contraste con la infección piógena, dato que puede ser de gran valor en el diagnóstico diferencial, aunque la diferenciación entre estos dos procesos es casi siempre mejor hacerla por los datos clínicos que por los radiográficos. La forma somática, al parecer más frecuente en niños, se presenta como una osteomielitis vertebral que evoluciona a colapso del cuerpo afecto, acompañándose, en ocasiones, de lesiones neurológicas. Las formas atípicas son las que afectan al arco neural, con complicaciones graves por afectación del canal. En estos casos, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear serán los métodos de imagen que permitirán una valoración más completa, tanto de la extensión de las lesiones como del estudio de otras complicaciones, como migración de abscesos fríos, etc.

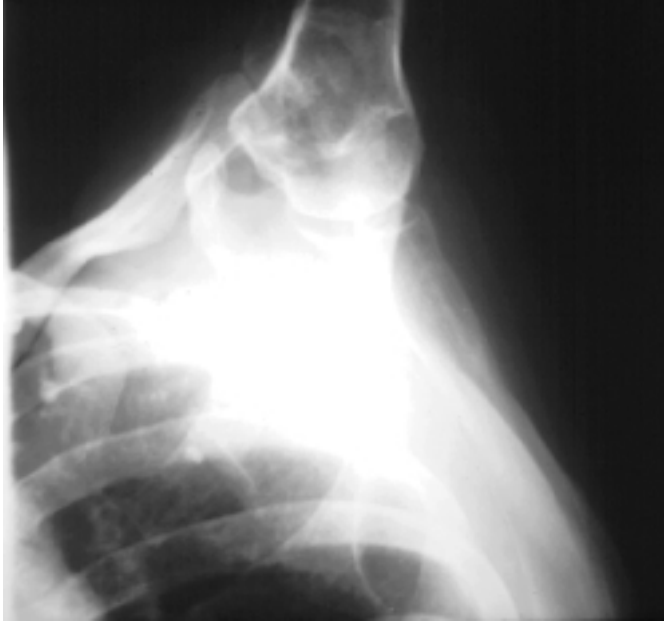


Figura 62. Radiografía simple de hombro que muestra severa afectación osteoarticular, tras 2 años de evolución, con destrucción de cabeza de húmero. Diagnóstico de tuberculosis por estudio anatómico-patológico y cultivo de pieza de biopsia de la zona.

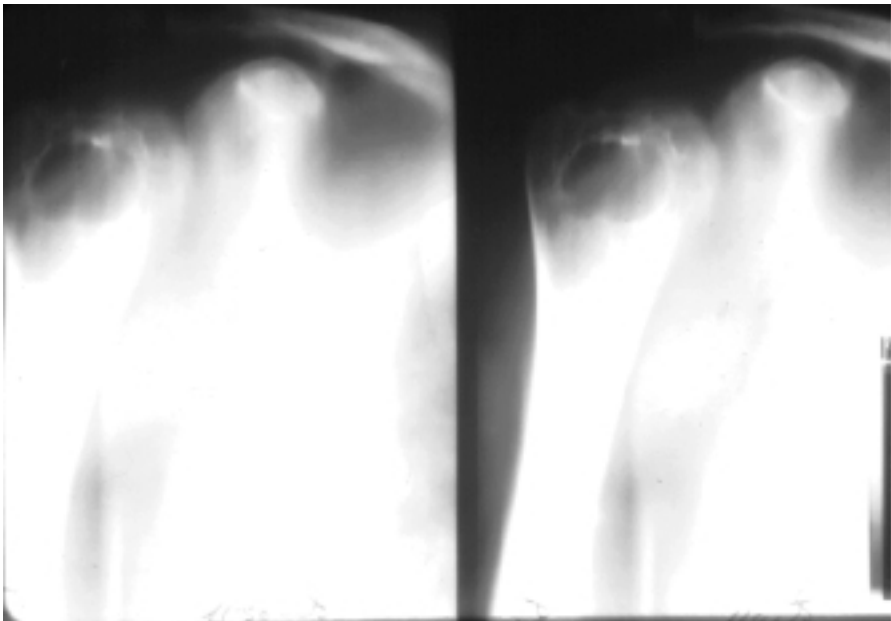


Figura 63. Tomografía simple de hombro. Afectación epifisaria erosiva, con cavitación, en tuberculosis de hombro derecho confirmada por estudio anatómico-patológico y cultivo de pieza de biopsia de la zona.

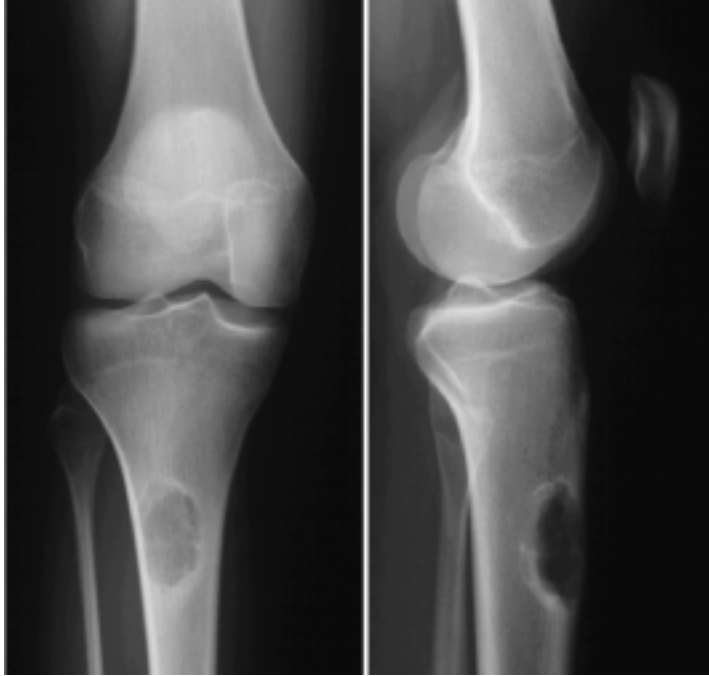


Figura 64. Radiografía simple de tibia. Imagen lítica única. Sospecha inicial de osteosarcoma. Diagnóstico de tuberculosis por estudio anatómico-patológico y cultivo de pieza de biopsia de la zona.

La TB vertebral se acompaña de masa de partes blandas, normalmente dispuesta de manera simétrica en la región paravertebral. Son los denominados “abscesos fríos”, que acaban calcificando tradicionalmente. La tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear pueden ser valiosos métodos para el estudio de dichas lesiones, tanto para su detección precoz como para valorar mejor sus características, extensión y servir como guía de punción percutánea en los casos de duda diagnóstica.

En la afectación vertebral puede plantearse la duda entre colapso vertebral de causa neoplásica o infecciosa. La combinación de pérdida de altura del disco y mala definición de la cortical de la vértebra contigua es un signo muy significativo de etiología infecciosa, ya que la reducción de altura del disco es excepcional en las lesiones neoplásicas. Sin embargo, la existencia de masa paravertebral, en la fase que aún no está calcificada, es un hallazgo tanto de proceso neoplásico como infeccioso.

Por su parte, las lesiones articulares siguen en frecuencia a las vertebrales, siendo prioritaria la afectación de grandes articulaciones. Suele ser monoarticular y, por orden de frecuencia descendente, serán: cadera, rodilla,

tobillo, hombro, muñeca y codo. La TB articular presenta características que la diferencian de la afectación piógena. En la artritis piógena el exudado inflamatorio tiene muchas enzimas proteolíticas, lo que produce gran destrucción, al contrario que en la artritis tuberculosa. También es diferente el lugar de destrucción cartilaginosa, puesto que en la piógena se da en las porciones del cartilago en aposición, que soportan peso, mientras que la TB afecta, preferentemente, a las superficies libres. Las excepciones a esta afirmación se dan en la cadera, el tobillo y las articulaciones metacarpo-falángeas, que, al tener escasa superficie libre, suelen presentar daños difusos. Otro criterio diferencial es el tiempo de progresión, rápido en la artritis piógena, lento en la tuberculosa (Figura 62).

El signo radiográfico más precoz de la TB articular es la severa desmineralización periarticular. Se cree que esto está en relación con hiperemia local, desuso y la acción de las toxinas bacterianas, aunque su origen no está aclarado. Al principio, puede haber también borrosidad periarticular, por lo que es importante hacer radiografías comparativas para la detección precoz de este signo. La tumefacción de partes blandas y los cambios en el hueso serán hallazgos tardíos y éstos aparecen en los márgenes articulares que no soportan peso (Figura 62). Es necesario tener en cuenta que la afectación articular puede presentarse como una sinovitis o como una osteoartritis, existiendo tumefacción periarticular en la sinovitis con osteoporosis (tumor frío). La formación de granulomas en la sinovial progresará a invasión ósea con erosiones marginales, que en la rodilla pueden presentarse a ambos lados de la articulación (lesión en “beso”). La lesión puede evolucionar a la destrucción articular (Figura 62), acompañándose de calcificación de partes blandas, planteándose el diagnóstico diferencial en este caso con las algodistrofias o con otras afectaciones granulomatosas. En el niño es necesario descartar cualquier causa de sinovitis crónica que también puede producir atrofia yuxta-articular, hipertrofia sinovial y aumento epifisario. Por su parte, en el adulto hay que diferenciarla de la artritis reumatoidea primaria, aunque, generalmente, ésta suele ser poliarticular y de pequeñas articulaciones. Es problemática su diferenciación cuando es monoarticular de comienzo y afecta a una articulación mediana. En estos casos es importante valorar siempre los criterios críticos y analíticos.

Nuevamente, el diagnóstico de certeza de la TB osteoarticular es el aislamiento en cultivo de colonias de *M. tuberculosis*. Esto hace que, con mucha frecuencia, se deba recurrir a la obtención de muestras de biopsia de la zona afecta que, nuevamente, deberán ser procesadas para microbiología y anatomía patológica. Sin embargo, obtener muestras de biopsia

válidas puede condicionar el tener que realizar intervenciones quirúrgicas importantes, que pueden o no estar indicadas en relación con la sospecha clínica, los hallazgos radiológicos y la endemia de la zona. Si se descartan razonablemente otras enfermedades posibles, sobre todo el origen neoplásico, en los países con escasos o medios recursos económicos puede estar indicado el iniciar un tratamiento antituberculoso y esperar evolución. Por ello, el aporte que en este tipo de afección pueden aportar las técnicas de imagen, puede ser de extremo valor. Estos métodos radiológicos pueden ser:

1. *Radiología simple*. Util precozmente para detectar alteraciones y, tardíamente, para valorar los efectos de la terapia. Los signos radiográficos son los ya comentados: tumefacción o borrosidad de partes blandas, osteoporosis yuxta-articular, erosiones marginales en superficies libres y, tardíamente, disminución del espacio y, en ocasiones, destrucción articular (Figura 62) con calcificación de partes blandas.
2. *Técnicas con isótopos*. Estima la actividad fisiológica en huesos y articulaciones, detectando pequeños aumentos o disminuciones. Los hallazgos son inespecíficos, siendo necesario complementarlos con otros métodos para caracterizar áreas anormales. El Scan con tecnecio dará signos precoces de afectación en fases iniciales con radiografía normal. Además, aporta información de todo el esqueleto. Por su parte, el Scan con gallium, sensible para detectar inflamación, es útil para identificar celulitis precoz. La disminución de la actividad del gallium será un buen indicador para seguir la respuesta a la terapia, y en el seguimiento para discernir la osteomielitis crónica o la reactivación.
3. *Tomografía computarizada*. Permite discriminar estructuras contiguas, basándose en pequeñas diferencias de densidad, por lo que dará información sobre la extensión del proceso, características de la lesión, e identificación y extensión de abscesos extra-articulares. También servirá como guía para punción percutánea en casos seleccionados de duda diagnóstica.
4. *Resonancia magnética*. Al igual que la tomografía computarizada, aporta excelente resolución espacial, siendo superior a éste en la resolución del contraste de las partes blandas. No requiere inyección de contraste y tiene mayor sensibilidad que la tomografía para detectar anomalías, aunque esto no conlleva mayor especificidad. En la columna aporta una más precisa delineación anatómica de todas las estructuras.

El tratamiento también es el mismo que el de la TB pulmonar, aunque algunos grupos recomiendan el prolongarlo hasta 9-12 meses, sin que ello

haya reportado mayores beneficios. Sin embargo, por la localización a la que afecta, con bastante frecuencia es necesario recurrir a intervenciones quirúrgicas, sobre todo para corregir deformidades u otras secuelas.

Tuberculosis peritoneal y del aparato digestivo

Resumen del apartado

La TB digestiva se puede producir por cuatro mecanismos: a) por deglución de bacilos, por tomar leche de vacas enfermas, o porque el enfermo trague sus esputos, con afectación mucosa y de ganglios mesentéricos, b) por diseminación hematogena, c) por diseminación linfática, y d) por contigüidad.

La TB *intestinal* puede presentarse de varias formas: ulcerativa, hipertrófica y con afectación ileo-cólica. La localización ileo-cecal es la más frecuente, constituyendo el 70-90% de los casos. En las primeras fases se describen espasmos y aceleración del tránsito, posteriormente se engrosa la válvula ileo-cecal, apareciendo como una masa en el ciego. La válvula se distorsiona como consecuencia de la ulceración y fibrosis y el ileon se estrecha.

La localización *gástrica y duodenal* es muy rara y no tiene características radiológicas especiales, pudiendo presentarse como una úlcera, o bien simular un carcinoma si predomina la forma hipertrófica. La *afectación esofágica* es aun más excepcional y tampoco tiene signos radiológicos específicos, pudiendo presentarse como ulceraciones, áreas de espasmo o adherencias o ganglios mediastínicos.

Por su parte, la *TB peritoneal* constituye las 2/3 partes de la TB abdominal, que será primaria en el peritoneo en un 35-58% de los pacientes. La afectación secundaria puede ocurrir por extensión directa (rotura de un linfático o perforación en el tracto intestinal), por diseminación hematogena, o por diseminación linfática. La peritonitis tuberculosa puede ser de tres tipos: forma húmeda, forma seca y forma fibrótica. Los síntomas son inespecíficos y el hallazgo más frecuente es la ascitis, con alto contenido proteico y leucocitosis con predominio linfocitario. El cultivo es positivo en un 50% de los casos. Aquí puede ser de gran utilidad la determinación de ADA en líquido peritoneal.

El diagnóstico deberá perseguir la confirmación mediante cultivo, aunque ello conlleve, con frecuencia, actitudes diagnósticas agresivas, que puede que no estén justificadas en los países con escasos o medios recursos económicos. Por su parte, el tratamiento es exactamente el mismo que el de la TB pulmonar.

Como resultado de la pasteurización de la leche y el mejor control de la TB pulmonar en los países desarrollados, su incidencia se ha reducido notablemente, constituyendo un 11-13% de todas las TB extrapulmonares. Antes, el

50-90% de los pacientes con TB pulmonar tenían afectación gastrointestinal. Se desconoce su incidencia en los países más pobres. En cualquier caso, en esta afectación el micrororganismo involucrado con mayor frecuencia es *M. bovis*.

Se puede producir por cuatro mecanismos: a) por deglución de bacilos, por tomar leche de vacas enfermas, o por que el enfermo trague sus esputos, con afectación mucosa y de ganglios mesentéricos, b) por diseminación hematogena, c) por diseminación linfática, y d) por contigüidad. La llegada de bacilos a la mucosa producirá inflamación aguda localizada en el tejido linfoide de la submucosa. Después de 2-3 semanas se forman tubérculos con células epiteliales, y linfocitos. Posteriormente, el tubérculo sufrirá necrosis gaseosa y cicatrización fibrosa.

La *TB intestinal* puede presentarse de varias formas:

1. *Forma ulcerativa*. Se caracteriza por la existencia de úlceras alargadas, perpendiculares al eje mayor del intestino, que pueden tener bordes irregulares y con marcado espasmo del asa afecta en la fase aguda, lo que conlleva a estenosis funcional (Figura 65).
2. *Forma hipertrófica*. Marcada reacción fibroblástica inflamatoria. Frecuentemente puede palparse masa abdominal, con severa afectación mesentérica asociada. La superficie mucosa puede presentar un patrón multinodular o una gran masa indistinguible de un tumor. Pueden haber formas mixtas úlcero-hipertróficas con patrón de empedrado o gran masa abdominal. Las áreas afectadas, con mayor frecuencia, son el colon proximal y el distal, con la región ileo-cecal como localización más típica (Figura 66). La afectación de esófago (Figura 67), estómago, duodeno y recto con extremadamente raras. La complicación mas frecuente es la obstrucción (12-69%). La fistulización y hemorragia son raras. La perforación también es muy infrecuente (menos del 10%), probablemente por el engrosamiento de la pared intestinal y del mesenterio que produce la enfermedad.
3. *Afectación ileo-cólica*. La localización ileo-cecal es la más frecuente, constituyendo el 70-90% de los casos (Figura 66). En las primeras fases se describen espasmos y aceleración del tránsito, posteriormente se engrosa la válvula ileo-cecal, apareciendo como una masa en el ciego. La válvula se distorsiona como consecuencia de la ulceración y fibrosis y el ileon se estrecha (Figura 66). En estadios más avanzados puede haber retracción con marcado acortamiento del ciego. Un ileon terminal fibrótico que termine en un ciego retraído, con una válvula ileo-cecal incompetente, se conoce clásicamente como el signo de Stierlin. Otras enferme-

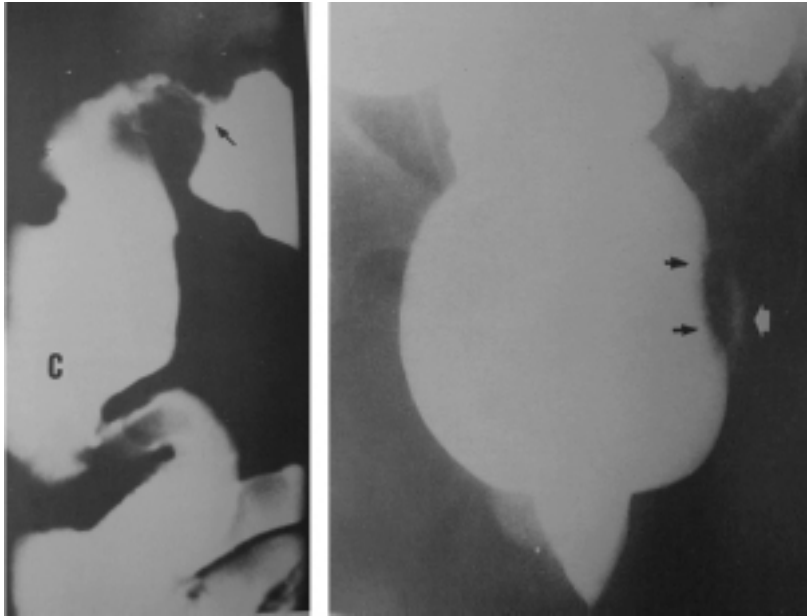


Figura 65. Enema opaco. Tuberculosis de colón, forma ulcerativa, con estenosis funcional. Diagnóstico por estudio anatómico-patológico y cultivo de pieza de biopsia de la zona, obtenida por colonoscopia.

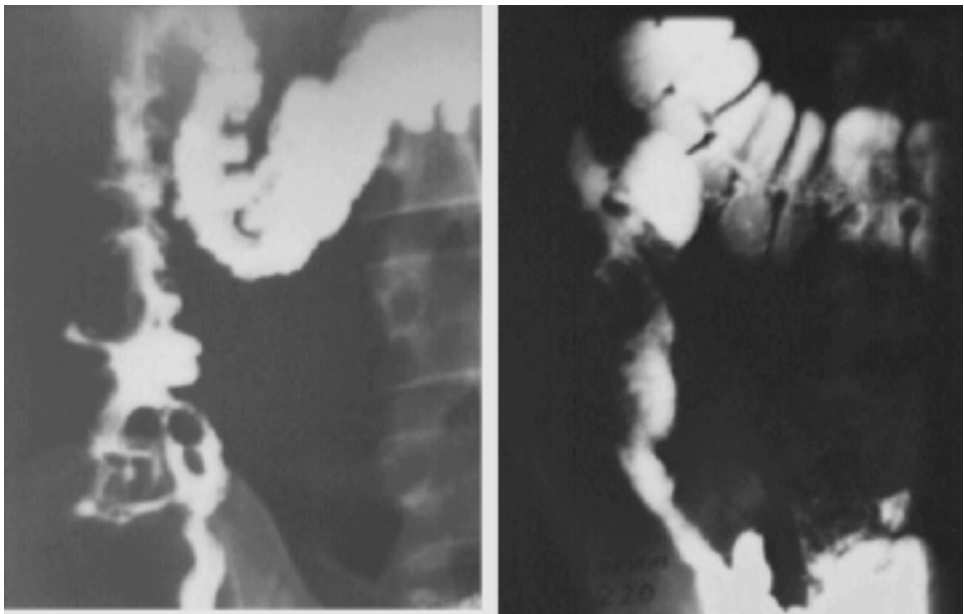


Figura 66. Enema opaco. Tuberculosis ileocecal. Estenosis ileal con engrosamiento mesentérico y retracción cecal. Diagnóstico por estudio anatómico-patológico y cultivo de pieza de biopsia de la zona, obtenida por colonoscopia.

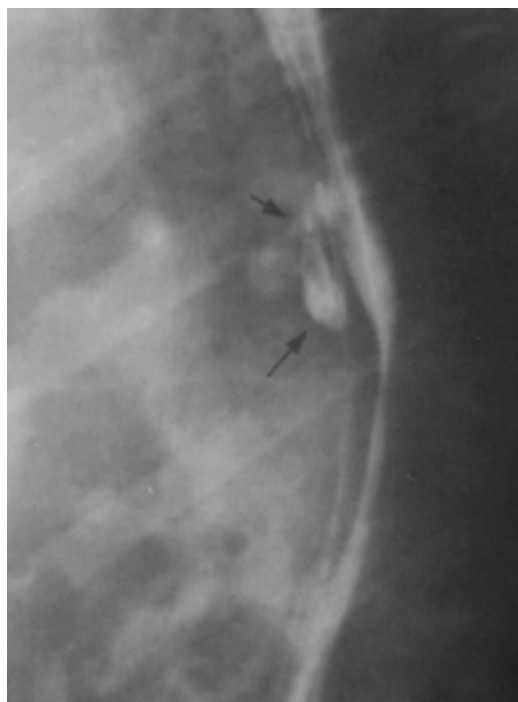


Figura 67. Tránsito esofágico. Gran masa en esófago. Diagnóstico de tuberculosis por estudio anatómo-patológico y cultivo de pieza de biopsia de la zona, obtenida por esofagoscopia.

dades intestinales pueden tener una apariencia similar, siendo a veces difícil su diferenciación, sobre todo con la enfermedad de Crohn y con la amebiasis. En el colon se manifestará como una lesión segmentaria con ulceración, espasmo y rigidez de la pared que puede acompañarse de masa mesentérica y en ocasiones fistulización (Figura 65).

La localización *gástrica* y *duodenal* es muy rara y no tiene características radiológicas especiales, pudiendo presentarse como una úlcera, o bien simular un carcinoma si predomina la forma hipertrófica.

La afectación *esofágica* (Figura 67) es aún más excepcional y tampoco tiene signos radiológicos específicos, pudiendo presentarse como ulceraciones, áreas de espasmo o adherencias o ganglios mediastínicos. Puede producir estenosis y también tractos fistulosos por penetración del contenido de una adenopatía mediastínica en la luz esofágica. Es una localización muy infrecuente y el diagnóstico diferencial habría que establecerlo con el carcinoma broncogénico o metastásico con infiltración secundaria del esófago, neoplasia de esófago y, raramente, con enfermedad de Crohn. En los casos excepcionales de afectación esofágica, la realización de una tomografía computarizada será de utilidad para ver la extensión extraluminal.

Por su parte, la *TB peritoneal* constituye las 2/3 partes de la TB abdominal, que será primaria en el peritoneo en un 35-58% de los pacientes. La afectación secundaria puede ocurrir por extensión directa (rotura de un linfático o perforación en el tracto intestinal), por diseminación hematológica, o por diseminación linfática. La peritonitis tuberculosa puede ser de tres tipos: 1) *forma húmeda*, con ascitis libre o encapsulada, 2) *forma seca*, con nódulos caseosos (peritonitis “plástica”), y 3) *forma fibrótica*, fija, con masa abdominal.

Los síntomas son inespecíficos y el hallazgo más frecuente es la ascitis, con alto contenido proteico y leucocitosis con predominio linfocitario. El cultivo es positivo en un 50% de los casos. La ascitis puede detectarse, además de por la exploración clínica, por ultrasonidos y tomografía computarizada, donde suele verse líquido peritoneal de alta atenuación. Asimismo, podrá visualizarse afectación mesentérica y del epiplón, que puede aparecer aumentado de densidad, o con masas sólidas que reemplazan al epiplón normal (plastrón omental). El diagnóstico diferencial debe realizarse con peritonitis bacteriana y carcinomatosis peritoneal, así como con el mesotelioma.

El diagnóstico de certeza de la TB peritoneal y de aparato digestivo es el aislamiento en cultivo de colonias de *M. tuberculosis*. Esto hace que, con mucha frecuencia, se deba recurrir a la obtención de muestras de biopsia de la zona afecta que, nuevamente, deberán ser procesadas para microbiología y anatomía patológica. Sin embargo, obtener muestras de biopsia válidas puede condicionar el tener que realizar intervenciones quirúrgicas importantes, que pueden o no estar indicadas en relación con la sospecha clínica, los hallazgos radiológicos y la epidemia de la zona. Si se descartan razonablemente otras enfermedades posibles, sobre todo el origen neoplásico, en los países con escasos o medios recursos económicos puede estar indicado el iniciar un tratamiento antituberculoso y esperar evolución. Por ello, el aporte que en este tipo de afección pueden aportar las técnicas de imagen, puede ser de extremo valor. También puede ser muy importante el aporte de la determinación de ADA en el líquido peritoneal, con mucha frecuencia, va a evitar el realizar exploraciones más agresivas. Igualmente, al ser formas de TB paucibacilares, las técnicas de amplificación genética (PCR) pueden ayudar bastante en el diagnóstico (ver Capítulo 8).

El tratamiento también es el mismo que el de la TB pulmonar, aunque algunos grupos recomiendan el prolongarlo hasta 9-12 meses, sin que ello haya reportado mayores beneficios.

Sin embargo, por la localización a la que afecta, con bastante frecuencia es necesario recurrir a intervenciones quirúrgicas, sobre todo en los

casos de obstrucción intestinal. En el resto de casos es necesario evaluar detenidamente, pues al final esta cirugía puede acabar produciendo más adherencias.

Tuberculosis traqueobronquial y de las vías aéreas superiores

Resumen del apartado

La TB de tráquea y grandes bronquios del niño es, frecuentemente, una complicación de la enfermedad primaria. Esta puede asociarse con grandes adenopatías mediastínicas y la afección endobronquial se produce por ruptura de la pared bronquial del material caseoso de las mismas, o por diseminación linfática a lo largo del árbol bronquial, provocando ulceraciones en la mucosa. Esta es la forma denominada gangliobronquial. Sin embargo, la afección endobronquial producida por implantación directa de bacilos tuberculosos transmitidos por la vía aérea, provenientes de lesiones parenquimatosas activas, es la causa más frecuente de afección en adultos y tiene poca importancia en niños. En cualquier caso, los síntomas más comunes, además de los generales que ocasiona la TB, son la tos persistente y el posible estridor.

Por su parte, la afección por la TB de la epiglotis, laringe y faringe es bastante común y usualmente es una extensión de TB pulmonar. Las manifestaciones clínicas incluyen ronquera, dolor de oído, dolor al tragar, o ulceraciones en la lengua.

Es difícil conocer la prevalencia de estas afecciones por la TB, ya que en todas ellas las principales pruebas diagnósticas van a ser la baciloscopia y/o el cultivo positivos. Sin embargo, estos datos, en el contexto de una TB pulmonar, coexiste en la gran mayoría de los casos, llevarán a este último diagnóstico y pasarán por alto la posibilidad de una afección de vías aéreas superiores, tráquea o grandes bronquios.

La prevalencia de la afección de la *tráquea y grandes bronquios* por la TB es desconocida en la actualidad. En la era prequimioterápica, fue considerada tradicionalmente una complicación de la TB cavitaria y una presentación bastante frecuente de esta enfermedad. Sin embargo, desde la llegada de fármacos eficaces al tratamiento de la TB, existe una tendencia a considerarla una rareza, aunque no hay unanimidad al respecto. Esta afección puede ser producida por varios mecanismos.

En niños es, frecuentemente, una complicación de la TB primaria. Ésta puede asociarse con grandes adenopatías mediastínicas y la afección endobronquial se produce por ruptura de la pared bronquial del material caseoso

de las mismas, o por diseminación linfática a lo largo del árbol bronquial, provocando ulceraciones en la mucosa. Esta es la forma denominada gangliobronquial. Estas adenopatías no sólo pueden perforar el bronquio, sino que también pueden comprimirlo y, por una u otra razón, es posible que se ocasionen lesiones estenóticas residuales de la vía aérea que pueden condicionar, en el futuro, problemas infecciosos de repetición. En estos casos, es de vital importancia el diagnóstico precoz de este tipo de afección, ya que un porcentaje importante de ellos va a necesitar de actitudes agresivas para evitar las complicaciones.

Sin embargo, la afección endobronquial producida por implantación directa de bacilos tuberculosos transmitidos por la vía aérea, provenientes de lesiones parenquimatosas activas, es la causa más frecuente de afección en adultos y tiene poca importancia en niños. En cualquier caso, los síntomas más comunes, además de los generales que ocasiona la TB, son la tos persistente y el posible estridor.

Por su parte, la afección por la TB de la epiglotis, laringe y faringe es bastante común y usualmente es una extensión de TB pulmonar. Las manifestaciones clínicas incluyen ronquera, dolor de oído, dolor al tragar, o ulceraciones en la lengua. Se debe distinguir este tipo de TB con el cáncer de laringe, aunque este último raramente causa dolor.

Es difícil conocer la prevalencia de estas afecciones por la TB, ya que, en todas ellas, las principales pruebas diagnósticas van a ser la baciloscopia y/o el cultivo positivos. Sí parece aceptarse que la TB bronquial está aumentando en los enfermos con SIDA, hecho que puede explicar algunos casos de enfermedad con baciloscopia positiva y radiografía de tórax normal. Sin embargo, estos datos, en el contexto de una TB pulmonar, que coexiste en la gran mayoría de los casos, llevarán a este último diagnóstico y pasarán por alto la posibilidad de una afección de vías aéreas superiores, tráquea o grandes bronquios. Es por ello que para poder conocer si existen estas afecciones, se necesitará recurrir a visiones directas por técnicas endoscópicas (laringoscopia, broncoscopia, etc.), que serán capaces de localizar las lesiones y podrán dirigir una biopsia que será la que confirmará el diagnóstico. En cualquier caso, el tratamiento y la curación se consiguen exactamente igual que con la TB pulmonar, con la salvedad de las veces en que hay que recurrir a la cirugía en la TB gangliobronquial de los niños.

Tuberculosis cerebral y meníngea

Resumen del apartado

Este tipo de TB es uno de los cuadros más graves de la enfermedad, por lo que su diagnóstico precoz y tratamiento pueden resultar vitales. Los bacilos pueden ingresar en el espacio subaracnoideo provocando: 1) inflamación de las meninges, 2) formación de una masa en la base del cerebro, o 3) inflamación y reducción del diámetro de las arterias, con daño cerebral. Generalmente, se manifiesta con un decaimiento general a lo largo de 2-8 semanas, con malestar general, irritabilidad, cambio de la conducta, anorexia, pérdida de peso y fiebre leve. Para llegar al diagnóstico, será necesario recurrir a la punción lumbar. La sensibilidad de la baciloscopia (inferior al 10%) y del cultivo (inferior al 50%) en líquido céfalo-raquídeo es muy baja. Este suele tener pocas células, glucosa baja, que es un factor pronóstico, predominio linfocitario y con ADA superior a nueve unidades internacionales.

El tratamiento debe ser el mismo que para la TB pulmonar, aunque algunas sociedades científicas defienden el prolongar el tratamiento hasta los 9-12 meses, en base a la difícil difusión de los fármacos en meninges.

Este tipo de TB es uno de los cuadros más graves de la enfermedad, por lo que su diagnóstico precoz y tratamiento pueden resultar vitales. De hecho, es una de las pocas ocasiones que en TB se debe actuar con urgencia y pausar tratamiento ante la más mínima sospecha, sobre todo por la escasa rentabilidad de las técnicas diagnósticas disponibles. Los bacilos pueden ingresar en el espacio subaracnoideo provocando: 1) inflamación de las meninges, 2) formación de una masa o tuberculoma en la base del cerebro (Figura 68), ó 3) inflamación y reducción del diámetro de las arterias, con daño cerebral.

Generalmente, se manifiesta con un decaimiento general a lo largo de 2-8 semanas, con malestar general, irritabilidad, cambio de la conducta, anorexia, pérdida de peso y fiebre leve. Después progresa a dolor de cabeza, vómito, tensión cervical y, rápidamente, a la pérdida de la conciencia. Es bueno reconocer las diferentes etapas de esta clínica progresiva, ya que, dependiendo de cada una de ellas, el pronóstico va a ser claramente diferente. Es, por lo tanto, muy importante, incrementar la sospecha clínica para intentar obtener el diagnóstico en las fases más tempranas de la enfermedad. Así, se han descrito las siguientes tres etapas:

Etapas I: Predominan manifestaciones sistémicas.

Paciente consciente y lúcido.

Síntomas meníngeos, pero sin signos neurológicos.

Etapa II: Paciente con desorientación témporo-espacial, confuso.
Signos neurológicos de hipertensión endocranena.

Etapa III: Paciente con grave compromiso de conciencia.
Profundo estupor, delirio o coma.
Hemiplejia o paraplejia.

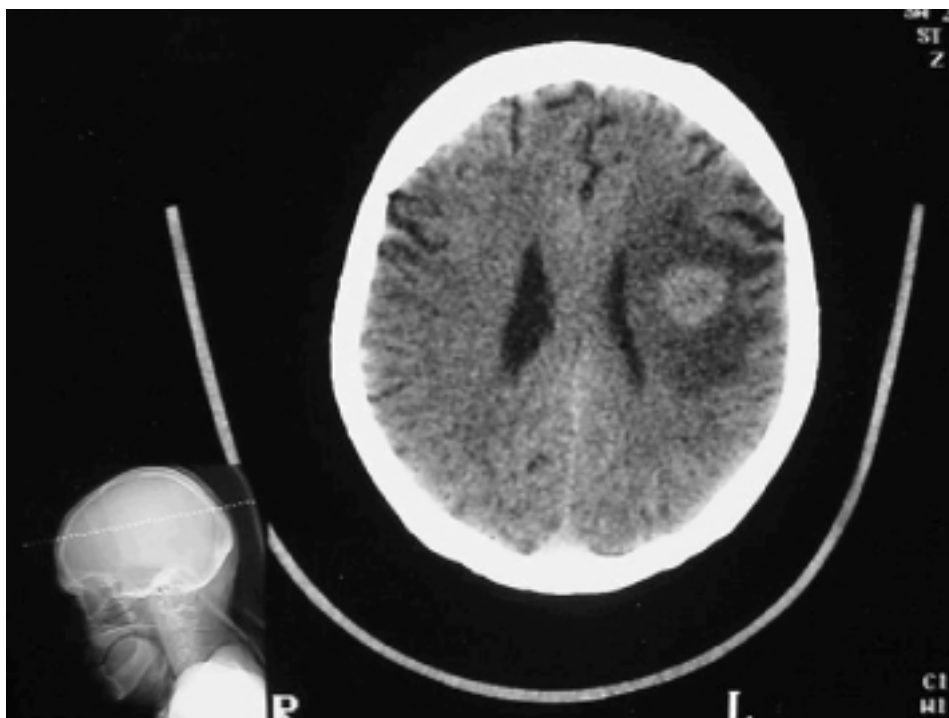


Figura 68. Tomografía computarizada de cráneo que evidencia una gran masa cerebral derecha. Tuberculoma cerebral diagnosticado por estudio anatómico-patológico de la pieza de biopsia.

Para llegar al diagnóstico, será necesario recurrir a la punción lumbar y a la obtención de líquido céfaloraquídeo para su estudio. Sin embargo, este líquido tiene muy pocos bacilos, por lo que la rentabilidad de la baciloscopia (inferior al 10%) y del cultivo (inferior al 50%) es muy baja. La sospecha debe derivarse de un cuadro clínico compatible con un líquido céfaloraquídeo con pocas células, proteínas elevadas, glucosa baja, que es un factor pronóstico, y de predominio linfocitario. Además, la determinación de ADA en este líquido puede ser de gran ayuda, al tener una elevada sensibilidad y especificidad (superior al 90%). El punto de corte para conseguir esta elevada sensibilidad y especificidad debe ser establecido por el laboratorio que realiza la prueba, pero suele aceptarse como altamente sugestiva de TB

cuando aporta una cantidad superior a nueve unidades internacionales. Igualmente, al ser formas de TB paubacilares, las técnicas de amplificación genética (PCR) pueden ayudar bastante en el diagnóstico (ver Capítulo 6).

El paciente morirá si la enfermedad no es tratada inmediatamente. Con diagnóstico oportuno y tratamiento efectivo el paciente tiene una mayor probabilidad de recuperarse sin daño cerebral permanente y serio. El retraso en el diagnóstico es un factor de mal pronóstico, pues llevará a la formación de hidrocefalia. El tratamiento debe ser el mismo que para la TB pulmonar, aunque algunas sociedades científicas defienden el prolongar el tratamiento hasta los 9-12 meses, en base a la difícil difusión de los fármacos en meninges. El fármaco que mejor atraviesa la barrera hémato-encefálica es la Z, aunque H, R, E y S también tienen buena capacidad de atravesarla, sobre todo si las meninges están inflamadas.

Otras localizaciones de la tuberculosis

Resumen del apartado

Tal como se ha expuesto, la TB puede afectar a cualquier órgano o tejido. Sin embargo, muchas de las localizaciones de la TB extrapulmonar son muy infrecuentes e, incluso, anecdóticas.

M. tuberculosis puede llegar también al *tracto genital* femenino o masculino, bien a través de diseminaciones hematógenas, o bien a través del tracto urinario. En mujeres se manifiesta con frecuencia como un dolor abdominal o pélvico, masa abdominal, infertilidad o embarazo ectópico. Los hombres con TB genital a menudo presentan una masa en la región testicular.

La *TB adrenal* siempre debe entrar en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia adrenal. Se presenta, generalmente, con debilidad, cansancio, náuseas y vómitos, o con pigmentación de la piel.

La presentación clínica de la *TB de piel* es muy variable, siempre con lesiones no patognomónicas de la enfermedad. Pueden existir desde pápulas y eritemas pequeños hasta grandes tuberculomas. En cualquier caso, siempre se debe pensar en TB ante lesiones crónicas e indoloras de la piel.

Por último, la *TB de músculo esquelético* es una presentación muy rara, casi siempre producida por diseminación hematógena. Aún más rara es la TB de diafragma que, a pesar de ser un músculo bien vascularizado, su vía de afección más frecuente es la invasión por contigüidad desde la pleura y focos pulmonares subpleurales.

Tuberculosis genital

M. tuberculosis puede llegar también al tracto genital femenino o masculino, bien a través de diseminaciones hematógenas, o bien a través del tracto uri-

nario. En mujeres se manifiesta con frecuencia como un dolor abdominal o pélvico, masa abdominal, infertilidad o embarazo ectópico. Los hombres con TB genital a menudo presentan una masa en la región testicular (Figura 60).

Para llegar al diagnóstico es necesario recurrir, con frecuencia, a la realización de técnicas invasivas para obtener biopsias o aspiraciones con aguja fina. La ecografía puede aportar datos importantes. En cualquier caso, es necesario mantener una elevada sospecha diagnóstica. El tratamiento es exactamente el mismo que en la TB pulmonar.

Tuberculosis adrenal

En los países con alta endemia, la TB es la causa más frecuente de insuficiencia adrenal o enfermedad de Addison. Esta frecuencia disminuye notablemente en los países desarrollados. En cualquier caso, siempre debe entrar en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia adrenal. Se presenta, generalmente, con debilidad y cansancio, náuseas y vómitos, o con pigmentación de la piel. Un hallazgo radiológico llamativo es el encontrar calcificaciones en la región adrenal en un 20% de los casos. El examen de laboratorio, si es disponible, muestra el sodio sérico bajo, y el potasio alto. Al diagnóstico se llega, casi siempre por obtención de biopsia o punción de la zona, y el tratamiento es el mismo que el de la TB pulmonar.

Tuberculosis de la piel

Como esta localización no es muy común, con frecuencia no se diagnostica. Su presentación clínica es tremendamente variable, siempre con lesiones no patognomónicas de la enfermedad. Pueden existir desde pápulas y eritemas pequeños hasta grandes tuberculomas. Es necesario distinguir el eritema nodoso, expresión de la hipersensibilidad retardada que se produce tras la infección primaria y que presenta generalmente una biopsia inespecífica, del eritema indurado de Bazin, tuberculides y resto de formas de TB cutánea, en que la biopsia sí suele presentar lesiones típicas, con granulomas caseificados. Con frecuencia el eritema nodoso no aporta ningún dato característico, ni siquiera en la biopsia, por lo que el diagnóstico se acaba realizando por exclusión. Un tratamiento antituberculoso lo acabará curando.

En cualquier caso, siempre se debe pensar en TB ante lesiones crónicas e indoloras de la piel. El diagnóstico lo dará la biopsia de la zona, que siempre debe ser cultivada para micobacterias. Por su parte, el tratamiento

es el mismo que en la TB pulmonar, aunque es necesario resaltar que las lesiones pueden evolucionar muy lentamente a pesar de tratamiento adecuado.

Tuberculosis de músculo esquelético y de diafragma

El músculo esquelético está muy bien irrigado, por lo que se defiende que la vía de afección de este es la diseminación hematógena, aunque pueden existir casos de llegada por contigüidad. Este último supuesto era bastante más frecuente en la era prequimioterápica de la TB, sobre todo como afección por diseminación local desde empiemas *necessitatis*. Sin embargo, en la actualidad, la TB de músculo esquelético es una presentación muy rara.

Aún más rara es la TB de diafragma que, a pesar de ser un músculo bien vascularizado, su vía de afección más frecuente es la invasión por contigüidad desde la pleura y focos pulmonares subpleurales. Sin embargo, también podría afectarse por diseminación hematógena, si bien parece más improbable. Por contigüidad y siempre en relación con empiema *necessitatis* también se ha descrito afección de la TB en mama, tejido subcutáneo, pericardio, esófago, pared costal, retroperitoneo, flanco y hasta en ingle, cadera y muslo. Sin embargo, la rara afección de la pared costal por TB, al igual que el resto de localizaciones músculo-esqueléticas, se ha relacionado más frecuentemente con diseminación hematógena que con extensión directa, a pesar de que se ha descrito una frecuente periostitis en las costillas subyacentes a las zonas donde se apreciaban lesiones pulmonares por la TB.

Para el diagnóstico de todas estas localizaciones es necesario recurrir a la obtención de muestras de biopsia, siendo, en muchas de las ocasiones, un hallazgo casual y sorprendente cuando el laboratorio de anatomía patológica o el de microbiología informa de TB. En cualquier caso, el tratamiento y la curación son exactamente iguales a la TB pulmonar.

Bibliografía recomendada para el capítulo

1. Caminero J A, Rodríguez de Castro F, González A, Fernández J M, Juliá G, Cabrera P. Afección endobronquial de la tuberculosis. Una forma frecuente de presentación. Arch Bronconeumol 1990; 26: 23-27.
2. Caminero J A. Tuberculosis pleural. Med Clin (Barc) 1990; 94: 384-388.
3. Elder N C. Extrapulmonary tuberculosis. A review. Arch Fam Med 1992; 1: 91-98.
4. Facal P. Técnicas de imagen en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. En: Caminero J A. Tuberculosis. Madrid: Gráficas Letra, Sa. 1992: 87-104.
5. Fanning A. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease. CMAJ 1999; 161: 488-489.
6. Farga V. Tuberculosis extrapulmonares. En: Farga V. Tuberculosis. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda, 1992: 68-94.

7. Freixinet J, Varela A, Lopez L, Caminero J A, Rodríguez de Castro F, Serrano A. Surgical treatment of childhood mediastinal tuberculous lymphadenitis. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 644-646.
8. Kapoor V K. Abdominal tuberculosis. *Postgrad Med J* 1998; 74: 459-467.
9. Kutoloski K S, Salvucci T J, Dennis C. Tuberculous pericarditis. *J Am Osteopath Assoc* 1996; 96: 253-256.
10. Lenk S, Schroedeer J. Genitourinary tuberculosis. *Curr Opin Urol* 2001; 11: 93-98.
11. Marshall J B. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 989-999.
12. Monteyne P, Sindic C J. The diagnosis of tuberculosis meningitis. *Acta Neurol Belg* 1995; 95: 80-87.
13. Ocaña J, Martínez-Vázquez J M, Segura R M, Fernández de Sevilla T, Capdevila J A. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest* 1983; 84: 51-53.
14. Ortona L, Federico G. Pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Rays* 1998; 23: 64-77.
15. Paradisi F, Corti G. Skeletal tuberculosis and other granulomatous infections. *Baillieres Best Pract Res Rheumatol* 1999; 13: 163-177.
16. Ramos J M, Fernández M L. Extrapulmonary tuberculosis in patients without human immunodeficiency virus infection. Review of relevant clinical aspects. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 39-48.
17. Ridley N, Shaikh M I, Remedios D, Mitchell R. Radiology of skeletal tuberculosis. *Orthopedics* 1998; 21: 1213-1220.
18. Sahn S A. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234.
19. Stelianides S, Belmatoug N, Fantin B. Manifestations and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Rev Mal Respir* 1997; 14 (Suppl 5): S72-S87.

Capítulo 18 - Enfermedades producidas por micobacterias ambientales

Resumen del capítulo

Las enfermedades producidas por micobacterias ambientales no son de declaración obligatoria, por lo que los datos sobre su incidencia o prevalencia sólo pueden considerarse como aproximados. Todas están ampliamente distribuidas en el medio ambiente, fundamentalmente en el agua y en la tierra, sus principales reservorios. Existe una gran variabilidad geográfica en la prevalencia de la enfermedad y en las especies responsables, habiéndose producido un aumento importante en la incidencia en los últimos 15 años, fundamentalmente ligado al SIDA.

Actualmente se tiende a rechazar el concepto de “colonización”, aunque existen múltiples casos clínicos que resultarían de difícil explicación sin este término. Sí es unánimemente aceptado las grandes limitaciones que tienen las pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosos (la gran mayoría de estas especies son resistentes *in vitro* a estos fármacos), que tan sólo son de ayuda en casos concretos y que deberían incluir macrólidos y quinolonas.

El tratamiento va a depender, por lo tanto, de la sensibilidad a los diferentes fármacos que muestre cada una de las micobacterias. En el caso de enfermedad por el complejo *M. avium*, la más frecuentemente descrita en la actualidad, se han producido importantes avances, sobre todo con la incorporación de claritromicina y rifabutina, en el tratamiento y profilaxis de la enfermedad. En cualquier caso, el tratamiento de estas enfermedades se debe realizar en centros especializados y por personal experto.

Un aspecto importante es el manejo de estas enfermedades en los países con escasos o medios recursos económicos, donde estas enfermedades son menos frecuentes y donde no existen los suficientes recursos diagnósticos y terapéuticos. En el presente capítulo se expone un razonamiento simple para conseguir un adecuado manejo de estas enfermedades incluso en los países más pobres.

Hace más de 50 años empezaron a describirse una serie de cuadros clínicos, muchos de ellos parecidos a la TB, que eran producidos por otras micobacterias diferentes a *M. tuberculosis* y *M. leprae*, publicándose entonces la primera clasificación (en base a sus características de crecimiento *in vitro*) de las que entonces y durante muchos años se denominaron micobacterias “atípicas”, aunque quizás su nombre más adecuado sea el de micobacterias ambientales. Este grupo de patógenos también ha recibido otros muchos

nombres como “micobacterias no tuberculosas”, “micobacterias diferentes de *M. tuberculosis*”, “micobacterias oportunistas”, “micobacterias no clasificadas”, o “micobacterias anónimas”. Durante muchos años la descripción de estas enfermedades producidas por estas micobacterias, denominadas en su conjunto “micobacteriosis”, era un hecho ocasional y casi anecdótico, la gran mayoría de las veces ligado a situaciones de inmunodeficiencia. Sin embargo, en los últimos 15 años ha pasado a ser una patología relativamente frecuente, sobre todo desde la llegada de la epidemia de SIDA. Este aumento ha condicionado un incremento paralelo en la investigación y conocimiento de estos microorganismos, que ha conllevado una estandarización en los criterios diagnósticos y terapéuticos.

Epidemiología

Las enfermedades producidas por micobacterias ambientales no son de declaración obligatoria, por lo que los datos sobre su incidencia o prevalencia sólo pueden considerarse como aproximados y, en muchas ocasiones, lejos de la realidad y estrechamente ligados a las posibilidades de aislamiento e identificación de los laboratorios locales. En cualquier caso, siempre se ha aceptado que existe una gran variabilidad geográfica, tanto en la prevalencia de la enfermedad como de las especies responsables de las mismas. Así, la frecuencia de aislamiento de cada una de las especies varía claramente de unas partes del mundo a otras, e incluso en la misma zona a lo largo del tiempo.

En la gran mayoría de los trabajos publicados sobre este grupo de patógenos se han encontrado, como factores de riesgo más frecuentemente asociados a estas enfermedades, el tabaquismo y la existencia de patología pulmonar subyacente, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, silicosis, TB residual y bronquiectasias.

En una gran mayoría de los países desarrollados se ha descrito un aumento importante en la incidencia de estas micobacteriosis en los últimos lustros, incluso en niños, que se ha relacionado con los siguientes factores:

- Incremento en la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Mejora de las técnicas de diagnóstico.
- Naturaleza de los microorganismos.
- Aumento del reconocimiento clínico de la enfermedad.

- Descripción en pacientes inmunocomprometidos (neoplasias, receptores de transplantes y administración de esteroides).
- Epidemia del VIH. En la actualidad, se acepta de forma unánime que el SIDA ha producido un marcado incremento en la incidencia de las enfermedades producidas por micobacterias ambientales, tanto en su número como en las especies implicadas.

La enfermedad producida por el complejo *M. avium* es la micobacteriosis sistémica más común en pacientes con SIDA. En cualquier caso, el riesgo está estrechamente relacionado con el grado de inmunodepresión. Llama la atención, sin embargo, que apenas haya casos de la forma diseminada del complejo *M. avium* en Africa y en la gran mayoría de los países con escasos recursos económicos donde la TB es altamente prevalente. Este fenómeno es difícil de explicar, aunque se ha postulado que la posible inmunidad desarrollada frente a estas micobacterias ambientales puede ser debida a la alta prevalencia de la infección y enfermedad por *M. tuberculosis*, así como a la vacunación masiva con el bacilo de Calmette-Guérin. Esta teoría se sustenta en datos que sugieren que la infección por *M. tuberculosis* podría proteger frente a la infección diseminada por el complejo *M. avium*.

En la Tabla 25 se detallan las especies del género *Mycobacterium*, clasificadas según su velocidad de crecimiento, su reservorio principal y su capacidad de producir enfermedad en el hombre o animal.

Cadena epidemiológica de transmisión

Las micobacterias ambientales están ampliamente distribuidas en el medio ambiente, fundamentalmente en el agua y en la tierra. El reservorio es, en la mayoría de ellas, el agua. En el caso del complejo *M. avium* son los grifos de agua, habiéndose descrito, incluso, epidemias nosocomiales de enfermedad diseminada (en pacientes con SIDA) por transmisión a través de grifos de hospital. Por su parte, *M. kansasii* se ha aislado de forma repetida en sistemas de conducción de agua y grifos; y *M. xenopi*, al necesitar temperaturas superiores a 28°C para su crecimiento, se aísla casi exclusivamente del agua caliente o sus sistemas de conducción, hecho que puede producir casos intrahospitalarios. *M. marinum* tiene su reservorio y se transmite a través del agua salada, pescado fresco, agua embalsada y piscinas, mientras que las especies de crecimiento rápido, como *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscesus*, se pueden aislar de la tierra y del agua,

Tabla 25. Clasificación de las especies del género *Mycobacterium*, según reservorio, velocidad de crecimiento y capacidad patógena¹⁵

Micobacterias de crecimiento lento	Micobacterias de crecimiento rápido
Especies cuyo reservorio es un mamífero infectado	Especies cuyo reservorio principal es el medio ambiente
Patógenas para el hombre	Asociadas a enfermedades humanas
<i>M. africanum</i>	<i>M. abscessus</i>
<i>M. bovis</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. leprae</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. mucogenicum</i>
	<i>M. novocastrense</i>
	<i>M. peregrium</i>
Patógenas para otros animales	Asociadas a enfermedades en animales
<i>M. lepraemurium</i>	<i>M. porcinum</i>
<i>M. microti</i>	
<i>M. paratuberculosis</i>	
Especies cuyo reservorio principal es el medio ambiente	Nunca o raramente asociadas a enfermedades humanas
Asociadas a enfermedades humanas	<i>M. agri</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. aichiense</i>
<i>M. avium</i>	<i>M. alvei</i>
<i>M. branderi</i>	<i>M. aurum</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. austroafricanum</i>
<i>M. conspicuum</i>	<i>M. brumae</i>
<i>M. genavense</i>	<i>M. chitae</i>
<i>M. haemophilium</i>	<i>M. chlorophenicum</i>
<i>M. interjectum</i>	<i>M. chubuense</i>
<i>M. intermedium</i>	<i>M. confluentis</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>M. diemhoferi</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. duvalii</i>
<i>M. malmoense</i>	<i>M. fallax</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. flavescens</i>
<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. gadium</i>
<i>M. shimodei</i>	<i>M. gilvum</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. hassiacum</i>
<i>M. szulgai</i>	<i>M. holderi</i>
<i>M. triplex</i>	<i>M. komossense</i>
<i>M. ulcerans</i>	<i>M. madagascariense</i>
<i>M. xenopi</i>	<i>M. mageritense</i>
Asociadas a enfermedades en animales	<i>M. moriokaense</i>
<i>M. farcinogenes</i>	<i>M. neoaurum</i>
	<i>M. obuense</i>
Nunca o raramente asociadas a enfermedades humanas	<i>M. parafortuitum</i>
<i>M. cooki</i>	<i>M. phlei</i>
<i>M. gastris</i>	<i>M. prouferae</i>
<i>M. gordonae</i>	<i>M. pulveris</i>
<i>M. hiberniae</i>	<i>M. rhodesiae</i>
<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. senegalense</i>
<i>M. nonchromogenicum</i>	<i>M. smegmatis</i>
<i>M. terrae</i>	<i>M. sphagni</i>
<i>M. triviale</i>	<i>M. thermoresistibile</i>
	<i>M. tokaiense</i>

aunque la causa más común de enfermedad se produce por transmisión nosocomial.

Aunque quedan todavía datos por aclarar sobre la patogénesis de la infección y enfermedad producida por este grupo de micobacterias, diversos estudios sugieren que la transmisión persona-persona es rara, produciéndose la mayoría de los casos a partir de microorganismos distribuidos en el medio ambiente. El mecanismo de transmisión más aceptado es el de la aerosolización de microorganismos en la afección respiratoria y su ingestión por vía digestiva en el caso de la linfadenitis en niños y en las formas diseminadas de pacientes con SIDA (colonización del tracto digestivo). En pacientes con infecciones de partes blandas se ha descrito la inoculación directa de microorganismos a partir del agua y otros materiales.

Se desconoce aún si existe un periodo de latencia tras la infección, pero las formas clínicas de presentación más habitualmente descritas siempre han sido la pulmonar, linfadenitis, abscesos de piel y partes blandas, y osteomielitis. Las micobacterias más involucradas en estos cuadros clínicos han sido el complejo *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. scrofulaceum*.

La patogénesis de la infección por el complejo *M. avium* aún no está aclarada. Mientras en *M. tuberculosis* la enfermedad se puede producir por reactivación endógena o por progresión primaria tras una infección exógena, dependiendo en gran parte del grado de inmunodeficiencia, en el caso del complejo *M. avium* se cree que la enfermedad diseminada se produce, generalmente, por progresión de la infección primaria. Determinados resultados indican que el complejo *M. avium* se adquiere tras una exposición ambiental ubicua, siendo ésta difícil de prevenir.

Manifestaciones clínicas. Criterios diagnósticos

Tradicionalmente se ha utilizado una clasificación de estas micobacterias ambientales basada en las características de crecimiento y los pigmentos que elaboran. Una clasificación más actual se basa en los órganos a los que afectan y en las enfermedades que producen (Tabla 26).

Tabla 26. Clasificación de las micobacterias ambientales aisladas en humanos, según el órgano que afectan y la patología que producen¹³

Enfermedad	Especie común	Geografía	Morfología	Inusuales
Pulmonar	Complejo <i>M. avium</i>	Todo el mundo	Lento crecimiento, no pigmentada	<i>M. simiae</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. fortuitum</i>
	<i>M. kansasii</i>	EEUU, Europa	Pigmentada	<i>M. celatum</i> <i>M. asiaticum</i>
	<i>M. abscessus</i>	Todo el mundo pero mayoría EEUU	Crecimiento rápido, no pigmentada	<i>M. shimodi</i> <i>M. haemophilium</i> <i>M. smegmatis</i>
	<i>M. xenopi</i>	Europa, Canadá	Lento crecimiento, pigmentada	
	<i>M. malmoense</i>	Norte de Europa, Inglaterra	Lento crecimiento, no pigmentada	
Linfadenitis	Complejo <i>M. avium</i>	Todo el mundo	Por lo general no pigmentada	<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i>
	<i>M. scrofulaceum</i>	Todo el mundo	Pigmentada	<i>M. kansasii</i> <i>M. haemophilium</i>
	<i>M. malmoense</i>	Norte de Europa, Inglaterra	Lento crecimiento	
Cutánea	<i>M. marinum</i>	Todo el mundo	Fotocromogena, bajas temperaturas	Complejo <i>M. avium</i> <i>M. kansasii</i>
	<i>M. fortuitum</i>	Todo el mundo, aunque mayoría EEUU	Rápido crecimiento, No pigmentada	<i>M. nonchromogenum</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. haemophilium</i>
	<i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i>			
	<i>M. ulcerans</i>	Australia, trópicos, Africa, Asia	Crecimiento lento, pigmentada	
Diseminada	Complejo <i>M. avium</i>	Todo el mundo	Cultivos de VIH pigmentados, fotocromógena	<i>M. abscessus</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. malmoense</i>
	<i>M. kansasii</i>	EEUU	No pigmentadas	<i>M. genavense</i>
	<i>M. chelonae</i>	EEUU	No pigmentadas	<i>M. simiae</i>
	<i>M. haemophilium</i>	EEUU, Australia	Requiere hemiras y CO ₂	<i>M. conspicuum</i> <i>M. marinum</i> <i>M. fortuitum</i>

Afectación pulmonar

La afectación pulmonar crónica, de presentación variable e inespecífica, es la manifestación clínica localizada más frecuente. El germen más frecuentemente implicado es *M. avium*, seguido de *M. kansasii*, aunque en pacientes

sin SIDA puede predominar *M. kansasii* u otras especies, dependiendo de la variabilidad geográfica. A menudo existe patología pulmonar subyacente (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumoconiosis, TB activa o residual, fibrosis quística, tabaquismo, bronquiectasias), hecho que hace difícil la interpretación de los síntomas.

Los hallazgos radiológicos son también inespecíficos (Figuras 33 a 36), aunque se ha descrito un predominio de cavidades de paredes más finas que las encontradas en TB, junto con un infiltrado pulmonar circundante más tenue. Suele respetar la pleura en las bases y es raro encontrar derrame. Por todo ello, en pacientes sin SIDA es, con frecuencia, difícil diferenciar entre una TB activa y una enfermedad producida por otras micobacterias. En ocasiones, ante un cuadro clínico-radiográfico sugestivo de TB y ante una baciloscopia positiva se diagnostica al enfermo de TB y se instaura tratamiento antituberculoso, siendo una sorpresa la peor respuesta a la terapéutica y, sobre todo, el informe del cultivo que evidencia el crecimiento de una micobacteria ambiental, que condicionará un cambio adecuado en el tratamiento.

En los últimos años se ha evidenciado que en la enfermedad por el complejo *M. avium* la tomografía computarizada de alta resolución de tórax puede ayudar al diagnóstico, mostrando a veces la presencia de bronquiectasias y nódulos, síndrome más frecuentemente descrito en mujeres de edad avanzada y no fumadoras.

En cuanto a las pruebas de intradermorreacción, existe una gran variedad de reacciones cruzadas entre los antígenos de las distintas especies, aunque en el momento actual hay estudios esperanzadores en conseguir reactantes del complejo *M. avium* con una mayor especificidad. En cualquier caso, esta información va a depender de la variabilidad geográfica de las diferentes micobacterias. Son denominadas sensitinas de las diferentes especies.

El hecho de ser microorganismos ampliamente distribuidos en la naturaleza había sugerido la posibilidad de contaminación o de infecciones transitorias, sobre todo en pacientes con patología pulmonar subyacente y en cuyas muestras de esputo se aislaban muy pocos microorganismos. A este cuadro se le denominaba “colonización”, caracterizado por mínimos infiltrados pulmonares, estables, no cavitados y con aislamiento esporádico de estas micobacterias en el esputo. Estudios más recientes han intentado demostrar que este término de colonización, en sentido estricto, es bastante raro, y así es considerado por la ATS en sus últimas recomendaciones sobre los criterios que se deben exigir para el diagnóstico de enfermedad por estas micobacterias. Sin embargo, este rechazo al concepto de colonización es, en ocasiones, difícil de admitir, sobre todo en enfermos inmunocompetentes. Es difícil aceptar la enfermedad por micobacterias ambientales (condicionaría

un largo tratamiento) en sujetos sanos o con lesiones bronquiales o pulmonares previas, que, aunque no presentan síntomas ni signos de enfermedad, evidencian cultivos de esputo repetidamente positivos para alguna de estas especies, sobre todo si esta corresponde a especies no patógenas como *M. gordonae*. Probablemente, este concepto de colonización debe ser más discutido en el futuro, sobre todo en los pacientes inmunocompetentes.

Para el diagnóstico de enfermedad pulmonar producida por micobacterias ambientales, se recomienda utilizar los criterios de la ATS, basados en los siguientes datos clínicos, radiológicos y bacteriológicos:

1. Clínicos:

- i) Síntomas y signos compatibles (tos, fiebre, pérdida de peso, hemoptisis, disnea) con deterioro del estado clínico.
- ii) Exclusión de otras enfermedades o tratamientos de otras patologías que pudieran producir un deterioro clínico.

2. Radiológicos:

- i) En radiología simple de tórax:
 - Infiltrados con o sin nódulos.
 - Cavitación.
 - Nódulos únicos o múltiples.
- ii) En tomografía computarizada de alta resolución del tórax:
 - Múltiples nódulos de pequeño tamaño
 - Bronquiectasias multifocales con o sin pequeños nódulos pulmonares.

3. Bacteriológicos. Siempre que se cumpla uno o más de los siguientes apartados:

- i) Siempre que se puedan obtener, al menos, tres muestras de esputo o lavado broncoalveolar en un año:
 - Tres cultivos positivos con baciloscopias negativas, o
 - Dos cultivos positivos y una baciloscopia positiva.
- ii) Ante la incapacidad de obtener esputos, un lavado broncoalveolar:
 - Con cultivo positivo (2+, 3+, 4+), o
 - Cultivo positivo con una baciloscopia positiva (2+, 3+, 4+).
- iii) Biopsia:
 - Cualquier crecimiento en los cultivos de muestras obtenidas a partir de biopsias broncopulmonares.
 - Granulomas y/o visión de bacilos ácido-alcohol resistentes en una biopsia pulmonar con uno o más cultivos positivos de esputo o lavado broncoalveolar.
 - Cualquier crecimiento obtenido de muestras extrapulmonares estériles.

En pacientes inmunodeprimidos se aceptan los mismos criterios, con la excepción de que se considera diagnóstico un cultivo positivo con un crecimiento de 1+ o más.

Linfadenitis periférica

Otro cuadro clínico frecuente producido por estas micobacterias es la linfadenitis periférica, presentándose más frecuentemente en niños de 1-5 años de edad. Afecta, sobre todo, a adenopatías de cabeza y cuello, aunque puede estar implicado cualquier territorio. Tal como se ha expuesto en el Capítulo 17 (TB extrapulmonar), el diagnóstico diferencial más importante es con la linfadenitis producida por *M. tuberculosis*. En el 70-80% de las linfadenitis producidas por micobacterias ambientales se aísla el complejo *M. avium*. En Australia y Estados Unidos le sigue en frecuencia *M. scrofulaceum*, mientras que en el Norte de Europa le sigue *M. malmoense*. En niños menores de 5 años, sólo en el 10% de las linfadenitis periféricas producidas por micobacterias se aísla *M. tuberculosis*, aislándose en el resto *M. avium* y *M. scrofulaceum*. Sin embargo, en el 90% de los adultos con este cuadro clínico se aísla *M. tuberculosis*. El conocimiento de estas diferencias epidemiológicas entre adultos y niños es muy importante, ya que la gran mayoría de las micobacterias ambientales que producen linfadenitis en niños son muy resistentes a los fármacos antituberculosos y, al ser una enfermedad localizada, estará indicada la excisión quirúrgica. Por el contrario, en los adultos y en los niños en los que se aísla *M. tuberculosis* esta cirugía estará contraindicada y siempre se dará preferencia al tratamiento médico. Estos datos resaltan aún más la importancia de cultivar las muestras obtenidas por biopsia o aspiración con aguja fina (única forma de obtener un diagnóstico de certeza) y no sólo enviar estos especímenes al laboratorio de Anatomía Patológica.

Infecciones de piel, tejidos blandos y huesos

Por su parte, las especies que producen más frecuentemente infecciones de la piel, tejidos blandos y hueso son *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. marinum* y *M. ulcerans*. Generalmente, se producen tras lesiones traumáticas, aunque también se han descrito infecciones nosocomiales en catéteres intravenosos o intraperitoneales, cirugía de mamoplastia o by-pass cardiaco. *M. marinum* produce el llamado *granuloma de piscina*, caracterizado por lesiones solitarias en forma de pápula en una extremidad (rodilla, hombros, dorso de manos o pies).

Enfermedad diseminada

Aquí existen dos posibles presentaciones. La primera de ellas afecta a pacientes sin SIDA pero que son inmunodeprimidos (neoplasias, trasplantes, tratamiento prolongado con esteroides, etc), siendo los gérmenes aislados con más frecuencia el complejo *M. avium* y *M. kansasii*. El complejo *M. avium* produce un cuadro de fiebre alta de origen desconocido, mientras que las otras especies producen, generalmente, nódulos y abscesos subcutáneos que drenan espontáneamente. La mortalidad está relacionada directamente con el tipo y la gravedad de la enfermedad subyacente. La segunda forma de presentación afecta a pacientes con SIDA gravemente inmunodeprimidos ($CD4 < 50$), donde, de nuevo, el germen más comúnmente implicado es el complejo *M. avium*, que produce también una afectación diseminada con un cuadro de fiebre alta, sudoración nocturna, pérdida de peso, dolores abdominales y diarreas. Sin embargo, no hay que olvidar que *M. kansasii* puede ser también una causa frecuente de enfermedad. El diagnóstico, con frecuencia, se obtiene a partir de una muestra de sangre mediante hemocultivo (sensibilidad cercana al 90%), lo que hace necesario cultivar estas muestras.

Métodos de cultivo, identificación y pruebas de sensibilidad

Métodos de cultivo

Al menos tres muestras de esputo son necesarias, que se deben incubar en uno o más medios sólidos y un medio líquido. Para muestras de sangre se puede utilizar un medio sencillo con el caldo Bactec 13 A o el medio de lisis centrifugación con 7H10 ó 7H11. Hay dos medios sólidos disponibles: medio base de huevo-patata (agar Löwenstein-Jensen) y medio base de agar libre (agar Middlebrook 7H10 ó 7H11). Es importante la cuantificación del crecimiento (generalmente de 0 a 4+) para estimar la significación clínica y la respuesta al tratamiento. El medio de Middlebrook 7H10 ó 7H11 es el medio sólido de elección debido a la facilidad para la recuperación y cuantificación del complejo *M. avium*. El medio de Löwenstein-Jensen, aunque es excelente para la recuperación de *M. tuberculosis*, en general es inferior al agar Middlebrook para el complejo *M. avium*. En cualquier caso, en los países con escasos o medios recursos económicos, tan sólo estará indicado la utilización de un medio sólido, preferentemente el de Löwenstein-Jensen.

El mayor cambio en las técnicas de cultivo de las especies de micobacterias ambientales es la necesidad de incubar las muestras de piel o tejidos

blandos a dos temperaturas: 35°C y 28-32°C. Esto es debido a que un número no desdeñable de patógenos comunes de estos tejidos, incluyendo *M. haemophilum*, *M. ulcerans*, *M. marinum* y *M. chelonae*, crecen sólo a bajas temperaturas.

Identificación

La identificación tradicional de las micobacterias ambientales se basaba en una serie de características y en una batería de reacciones bioquímicas. La prueba de la niacina era la más útil para diferenciar estas micobacterias (niacina negativa) de *M. tuberculosis* (niacina positiva). Runyon describió la primera clasificación de este grupo de microorganismos basándose en las características de crecimiento y los pigmentos que producían. Las reacciones bioquímicas tradicionales son extremadamente lentas, por lo que la mayoría de los laboratorios de los países industrializados utilizan otros métodos para la identificación de las distintas especies: HPLC (patrones de fingerprint), prueba de Bactec-NAP (inhibidor selectivo del crecimiento de *M. tuberculosis*) y pruebas de DNA.

Sin embargo, estos métodos de identificación no deben ser recomendados en los países con escasos o medios recursos económicos, por ser muy costosos y por que las enfermedades producidas por estas micobacterias son muy poco frecuentes. En estos países puede seguir vigente la clasificación de estas micobacterias en cuanto a su velocidad de crecimiento en medio de Löwenstein-Jensen (crecedoras lentas y rápidas) y a su capacidad de producir pigmentos (escotocromógenas, fotocromógenas y no cromógenas). En base a esta sencilla y rudimentaria clasificación se puede obtener una aproximación muy cercana a la especie y, sobre todo, a la orientación en el tratamiento.

Pruebas de sensibilidad

En cuanto a las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, existen algunas recomendaciones acerca de cuándo, cómo y a qué especies se le deben realizar. Para el complejo *M. avium*, es un tema controvertido, ya que las cepas del complejo *M. avium* son, casi siempre, resistentes a dosis bajas de H, R, S y E, usadas habitualmente para las pruebas de sensibilidad de *M. tuberculosis*. Por ello, no se recomiendan las pruebas de sensibilidad a los antituberculosos habituales para el complejo *M. avium*. Tampoco se deben realizar en tratamientos iniciales con claritromicina o rifabutina. Su única indicación

sería en muestras de pacientes que han recibido tratamiento previo o profilaxis con un macrólido.

En el caso de *M. kansasii*, aunque inicialmente es sensible a R, se ha descrito el desarrollo de resistencia adquirida, por lo que se deben realizar pruebas de sensibilidad *in vitro* en todos los casos de recaídas y fracasos del tratamiento. Más controvertido es si se deben realizar estas pruebas de sensibilidad al inicio del tratamiento, por el distinto comportamiento *in vitro* (frecuentes resistencias) e *in vivo* de los fármacos (eficaces si se dan asociados). Es por ello que, al menos en pacientes inmunocompetentes, estas pruebas de sensibilidad pueden confundir y asustar más que ayudar. Sabiéndose interpretar los resultados, estas sí podrían estar indicadas al inicio del tratamiento en los enfermos con SIDA. Además, en los cultivos con resistencia a R se debe probar la sensibilidad a los nuevos macrólidos, quinolonas y aminoglucósidos.

Para otras micobacterias de crecimiento lento, las pruebas de sensibilidad deben incluir macrólidos (claritromicina, azitromizina), quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino), R, E y H, pudiendo ser de utilidad alguno de estos fármacos en casos concretos y sabiendo interpretar los resultados.

Sin embargo, las pruebas de sensibilidad sí son de extrema utilidad en las enfermedades producidas por micobacterias de crecimiento rápido, ya que serán la base del tratamiento. Pero estas pruebas de sensibilidad deben realizarse a antibióticos como claritromicina, azitromizina, cefoxitima, doxiciclina, etc, y no a los fármacos antituberculosos.

Tratamiento de las enfermedades producidas por micobacterias ambientales

La elección del tratamiento varía en función de tres factores fundamentales, la forma de presentación clínica, la especie de micobacteria responsable y el estado inmunitario del enfermo (Tabla 27). La resistencia *in vitro* a la mayoría de los fármacos antituberculosos de primera línea es una de las características más llamativas de estas micobacterias y el hecho que justificó, hasta hace poco tiempo, la necesidad de tratamientos agresivos con asociaciones de hasta cinco y seis fármacos durante largos períodos de tiempo, así como la exéresis quirúrgica en casos de afección pulmonar localizada. A pesar de los avances actuales en el tema, el tratamiento actual de las enfermedades producidas por micobacterias ambientales es bastante complejo, por lo que debe realizarse en centros especializados y por personal experto.

Tabla 27. Tratamiento de las enfermedades producidas por las principales micobacterias ambientales

Especie de micobacteria ambiental	Forma clínica	Tratamiento primera elección	Tratamiento alternativo	SIDA
Complejo <i>M. avium</i>	Diseminada	Claritromicina o azitromicina + rifabutina o rifampicina + etambutol	Quinolonas Clofazimina Amikacina Estreptomina	Rifabutina o claritromicina
	Pulmonar	Claritromicina o azitromicina + rifabutina o rifampicina + etambutol	Isoniacida Estreptomina Etionamida Quinolonas Clofazimina Amikacina	
<i>M. kansasii</i>	Pulmonar	Isoniacida + rifabutina o rifampicina + etambutol	Claritromicina Estreptomina Sulfametosazol	Rifabutina o claritromicina
	Diseminada	Isoniacida + rifabutina o rifampicina + etambutol	Claritromicina Estreptomina	
<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i>	Linfadenitis	Quirúrgico	Sulfametosazol	
	Infecciones cutáneas	Quirúrgico Amikacina + cefoxitina	Imipenem Tobramicina	
<i>M. marinum</i>	Heridas quirúrgicas Cutáneas	Claritromicina + aminociclina o doxiciclina + trimetropina sulfametoxazol o rifampicina + etambutol Quirúrgico		

Tratamiento de la enfermedad producida por el complejo *M. avium*

Si bien no todas las micobacterias presentan el mismo espectro de sensibilidad, por su mayor grado de resistencia, destaca el complejo *M. avium*. Los primeros estudios sobre el tratamiento del complejo *M. avium*, en pacientes con SIDA, demostraron la capacidad de reducir la bacteriemia y de mejorar los síntomas cuando se utilizaban regímenes de cuatro fármacos (E, R, ciprofloxacino y clofazimina). Sin embargo, el avance terapéutico más importante se dio a principios de la década de los 90, con la introducción de los nuevos macrólidos. Estos fármacos fueron rápidamente seleccionados como candidatos para el tratamiento de esta infección, por su buena actividad *in vitro* y por el hecho de que alcanzaban concentraciones intracelulares altas, hecho importante dado que la mayor parte de las micobacterias residen en el inte-

rior de los fagolisosomas de los macrófagos. Por su parte, la rifabutina, un derivado semisintético de la rifamicina S, también se ha constituido en una pieza básica para el tratamiento de la enfermedad producida por el complejo *M. avium*, al demostrarse que es más activa *in vitro* que R.

De todo estos datos, se deduce que los macrólidos son actualmente la pieza fundamental en el tratamiento de la enfermedad producida por el complejo *M. avium*, así como de la mayoría de las micobacterias ambientales de crecimiento lento. Este tratamiento se basa en la asociación de tres fármacos como mínimo: 1) claritromicina (500 mg/dos veces día) o azitromicina (250 mg/día o 500 mg tres veces/semana), 2) rifabutina (300 mg/día) o R (600 mg/día); y 3) E (25 mg/kg día, dos meses, seguido de 15 mg/kg por día). Para pacientes de baja masa corporal o bien de edad avanzada (> 70 años) es mejor tolerada la claritromicina, a dosis de 250 mg/12 horas, o la azitromicina con 250 mg/tres veces semana. Otros fármacos, a usar potencialmente, serían las quinolonas, clofazimina, amikacina y S. Hay que tener en cuenta que estos fármacos producen, con frecuencia, efectos adversos que requieren cambios en el tratamiento, y que un problema asociado en estos enfermos de SIDA es la interacción que presentan las rifamicinas con los inhibidores de la proteasas. Tal como ya se expuso, la R y, en menor medida, la rifabutina, inducen el metabolismo hepático de estos fármacos, consiguiendo niveles sub-terapéuticos.

Se considera que los pacientes con un recuento de CD4 inferior a 50 cel/μl están en riesgo elevado de presentar infección diseminada por el complejo *M. avium* y, por lo tanto, podrían beneficiarse de una profilaxis primaria. Esta se puede realizar con tres fármacos, rifabutina, que induce el metabolismo de las antiproteasas y exige descartar infección por *M. tuberculosis* (monoterapia encubierta), claritromicina, que es bien tolerada y más eficaz, o azitromicina, más efectiva que la rifabutina. Un inconveniente de los macrólidos es la aparición de cepas resistentes en un 11-58% de los casos en que falla la profilaxis, hecho que no se ha observado en la rifabutina. El papel primordial de los macrólidos en el tratamiento de la infección diseminada y la existencia de resistencia cruzada entre los diferentes fármacos de este grupo limitan de forma importante la profilaxis. No está definida ninguna pauta en concreto, debiendo individualizarse en cada caso.

En pacientes inmunocompetentes es posible observar varias formas clínicas de presentación: pulmonar, ganglionar, etc. Dentro de la afectación pulmonar, a su vez, puede adoptar distintos patrones, con distinta evolución clínica. Así, la forma más común hasta ahora ha sido la variable fibrocavitaria, que afecta a ambos lóbulos superiores y que se presenta predominante-

mente en varones de edad avanzada (con frecuencia alcohólicos) y con enfermedad pulmonar subyacente. Su evolución era progresiva en 1-2 años. Otra forma de presentación es la nodular bilateral o nodular intersticial, que se presenta, sobre todo, en mujeres de edad avanzada, sin patología pulmonar previa, y que afecta, de forma predominante, el lóbulo medio y llingula, siendo característica su lenta evolución clínica y radiológica (5-10 años). Es un tema controvertido cuando se debe tratar a estos pacientes. La heterogeneidad de las formas clínicas de la enfermedad pulmonar por el complejo *M. avium*, la estabilidad de la enfermedad, la edad del paciente, los efectos secundarios, la tolerancia y la larga duración del tratamiento antibiótico, hacen que se deba realizar una valoración cuidadosa antes de tomar la decisión de iniciar el tratamiento. El tratamiento se basa en la misma asociación descrita, de tres fármacos: claritromicina o azitromicina, rifabutina o R y E. En pacientes con enfermedad extensa se asocia la S en los 2-3 primeros meses, en pauta intermitente, dependiendo la dosis de la edad y peso. El tiempo óptimo de tratamiento no está establecido, pero en general se acepta hasta 12 meses después de la negativización de los cultivos. Se suele observar una mejoría clínica a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento, ya que, en caso contrario, se debe sospechar una resistencia o mala tolerancia. En pacientes con fracasos en el tratamiento (por intolerancia o resistencia) se puede intentar un tratamiento de asociación de cuatro fármacos: H (300 mg/día), R (600 mg/día), E (25 mg/kg/día los dos primeros meses y posteriormente 15 mg/kg/día), con S en los 3-6 primeros meses de tratamiento.

En la forma de afectación pulmonar localizada por el complejo *M. avium*, en pacientes con pobre respuesta al tratamiento o cuyos cultivos se han hecho resistentes al mismo, se puede intentar la cirugía. Sin embargo, la naturaleza bilateral de la enfermedad, la existencia de enfermedades predisponentes, la edad avanzada y la elevada morbi-mortalidad hacen que este tratamiento sea poco recomendable. Sí puede estar recomendada la escisión quirúrgica en niños con linfadenitis cervicofacial o mediastínica por esta micobacteria, con o sin necesidad de tratamiento adicional. En pacientes con elevado riesgo quirúrgico se puede intentar un régimen similar a la forma localizada pulmonar.

Tratamiento de la enfermedad producida por *M. kansasii*

M. kansasii es la segunda causa más frecuente de enfermedad pulmonar producida por micobacterias ambientales, siendo esta su manifestación clínica

más común. Aunque es un patógeno menos virulento que *M. tuberculosis*, produce un cuadro clínico y radiológico (Figura 34) muy parecido a la TB. Se ha apreciado un aumento de cepas de *M. kansasii* resistentes a R, en parte debido a la epidemia del SIDA, y en parte a pautas de tratamiento inadecuadas, con el uso de sólo uno o dos fármacos efectivos.

Previo a la introducción de la R, la enfermedad producida por *M. kansasii* se trataba con H y E durante 18 meses, con la frecuente recomendación de tratamiento quirúrgico para un mejor control y para prevenir recaídas, aunque la cirugía nunca llegó a demostrar sus beneficios. En el momento actual, no hay acuerdo entre la ATS y la BTS en cuanto a la pauta de tratamiento y duración. Así, mientras la primera defiende la asociación de H (300 mg), R (600 mg) y E (25 mg/día los primeros 2 meses, seguido de 15 mg/día) diariamente durante 18 meses, que incluyan al menos 12 meses de cultivos negativos; la segunda aconseja un tratamiento de 9 meses con R y E para pacientes inmunocompetentes, debiendo prolongarse hasta los 15-24 meses en los pacientes con defensas comprometidas. La BTS desestima el uso de H por sus resultados engañosos en las pruebas de sensibilidad y por la comparación de la tasa de recaídas entre el régimen que recomiendan y el que asocia H, que no mostraba diferencias significativas. A pesar de estas recomendaciones oficiales, diversos estudios han demostrado la eficacia de regímenes de corta duración.

La claritromicina tiene una actividad excelente *in vitro* contra *M. kansasii*, y se debe considerar en caso de intolerancia a cualquiera de los fármacos previamente expuestos. Nunca se debe usar Z por la probada resistencia a este medicamento.

La mayoría de los pacientes con infección por *M. kansasii* resistente a la R y H, incluyendo pacientes VIH, responde a un régimen de cuatro fármacos con H a altas dosis (900 mg), E (25 mg/kg), sulfametoxazol (1 g/tres veces día) y un aminoglucósido diferente a S o amikacina; hasta obtener 12 meses de cultivos negativos. Quizás aquí haya que valorar el introducir claritromicina.

El tratamiento de la enfermedad extrapulmonar en adultos es el mismo, aunque en el caso de la linfadenitis en niños, el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica. Por todo lo expuesto previamente, en esta enfermedad también es necesario resaltar que se complica el manejo en pacientes con SIDA que a la vez llevan tratamiento con fármacos inhibidores de las proteasas, en cuyo caso se recomienda el cambio de R por rifabutina o claritromicina.

Tratamiento de la enfermedad producida por el resto de micobacterias ambientales de crecimiento lento

Una vez analizado detenidamente el tratamiento de la enfermedad producida por el complejo *M. avium* y por *M. kansasii*, el enfoque terapéutico de las enfermedades producidas por el resto de micobacterias ambientales de crecimiento lento varía enormemente, dependiendo de la especie que produce el cuadro clínico y de su sensibilidad antimicrobiana, existiendo aún muchas lagunas sobre cuándo, cómo y durante cuánto tiempo tratar. Lo que sí es evidente es que debe ser realizado en centros especializados y por personal experto. En cualquier caso, la gran mayoría de ellas tienen como base el tratamiento expresado para el complejo *M. avium*, con algunas variaciones específicas para cada especie.

El tratamiento de la enfermedad producida por *M. marinum* puede ir desde la simple observación para pequeñas lesiones, hasta el uso de antituberculosos y otros agentes antibióticos, o incluso la escisión quirúrgica. Un tratamiento adecuado sería el que administrase durante 3 meses claritromicina, aminociclina o doxiciclina, trimetropin sulfametoxazol o R, y E.

M. malmoense se caracteriza por su lento crecimiento y por producir colonias no pigmentadas, con la mayoría de los cultivos sensibles a E, R y S, recomendándose un régimen de cuatro fármacos.

M. simiae es la única micobacteria ambiental niacina positiva. La mayoría de los cultivos de esta especie son resistentes a los fármacos antituberculosos de primera línea, por lo que se recomienda tratamiento con claritromicina, E, rifabutina y S, modificándolo en función de los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Por su parte, *M. szulgai* es, por lo general, sensible a R y a altas concentraciones de H, S y E, siendo éste su tratamiento recomendado.

Por último, el tratamiento recomendado de *M. xenopi* debería incluir etionamida, S y E ó R.

Tratamiento de la enfermedad producida por MA de crecimiento rápido

Respecto a las micobacterias ambientales de crecimiento rápido, la mayoría de los casos clínicos son esporádicos y adquiridos en la comunidad, aunque también están descritas epidemias nosocomiales y la asociación con infecciones de heridas quirúrgicas (mamoplastia y cardíaca). La mayoría de las infecciones clínicas (> 90%) se deben a tres especies: *M. fortuitum*, *M. abscessus*, y *M. chelonae*. Estas especies son resistentes a todos los fármacos

antituberculosos, aunque son sensibles a una serie de antibióticos tradicionales. No existen ensayos clínicos comparando distintos regímenes terapéuticos, pero debido a la variabilidad de la sensibilidad entre las distintas especies y subgrupos, es necesario realizar pruebas de sensibilidad *in vitro* (incluyendo la gran mayoría de los antibióticos tradicionales) a todas las muestras significativas, para seleccionar un tratamiento correcto. Éste variará según la forma de presentación.

La infección cutánea suele ser secundaria a un trauma o una infección quirúrgica, resolviéndose muchas de ellas espontáneamente o tras desbridamiento quirúrgico. Para infecciones importantes provocadas por *M. fortuitum* y *M. abscessus* se recomienda tratamiento intravenoso con amikacina (10-15 mg/kg, dividido en dos dosis) y cefoxitina durante un mínimo de dos semanas. El imipenem es una alternativa razonable a cefoxitina si los cultivos de *M. smegmatis* y *M. chelonae* son resistentes a este fármaco. Para *M. chelonae* la tobramicina es más eficaz *in vitro* que la amikacina, que igualmente deberá darse asociada a cefoxitina o imipenem. En infecciones graves se recomienda un mínimo de 4 meses de tratamiento y para las infecciones óseas 6 meses. La cirugía está indicada en caso de infección extensa, formación de abscesos, o cuando el tratamiento es difícil.

En el caso de infecciones pulmonares provocadas por estas micobacterias de crecimiento rápido, *M. abscessus* es responsable del 85% de los aislamientos, aunque en pacientes con alteraciones gastroesofágicas *M. abscessus* y *M. fortuitum* se aíslan con la misma frecuencia. En el tratamiento de estas dos micobacterias también son esenciales las pruebas de sensibilidad, siendo suficiente con 6-12 meses de tratamiento. La historia natural de la enfermedad depende del proceso de base. En el caso de *M. abscessus*, la mayoría de los pacientes sin enfermedad de base tienen un curso indolente y lentamente progresivo, pero en enfermos con trastornos gastroesofágicos el curso puede ser rápidamente progresivo y fulminante, llegando a producir la muerte hasta en el 20% de los casos.

Manejo de las enfermedades producidas por micobacterias ambientales en los países con escasos o medios recursos económicos

La orientación del manejo de este grupo de enfermedades es completamente diferente en los países desarrollados con respecto a aquellos con escasos o medios recursos económicos. En los países más ricos estas enfermedades son más frecuentes (competencia con *M. tuberculosis*), aunque a su favor tienen

el que disponen de todos los recursos diagnósticos (medios líquidos de cultivo, múltiples pruebas de sensibilidad) y terapéuticos. En ellos habría que actuar de una forma muy cercana a la expuesta en este capítulo y que supone el estado actual del tema. Sin embargo, en los países con menos recursos, además de que estas enfermedades son mucho menos frecuentes, no se justifica gastar recursos en metodología diagnóstica sofisticada y es necesario optimizar los tratamientos.

En los países con escasos o medios recursos económicos tan sólo se debe realizar cultivo en medio sólido de Löwenstein-Jensen y recurrir, si están disponibles, a algunas pruebas bioquímicas sencillas. No serán necesarias las pruebas de sensibilidad si no existe disponibilidad. Al final, lo que importa es la decisión de si el enfermo debe ser tratado o no, y con qué asociación farmacológica. La decisión de tratar (colonización versus enfermedad) va a depender del clínico que maneja el caso. El problema es que la complejidad de lo expuesto en este capítulo es imposible adaptarla a las condiciones de los países pobres. Sin embargo, de todo lo expuesto también se puede razonar que, para manejar adecuadamente este grupo de enfermedades, tan sólo basta con la disponibilidad de cultivos en medio de Löwenstein-Jensen. En base a este cultivo y a su exposición a la luz y oscuridad se puede realizar una rudimentaria clasificación que puede guiar, con un elevado porcentaje de acierto, el tratamiento. Así, en base a estas elementales características, y tratando de optimizar recursos, las micobacterias se podrían clasificar en cuatro grandes grupos:

1. El complejo *M. tuberculosis*. Fácil de identificar por sencillas pruebas bioquímicas (niacina). Recibiría un tratamiento estándar como los reseñados en el Capítulo 9.
2. Micobacterias de crecimiento rápido. Todas ellas crecerán en el medio de Löwenstein-Jensen en menos de 7 días, hecho que las definirá y separará del resto. Todas ellas pueden recibir, con un mínimo margen de error, el mismo tratamiento, a base de amikacina (10-15 mg/kg, dividido en dos dosis) y cefoxitina intravenosos, durante un mínimo de dos semanas. En infecciones graves se recomienda un mínimo de 4 meses de tratamiento y para las infecciones óseas 6 meses. En estos casos de tratamientos prolongados se debe valorar el asociar vibramicina, claritromicina (o azitromicina) y un cefalosporina de segunda generación por vía oral.
3. Micobacterias de crecimiento lento (más de 1 semana) que se tiñen con la exposición a la luz (fotocromógenas). Por su frecuencia de presentación, la gran mayoría de las veces va a corresponder a *M. kansasii*, por lo que un tratamiento con H+R+E durante 12 meses curará a la gran mayoría de los pacientes con estos aislamientos.

4. Micobacterias de crecimiento lento (más de 1 semana) que no se tiñen a la exposición a la luz (no fotocromógenas). Aquí se incluirían todas las no cromógenas (no se tiñen), y las escotocromógenas (se tiñen en la oscuridad). De todo este grupo la especie más importante es el complejo *M. avium*, aunque el resto responden también muy bien al mismo tratamiento. Es por ello que en todo este grupo se tendrá una elevada posibilidad de acertar si se administra un tratamiento con E+R (conseguir la rifabutina es muy complejo y costoso) + claritromicina durante 18 meses.

Bibliografía recomendada para el capítulo

1. Alangaden G J, Lerner S A. The clinical use of fluorquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1213-1221.
2. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1997; 156: S1-S25.
3. French A L, Benator D A, Gordin F M. Nontuberculous mycobacterial infections. *Med Clin North Am* 1997; 81: 361-379.
4. Brown B A, Wallace R J Jr, Onyi G O, De Rosa V, Wallace R J III. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*-like organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 180-184.
5. Caminero J A, Medina M V, Rodríguez de Castro F, Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero J A, Fernández-Fau L, eds. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Capítulo 83. Madrid: Editores Médicos SA, 1998: 1389-1419.
6. Contreras M A, Cheung O T, Sanders D E, Goldstein R S. Pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 149-152.
7. Chin D P, Hopewell P C. Mycobacterial complications of HIV infection. *Clin Chest Med* 1996; 17: 697-711.
8. Esteban J, Fernández-Roblas R, Soriano F. Micobacterias de crecimiento rápido en patología humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 279-286.
9. Griffith D E, Girard W M, Wallace R J. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1271-1278.
10. Horsburgh R C Jr. Advances in the prevention and treatment of *Mycobacterium avium* disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 428-429.
11. Jenkins P A, Banks J, Campbell I A, Smith A P. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax* 1994; 49: 442-445.
12. Lewis A G, Lasche E M, Armstrong A L, Dunbar F P. A clinical study of lung disease due non photochromogenic acid-fast bacilli. *Ann Intern Med* 1960; 53: 273-285.
13. Medina M V, Sauret J, Caminero J A. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 621-630.
14. O'Brien R J, Geiter L J, Snider D E. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Result from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1007-1014.

15. Ruiz Manzano J, Manterola J M, Ausina V, Sauret J. Nomenclatura y clasificación de las micobacterias. Arch Bronconeumol 1998; 34: 154-157.
16. Sauret J, Hernández-Flix S, Castro E, Hernández L, Ausina V, Coll P. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: results of 18 vs 12 months' chemotherapy. Tubercle Lung Dis 1995; 76: 104-108.
17. Timpe A, Runyon E H. The relationship of "atypical" acid-fast bacteria to human disease. A preliminary report. J Lab Clin Med 1954; 44: 202-209.
18. Wallace R J Jr, Brown B A, Griffith D E, Girard W M, Murphy D T. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex: the first 50 patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1766-1772.
19. Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. Clin Infect Dis 1992; 15: 1-10.



COMPOGRAVURE
IMPRESSION, BROCHAGE
IMPRIMERIE CHIRAT
42540 ST-JUST-LA-PENDUE
MARS 2003
DÉPÔT LÉGAL 2003 N° 6432

IMPRIMÉ EN FRANCE