

Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento

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

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) constituye en la actualidad en nuestro medio un problema sanitario de primer orden. Asistimos a un incremento en su incidencia y a la aparición cada vez más frecuente de cepas resistentes y multiresistentes. Los datos de incidencia y morbi-mortalidad a nivel mundial de la TBC han hecho que la OMS haya hecho de esta enfermedad una de sus prioridades sanitarias. Aunque las bases fundamentales del diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad han variado poco en los últimos años, estamos asistiendo a la irrupción de nuevas técnicas diagnósticas que, en los próximos años, pueden mejorar el manejo de esta enfermedad. Las técnicas de diagnóstico *in vitro* de infección tuberculosa usando interferón gamma prometen complementar y mejorar algunas de las limitaciones que presenta la clásica prueba de la tuberculina. Frente al problema de las resistencias y multiresistencias se dispone ya de métodos de detección rápida de resistencias a isoniazida y rifampicina usando técnicas moleculares que permiten orientar de forma precoz el tratamiento. Por otra parte, se están ensayando nuevos tratamientos que probablemente permitan mejorar el arsenal terapéutico actualmente disponible. Todos estos avances en el diagnóstico y el tratamiento abren nuevas perspectivas para esta vieja enfermedad.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

Concepto de infección y enfermedad tuberculosa

La **infección tuberculosa** es el resultado del contacto de *Mycobacterium tuberculosis* con un determinado individuo, dando lugar en su organismo a una respuesta inmune tipo hipersensibilidad celular retardada. Este estado de sensibilización se diagnostica mediante la prueba de la tuberculina (PT). Las personas sólo infectadas no presentan ni síntomas, ni signos ni hallazgos radiológicos que sugieran enfermedad activa. Un 10-15% de estos individuos tienen riesgo de desarrollar enfermedad a lo largo de su vida (infección tuberculosa latente).

La **enfermedad tuberculosa** se caracteriza por la presencia de síntomas, signos y hallazgos radiológicos que sugieren enfermedad activa. Los síntomas, signos y hallazgos radiológicos dependerán de la localización de la enfermedad. Nos vamos a referir en el presente capítulo exclusivamente a la localización pulmonar.

Diagnóstico de infección tuberculosa

Prueba de la tuberculina

El diagnóstico de infección tuberculosa se basa en el resultado de la prueba de la tuberculina⁽¹⁾.

Tabla I. Indicaciones de la prueba de la tuberculina

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

Esta prueba pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a proteínas del bacilo tuberculoso adquirida por un contacto previo con el mismo. La vacunación previa (BCG) o el contacto previo con micobacterias ambientales puede positivar la PT. La PT está indicada en todas las situaciones en las que interesa confirmar o descartar infección tuberculosa (Tabla I).

La PT positiva no es sinónimo de enfermedad tuberculosa, sólo indica contacto previo con el bacilo tuberculoso.

La PT se realiza, según la técnica de Mantoux, por administración intradérmica en cara anterior del antebrazo de 2 unidades de tuberculina PPD RT-23. La lectura se hace a las 48 y 72 horas, midiendo sólo la induración, no el eritema, y expresando el resultado en mm de induración, medida en el eje transversal del antebrazo.

Interpretación de la prueba de la tuberculina

Se considera una PT positiva cuando se mide una induración igual o mayor de 5 mm. En pacientes vacunados con BCG se considera positiva una induración mayor a 15 mm. Induraciones de 5-14 mm en pacientes vacunados con BCG pueden tener origen vacunal y deben ser valoradas individualmente.

Tabla II. Falsos negativos de la prueba de la tuberculina

Causas relacionadas con la persona a la que se realiza la prueba (anergia tuberculínica)

- Infecciones
 - Víricas: VIH, sarampión, varicela, parotiditis
 - Bacterianas: fiebre tifoidea, brucelosis, tos ferina, varicela, formas graves de TBC
 - Fúngicas: blastomicosis
- Vacunaciones con virus vivos: sarampión, parotiditis, varicela, polio
- Insuficiencia renal crónica
- Desnutrición grave
- Enfermedad de órganos linfoides
- Sarcoidosis
- Corticoterapia y otros tratamientos inmunosupresores
- Edad avanzada
- Situaciones de estrés: cirugía, quemados...

Causas relacionadas con la técnica de la prueba

- Tuberculina empleada inadecuada: mala conservación, exposición a la luz o el calor
- Método de administración: inyección subcutánea o demasiado superficial, cantidad de tuberculina insuficiente
- Lectura del resultado: inexperiencia, error en la lectura o en su registro

Al interpretar la PT tendremos que tener en cuenta que determinadas situaciones de anergia tuberculínica o debilitación de la sensibilización a tuberculina pueden dar lugar a falsos negativos (Tabla II). Por otra parte, hay que tener también en cuenta que tras la infección por *M. tuberculosis* han de transcurrir de 2 a 12 semanas para que los linfocitos T sensibilizados hayan pasado a la sangre y puedan reconocer la tuberculina depositada en la dermis. Durante este tiempo (periodo ventana), aunque exista infección, no se obtiene respuesta a la PT.

Si por ausencia de infección micobacteriana y/o vacunación BCG previas no existe hipersensibilidad tuberculínica, la realización de repetidos Mantoux no induce sensibilidad a la tuberculina. Sin embargo, la tuberculina ejerce un estímulo o empuje (**efecto booster**) sobre la sensibilidad tubercu-

Tabla III. Detección del efecto *booster* de la tuberculina

Primer Mantoux < 5 mm		
Vacunados con BCG y no vacunados mayores de 65 años		
Segundo Mantoux a los 7-10 días (2º escalón)		
Mantoux < 5 mm negativo	Mantoux ≥ a 5 mm	
	Vacunados con BCG	No vacunados BCG
	Mantoux 5-14 mm	Mantoux > 15 mm
	Mantoux positivo (de origen vacunal)	Mantoux positivo (infección tuberculosa natural)
		Mantoux positivo (infección tuberculosa natural)

línica preexistente, de manera que posteriores PT positivas pueden interpretarse erróneamente como conversión tuberculínica.

Por tanto, el efecto *booster* consiste en la positivización de la PT previamente negativa por efecto empuje de la tuberculina en pacientes vacunados o con sensibilidad disminuida a la tuberculina⁽²⁾.

Para detectar el efecto *booster* se realiza una segunda PT a los 7-10 días de la PT que resultó negativa (prueba de 2º escalón). Esta PT de 2º escalón está indicada en pacientes con sensibilidad tuberculínica debilitada (mayores de 65 años) y pacientes vacunados. El resultado de esta segunda PT será el que se tome como definitivo.

En resumen, cuando el resultado del Mantoux sea negativo, excluidas las situaciones de anergia, se debería sospechar que puede ser por debilitamiento y no por ausencia de infección en pacientes con antecedentes de vacuna BCB o mayores de 65 años, estando indicado realizar una PT de 2º escalón, que se interpretará de acuerdo con la Tabla III.

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

La interpretación de la PT dependerá, por tanto, de la vacunación previa o no BCG y contacto previo reciente con pacientes TBC. La PT no permite distinguir entre infección y enfermedad porque en ambos casos es positiva.

Diagnóstico *in vitro* de la infección tuberculosa

En los últimos años se han desarrollado técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección tuberculosa. Se han desarrollado dos tipos de técnicas: unas se basan en la detección del interferón gamma (IFN- γ) liberado como respuesta a la estimulación *in vitro* con antígenos específicos de *M. tuberculosis* de células T sensibilizadas de sangre periférica (QuantiferON) y otras miden células mononucleares en sangre periféricas productoras de IFN- γ (T-SPOT.TB). Ambas técnicas muestran una sensibilidad similar o mayor a la PT y una especificidad mayor a PT en pacientes previamente vacunados de TBC^(3,4). Estas técnicas permiten discriminar a los individuos infectados por *M. tuberculosis* de los que han sido vacunados con la vacuna antituberculosa y de los expuestos a otras micobacterias. Permiten igualmente detectar los falsos negativos por situaciones de anergia. Tienen la ventaja también de que pueden repetirse inmediatamente sin que produzcan efecto refuerzo.

Estas técnicas presentan también ventajas adicionales respecto a la PT convencional ya que evitan la subjetividad de la interpretación, son más rápidas, pueden repetirse y son de fácil estandarización en el laboratorio. Tienen el inconveniente de su mayor coste económico, por lo que se precisan más estudios para valorar su eficiencia. Puede tener utilidad usadas de forma combinada con la tuberculina en situaciones concretas.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA

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

Manifestaciones clínicas

Los síntomas iniciales de la tuberculosis pulmonar son insidiosos y poco expresivos en la mayor parte de los casos, lo que puede llevar a demoras diagnósticas de varios meses. La demora media de diagnóstico de TBC es de unos tres meses en nuestro medio, considerándose que la demora aceptable para el diagnóstico de la TBC pulmonar no debe ser superior a 3 semanas. El retraso en el diagnóstico provoca aumento de la morbilidad y las secuelas así como aumento de la posibilidad de contagio a otras personas. No hay síntomas ni signos patognomónicos de TBC pulmonar que permitan diferenciarla de otras enfermedades broncopulmonares. Los síntomas de enfermedad tuberculosa pueden ser agudos, subagudos o crónicos. Por otra parte, se trata de síntomas inespecíficos tales como pérdida de peso, sudoración nocturna, astenia, anorexia y fiebre o febrícula de evolución más o menos prolongada. Más orientativos pueden resultar síntomas respiratorios como tos, expectoración mucopurulenta o hemoptoica, hemoptisis, disnea o dolor torácico. En pacientes adultos con síntomas respiratorios persistentes como tos o expectoración de más de 15 días de evolución que no mejora con tratamiento o síndrome constitucional de origen no filiado es necesario descartar TBC pulmonar.

La primoinfección TBC pulmonar, propia de niños, suele ser asintomática o dar síntomas inespecíficos.

La TBC pulmonar del adulto suele tener un curso subagudo con tos, expectoración, cuadro constitucional, aunque a veces puede presentarse como un cuadro de inicio agudo, recordando una neumonía bacteriana. La localización pleural tiene tam-

bién un curso lento de dolor torácico, disnea y síntomas generales asociados. Se deben buscar síntomas de las localizaciones extrapulmonares (disfonía, dolor óseo, cefalea...). En pacientes con TBC y SIDA predominan los síntomas generales.

En pacientes con sospecha de TBC la exploración física debe ser sistemática. Se deben explorar adenopatías en territorios accesibles y lesiones cutáneas sugestivas de TBC tales como el eritema nodoso. Se deben buscar signos característicos de localizaciones extrapulmonares.

Analítica

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

Manifestaciones radiológicas

No hay ningún signo ni patrón radiológico patognomónico de TBC. Las imágenes radiológicas pueden sugerir el diagnóstico de TBC pero no establecerlo por sí mismas. Tampoco el pronóstico y la respuesta al tratamiento se pueden valorar decisivamente por la evolución radiológica ya que la regresión de las lesiones puede durar varios meses. La radiología de tórax en el diagnóstico de TBC es una técnica muy sensible pero poco específica. Algunas formas de TBC primaria y en pacientes VIH severamente inmunodeprimidos pueden tener radiografía de tórax normal. El espectro de manifestaciones radiológicas de la TBC pulmonar es muy amplio aunque pueden reconocerse patrones radiológicos concretos relacionados con la forma clínica de presentación⁽⁵⁾.

Primoinfección TBC

Es la forma de presentación en niños y adolescentes. Radiológicamente se caracteriza por la

presencia de pequeños infiltrados alveolares (complejo primario) asociados, en la mayoría de los casos, a adenopatías hiliares o muestran sólo adenopatías hiliares sin afectación parenquimatosa.

TBC pulmonar del adulto (secundaria)

Se caracteriza por la afectación predominante en lóbulos superiores. Son características las lesiones cavitadas en lóbulos superiores, infiltrados cavitados, patrón de diseminación broncogena e imágenes nodulares satélites. La presentación radiológica puede ser a veces como condensación parenquimatosa difícil de distinguir de una neumonía bacteriana de otra etiología. En pacientes VIH o diabéticos es más frecuente la afectación en lóbulos inferiores.

Tuberculosis miliar

Puede ser una manifestación de enfermedad primaria o postprimaria. El patrón radiológico típico se caracteriza por múltiples nódulos finos de tamaño inferior a 3 mm, predominando en lóbulos inferiores.

TBC en pacientes VIH

En pacientes poco inmunodeprimidos las manifestaciones son similares a las de la TBC postprimaria. En caso de inmunosupresión severa predomina la afectación ganglionar y la diseminación hematogena.

Prueba de la tuberculina

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

de que un sujeto con Mantoux positivo padezca una TBC activa).

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico de enfermedad tuberculosa se establece en tres etapas sucesivas: 1) Demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) mediante tinciones específicas. 2) El aislamiento de *M. tuberculosis* en cultivo puro y posterior identificación de especie. 3) En determinados casos, estudio de sensibilidad *in vitro* a fármacos antituberculosos.

En relación a las micobacterias hay que tener en cuenta dos cosas: 1) Las micobacterias requieren tinciones específicas para su identificación debido a la alta cantidad de lípidos de pared que poseen. 2) Son de crecimiento lento, por lo que los cultivos en medios sólidos deben incubarse durante 8 semanas.

La sospecha diagnóstica de TBC de localización pulmonar establecida mediante los datos clínicos y radiológicos obliga a la obtención de muestras respiratorias adecuadas para obtener el diagnóstico microbiológico. La muestra más fácil, accesible y rentable es el esputo. Deben recogerse, siempre que sea posible, muestras de esputo antes de iniciar el tratamiento. La recogida de muestras de esputo debe hacerse según procedimientos estandarizados que garanticen la idoneidad de las mismas. Dado que la liberación de bacilos no es continua y que se requieren cantidades de gérmenes por encima de 10.000/ml de muestra, se recomienda la obtención de tres muestras seriadas en días sucesivos. En pacientes que no pueden expectorar está indicada la obtención de esputo inducido. En caso de no poder obtener muestra válida de esputo está indicada la realización de broncoscopia para estudio microbiológico de broncoaspirado, lavado bronquioalveolar y biopsias bronquiales y transbronquiales. Si hay adenopatías accesibles se debe obtener material por aspiración para tinción y cultivo de micobacterias y remitir biopsia para estudio histológico y bacteriológico. En caso de derrame pleural asociado se debe enviar muestra de líquido pleural y biopsias pleurales para examen directo y cultivo.

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

Tinción y examen microscópico

La baciloscopia mediante la técnica de Ziehl-Neelsen continúa siendo la base del diagnóstico y seguimiento de la TBC por ser una técnica sencilla, rápida, reproducible y de bajo coste, permitiendo detectar a los enfermos contagiosos. Para el diagnóstico microbiológico de micobacterias se utilizan tinciones especiales: la clásica tinción de Ziehl-Neelsen para bacilos ácido-alcohol resistentes y la tinción de auramina. Ambas tinciones son igualmente eficaces y se basan en el mismo principio. La tinción de auramina es de más rápida realización. La demostración de BAAR en un examen microscópico sólo proporciona un dato diagnóstico de presunción, ya que la ácido-alcohol resistencia no es específica de *M. tuberculosis*. La no observación de BAAR tampoco descarta el diagnóstico. La tinción y examen directo es el procedimiento más fácil y rápido que se puede efectuar y puede proporcionar al clínico una confirmación preliminar del diagnóstico. Es un procedimiento con alta especificidad (superior al 95%) pero menor sensibilidad. La sensibilidad puede incrementarse mediante la concentración de la muestra.

Cultivo e identificación de micobacterias

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

Se dispone de distintos medios de cultivo: sólidos, líquidos radiométricos, líquidos no radiométricos y bifásicos.

Los medios sólidos son de más lento crecimiento, como el medio clásico de Lowenstein-Jensen, que precisa 8 semanas de incubación.

Los medios líquidos son más rápidos. Es recomendable cuantificar el número de colonias obtenidas por cultivo.

Métodos de cultivo líquido radiométricos (BACTEC 12B): detectan automáticamente el crecimiento micobacteriano midiendo la cantidad de CO₂ producida por la metabolización de sustratos marcados con C14. En relación con los medios convencionales de cultivo estos métodos son más rápidos (15-20 días en la detección del crecimiento) y más sensibles. Requieren manejar sustancias radioactivas. Se están utilizando técnicas de fluorimetría que permiten obviar el inconveniente de trabajar con sustancias radioactivas.

Existen también métodos bifásicos (fase sólida y fase líquida) no radiométricos, más sensibles aunque algo más lentos que el sistema BACTEC.

Por último, se dispone de técnicas de hemocultivo para micobacterias de gran utilidad en pacientes que presentan formas diseminadas de TBC. Las técnicas más eficaces son la de lisis-centrifugación y técnicas radiométricas. Su uso está indicado en pacientes VIH severamente inmunodeprimidos y en el estudio de fiebre de origen desconocido.

Actualmente la utilización combinada de un medio sólido y un medio líquido se considera lo más adecuado para obtener una mayor sensibilidad y rapidez.

La identificación de las cepas de *M. tuberculosis* puede realizarse mediante pruebas bioquímicas sencillas aunque lentas. Como la identificación es lenta y laboriosa, se dispone de otras técnicas como sondas de ADN específicas, secuenciación de ácidos nucleicos, hibridación reversa y cromatografía que permiten diferenciar las distintas especies de micobacterias.

Nuevas técnicas de diagnóstico: amplificación génica de ADN o ARN

Estas técnicas que generan millones de copias de ácido nucleico específico del complejo *M. tuberculosis* permiten establecer diagnósticos rápidos.

La sensibilidad y especificidad cuando la tinción de Ziehl-Neelsen es positiva son cercanas al 100%. En muestras con tinción de Ziehl-Neelsen negativa la sensibilidad oscila entre el 50 y el 80%. Se pueden dar entre 1 y 5% de falsos positivos. La utilización de estas técnicas debe reservarse para casos especiales. Estas técnicas se realizan en muestras directas y permiten obtener el resultado en pocas horas^(6,7).

Estudios de sensibilidad *in vitro* (antibiograma)

Se dispone de distintos métodos sólidos y líquidos, radiométricos y no radiométricos, para el estudio de la sensibilidad *in vitro*. Los medios líquidos son más rápidos.

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

Es obligatorio realizar antibiograma en TBC grave con compromiso vital, enfermos con fracaso terapéutico, exposición a un caso índice resistente e inmigrantes procedentes de países con alta incidencia de resistencia primaria y es aconsejable en pacientes con recidiva y tratamiento previo. En la actualidad se recomienda la realización sistemática de test de sensibilidad a drogas de primera línea en las muestras basales positivas de todo paciente con TBC, repitiéndose a los tres meses si persiste cultivo positivo.

Recientemente se han introducido pruebas de detección rápida de resistencias a rifampicina e isoniazida basadas en técnicas de biología molecular. Estas técnicas usan muestra directa y aporta el resultado en pocas horas⁽⁸⁾.

Diagnóstico anatomopatológico

Estudio histológico de muestras obtenidas por punción-aspiración con aguja fina y biopsia. Es especialmente útil en las formas de TBC extrapulmonar. Los hallazgos característicos de TBC son los granulomas caseificantes, aunque debe confirmarse con cultivo microbiológico.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Tratamiento estándar

El tratamiento de la enfermedad tuberculosa tiene como premisas fundamentales, desde el punto de vista bacteriológico, las siguientes:

1. Es preciso asociar varios fármacos para prevenir la aparición de resistencias. Toda monoterapia real o encubierta llevará ineludiblemente al fracaso y a la selección de resistencias.
2. El tratamiento tiene que ser prolongado para evitar la recidiva, en base a las distintas velocidades de crecimiento de las poblaciones bacilares coexistentes.
3. La mala cumplimentación o el abandono del tratamiento favorece la aparición de resistencias.

Los fármacos para el tratamiento de la tuberculosis se clasifican en dos grupos en función de su eficacia, potencia y efectos tóxicos:

- **Fármacos de primera línea:** de elección para el tratamiento de casos iniciales.
 - Bactericidas: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y estreptomina (S).
 - Bacteriostáticos: etambutol (E).
- **Fármacos de segunda línea:** son menos activos y con más efectos secundarios. Se usan para las formas de TBC resistentes a los de primera línea o en situaciones clínicas especiales. Algunos son difíciles de conseguir y sólo deben ser manejados por personas expertas en tratamiento y retratamiento de TBC.

Fármacos de 2ª línea: protionamida, etionamida, capreomicina, kanamicina, amikacina, ácido paraaminosalicílico (PAS), cicloserina, rifabutina, claritromicina, rifapentina, ofloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.

En España la tasa de resistencias primarias a isoniazida se asume que está por debajo del 5%, aunque puede variar de una región a otra, por lo que se recomienda, de entrada, un esquema de tratamiento de seis meses de duración, los dos primeros meses con tres o cuatro fármacos (fase de inducción) y posteriormente 4 meses más con dos fármacos (fase de consolidación). En la fase de

Tabla IV. Fármacos de primera elección en el tratamiento de la TBC

Fármaco	Dosis diaria	2 dosis/semana	Efectos secundarios	Control
Isoniazida (Cemidon®)	5 mg/kg Máximo 300 mg/día	15 mg/kg Máximo 900 mg	Neuritis, hepatitis, hipersensibilidad	GOT, GPT
Rifampicina (Rifaldin® o Rimactan®)	10 mg/kg Máximo 600 mg/día	10 mg/kg Máximo 600 mg	Hepatitis, reacción febril, púrpura	GOT, GPT
Pirazinamida (Pirazinamida Prodes® 250)	< 50 kg: 1,5 g 51-74 kg: 2 g > 75 kg: 2,5 g	< 50 kg: 2,5 g 51-74 kg: 3 g > 75 kg: 3,5 g	Hiperuricemia Hepatotoxicidad	Ácido úrico, GOT, GPT
Etambutol (Myambutol® 400)	25 mg/kg 2 meses y después 15 mg/kg Máximo 2,5 g/día	50 mg/kg Máximo 3 g/día	Neuritis óptica, rash cutáneo	Agudeza visual, colores
Estreptomicina	15 mg/kg Máximo 1 g/día	25-30 mg/kg Máximo 1 g	Lesión VIII par	Función vestibular, audio- metría, urea, creatinina

inducción usamos una asociación de fármacos con acción bactericida, eliminando rápidamente un gran número de bacilos de multiplicación rápida. En la fase de consolidación usamos fármacos con poder esterilizante para eliminar los bacilos de crecimiento lento e intermitente.

La pauta de tratamiento recomendada actualmente en nuestro país para casos iniciales de TBC pulmonar consiste en la asociación de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante los dos primeros meses (2HRZE) y posteriormente continuación con isoniazida y rifampicina durante cuatro meses más (4HR) hasta completar seis meses de tratamiento⁽⁹⁾. La indicación de añadir etambutol a todos los pacientes se ha establecido para cubrir la posibilidad de resistencia primaria elevada a isoniazida. El etambutol puede eliminarse del tratamiento cuando se reciba antibiograma que muestre sensibilidad a los fármacos de primera línea.

Esta pauta de tratamiento de seis meses tiene alto poder bactericida y esterilizante, presenta escaso número de recidivas (inferior al 1-2%), tiene pocos efectos secundarios y es más económica que el régimen estándar de 9 meses.

Las dosis de los quimioterápicos utilizados deberán ser ajustadas para el peso del paciente, se administrarán diariamente, de una sola vez, por la mañana y en ayunas. Habrá que tener en cuenta las fre-

cuentes interacciones de los fármacos antituberculosos con otros fármacos.

Es recomendable el uso de preparados que combinan dosis fijas de H, R, Z y E y dosis fijas de H y R porque mejoran el cumplimiento terapéutico y evitan la monoterapia.

En grupos de población con una alta incidencia de incumplidores (indigentes, alcohólicos, drogodependientes, presos) o situaciones con abandonos previos del tratamiento, es recomendable el tratamiento directamente observado con pautas intermitentes administrando los fármacos dos o tres veces por semana o el ingreso hospitalario para garantizar el cumplimiento.

La dosificación, efectos secundarios y controles de los fármacos antituberculosos de primera línea se muestran en la Tabla IV.

Antes de iniciar el tratamiento para TBC debemos clasificar al paciente dentro de alguna de las siguientes situaciones:

- **Caso inicial:** nunca ha recibido tratamiento o lo ha realizado de forma correcta durante menos de un mes. Tratamiento con pauta estándar.
- **Abandono:** interrupción del tratamiento por un período superior a siete días en la fase de inducción, o un mes en la fase de consolidación. En caso de abandono se deben realizar nuevos

cultivos: 1) si son positivos, se debe reiniciar el tratamiento con la misma pauta; 2) si son negativos, se debe acabar el tratamiento anterior; 3) si ha pasado más de un año desde el abandono del tratamiento y los cultivos son negativos, se debe realizar seguimiento bacteriológico durante un año más, sin tratamiento, reiniciándolo si algún cultivo es positivo.

- **Recaída:** aparecen dos o más cultivos positivos consecutivos en un paciente que había completado el esquema terapéutico establecida y dado de alta por curación. Cuando el paciente ha realizado correctamente el tratamiento no suele haber resistencias y puede reinstaurarse la misma pauta de tratamiento previa con una duración más prolongada (9-12 meses). Si el tratamiento fue irregular debe instaurarse un retratamiento con fármacos nuevos hasta tener los resultados del antibiograma.
- **Fracaso terapéutico:** cultivos positivos hasta el cuarto mes sin descenso significativo del número de colonias, o bien cuando aparecen dos cultivos positivos, tras dos cultivos negativos consecutivos, con número creciente de colonias. Supone resistencia a los fármacos empleados.
- Si no se puede usar la isoniazida: 2 meses etambutol, pirazinamida y rifampicina (2 EZR) + 10 meses etambutol y rifampicina (10 ER).
- Si no se puede utilizar rifampicina: 2 meses etambutol, pirazinamida e isoniazida (2 EZH) + 10 meses etambutol e isoniazida (10 EH).
- Si no se puede utilizar la pirazinamida: 2 meses etambutol, rifampicina e isoniazida (2 ERH) + 7 meses isoniazida y rifampicina (7 HR), o bien 2 meses estreptomina, rifampicina e isoniazida (2 SRH) + 7 meses isoniazida y rifampicina (7 HR).

Pautas no estándar por resistencias.

El problema de las resistencias

Las resistencias a fármacos antituberculosos de primera línea suponen ya un problema a nivel mundial. La OMS en su informe de 2008 estima una resistencia global a rifampicina e isoniazida del 5,8%, con amplias variaciones de unos países a otros. A este problema se añade la presencia cada vez más frecuente en algunos países de cepas con resistencia extendida a fármacos de primera línea y segunda línea (cepas con resistencia extrema). Los pacientes con cepas multirresistentes y sobre todo con cepas de extrema resistencia son de difícil manejo y pronóstico incierto, sobre todo si asocian alguna enfermedad inmunosupresora, como el SIDA. El fenómeno de la globalización ha dado lugar a la presencia de estas cepas multirresistentes en nuestro medio. Esta situación ha llevado a desarrollar nuevas técnicas de laboratorio para diagnóstico rápido de resistencias a rifampicina e isoniazida con buena sensibilidad y especificidad para rifampicina y menor especificidad para isoniazida. El método que se ha propuesto como de referencia es el de la nitrato reductasa⁽¹⁰⁾. Por otra parte, las resistencias también afectan al tratamiento ya que incrementan de forma importante su duración y coste, incrementando igualmente su toxicidad.

Por tanto, la presencia de cepas resistentes a los antituberculosos de primera línea obligará también a modificar la pauta estándar de tratamiento. Existen dos tipos de resistencias a los fármacos antituberculosos: 1) Resistencia primaria: es aquella que presentan pacientes que nunca han recibido

Tratamiento con pautas no estándar

Las pautas no estándar son aquellas que contienen una combinación de fármacos distinta a la indicada para los tratamientos iniciales. Las pautas no estándar se caracterizan por tener una duración superior a los seis meses (entre 9 y 24 meses), prolongar más de dos meses la toma de pirazinamida, etambutol o estreptomina en la fase inicial e incluir en la mayoría de las ocasiones fármacos de segunda línea.

Usaremos pautas no estándar en las siguientes situaciones: 1) Intolerancia, toxicidad, interacciones o contraindicación de algunos de los fármacos de la pauta estándar. 2) Resistencias

Pautas no estándar por intolerancia, toxicidad o contraindicación

En caso de intolerancia o contraindicación de alguno de los fármacos antituberculosos de primera línea existen pautas alternativas:

Tabla V. Situaciones con mayor grado de sospecha de resistencias

- Fracazos terapéuticos
- Inmigrantes procedentes de países con altas tasas de resistencias
- Recaídas
- Contactos íntimos de un paciente con TBC resistente
- Infectados por el VIH

tratamiento antituberculoso previo. 2) Resistencia secundaria o adquirida: se adquiere por la utilización inadecuada de los fármacos antituberculosos, con selección de cepas resistentes.

Determinadas situaciones (Tabla V) se asocian a mayor grado de sospecha de cepas resistentes.

En nuestro medio, para estudio de resistencias se deben solicitar pruebas para identificación y detección rápida de mutaciones asociadas a resistencia a isoniazida y rifampicina en aquellos centros en los que esté disponible como primer escalón para diagnóstico de resistencias. Estas pruebas se pueden realizar a partir de muestra directa (baciloscopia positiva) o a partir de cultivo positivo en medio líquido.

Además de lo anterior se solicitará antibiograma convencional para los fármacos tuberculostáticos de primera línea en todos los casos sobre cultivo positivo en medio líquido. En caso de sospecha de multiresistencia o resistencia extrema se debe solicitar antibiograma ampliado para fármacos de segunda línea.

El tratamiento inicial se deberá modificar en enfermos que puedan haber desarrollado resistencias por monoterapia previa con R o Z superior a 15 días u otros tipos de administración incorrecta de la quimioterapia que permita la aparición de resistencias secundarias.

Hablamos de **retratamiento** cuando usamos pautas no estándar en pacientes que cumplan criterios de fracaso terapéutico o tras una recidiva con bacilos resistentes a algún fármaco de primera línea. El retratamiento se realizará con tres fármacos nunca administrados previamente a los que se puede añadir uno o más de los "dudosos" antes administra-

dos hasta recibir las pruebas de sensibilidad. El retratamiento debe realizarse en centros especializados y por personal especializado, ya que se tienen que utilizar fármacos de segundo nivel, con menor actividad antibacilar y mayor toxicidad^(11,12).

Tratamiento antituberculoso en situaciones especiales

- **Embarazo y lactancia:** es aconsejable evitar el embarazo durante el tratamiento. Se puede usar la pauta habitual de tratamiento. Está contraindicada la estreptomina. La lactancia materna no está contraindicada durante el tratamiento. Se recomienda administrar un suplemento de piridoxina a las embarazadas que reciben H.
- **Silicosis:** en pacientes con silico-tuberculosis se recomienda un tratamiento más prolongado, administrando RHZ durante 2 meses y continuar con RH durante 8 a 12 meses más.
- **Insuficiencia renal:** la R puede administrarse a su dosis habitual en la insuficiencia renal ya que su eliminación es fundamentalmente biliar. La H puede usarse también a su dosis habitual. La dosis de pirazinamida debe reducirse en casos de insuficiencia renal severa (20 mg/kg/día). La mayoría de los fármacos antituberculosos de primera línea son dializables, por lo que en pacientes en hemodiálisis debe darse la medicación antituberculosa después de la diálisis. Deben evitarse estreptomina y etambutol porque se eliminan por vía renal.
- **Pacientes VIH+ o inmunodeprimidos:** se recomiendan pautas más largas de tratamiento: 2 meses HRZE y 7 meses HR. Requieren un seguimiento más estrecho por mayor número de resistencias, recaídas, efectos adversos e interacciones medicamentosas. La rifampicina presenta interacción farmacológica con inhibidores de proteasa y con algún inhibidor de transcriptasa inversa. Se recomienda iniciar primero el tratamiento de TBC con pauta estándar y posteriormente tratamiento antirretroviral si la situación clínica del paciente lo permite. Si no es posible usar rifampicina se puede sustituir por rifabutina.

- **Hepatopatías:** se puede usar la pauta estándar de 6 meses, aunque la posible toxicidad hepática obliga a controles semanales las dos primeras semanas y bisemanales los dos meses siguientes. En hepatopatías con predominio de citolisis es conveniente renunciar a Z y H y, en casos de colestasis sin citolisis a la R.
- **Corticoides:** el tratamiento con corticoides sólo se debe valorar en tres situaciones: TBC meníngea, TBC miliar con estado tóxico y en la TBC pericárdica con el fin de disminuir el riesgo de pericarditis constrictiva.

Control y seguimiento del tratamiento antituberculoso

Siempre que sea posible se debe evitar la hospitalización de estos pacientes, indicando las medidas adecuadas de aislamiento respiratorio en el domicilio. Las pautas de tratamiento que contienen R y H logran a las tres semanas que la población bacilar quede reducida a un 1%, desapareciendo prácticamente la capacidad de contagio.

El ingreso hospitalario es necesario en: 1) complicaciones de la enfermedad (hemoptisis, neumotórax...). 2) Situaciones especiales o formas graves de tuberculosis: desnutrición, insuficiencia respiratoria, tuberculosis miliar... 3) Descompensación de enfermedades concomitantes. 4) Yatrogenia o intolerancia grave a fármacos. 5) Deficiente situación socioeconómica. 6) Sospecha de mala evolución y presencia de tuberculosis resistente

El ingreso hospitalario es recomendable en: 1) Dificultades diagnósticas. 2) Sospecha de mal cumplimiento. 3) Yatrogenia o intolerancia moderada a fármacos. 4) Fracaso terapéutico y retratamientos.

Antes de comenzar el tratamiento antituberculoso debemos realizar analítica completa con perfil hepático, renal, ácido úrico, hemograma y serología para VIH. Se realizará historia clínica que recoja medicaciones concomitantes y defina la situación del paciente respecto al tratamiento (tratamiento inicial, retratamiento, abandono, recaída y fracaso terapéutico)

Se realizarán controles radiológicos sólo en el segundo y sexto meses de tratamiento, teniendo en cuenta que la mejoría radiológica es mucho más

lenta que la mejoría clínica. Se deben realizar controles clínicos en el 2º, 4º y 6º meses de tratamiento, aprovechando la visita para comprobar evolución clínica, cumplimentación terapéutica y detectar y corregir errores de tratamiento y yatrogenia. Se realizará analítica con perfiles hepático, renal y ácido úrico en el 2º y 4º meses. En pacientes en los que se detecten alteraciones analíticas o con riesgos de yatrogenia (hepatópatas) se realizarán controles analíticos cada 15 días o cada mes.

El mejor método para el seguimiento de la respuesta al tratamiento es la evaluación bacteriológica. En todos los pacientes se deberán solicitar baciloscopias y cultivo de esputo al 2º, 4º y 6º meses del tratamiento. En la pauta de 6 meses, el 80% de los pacientes presentan cultivo negativo al final del 2º mes de tratamiento y prácticamente la totalidad al final del tercer mes. Cuando los cultivos siguen siendo positivos después de tres meses de tratamiento debe considerarse la posibilidad de fracaso terapéutico o resistencia al tratamiento, debiendo remitir al paciente a un centro de referencia con experiencia en el tratamiento de tuberculosis.

Efectos adversos más frecuentes de los fármacos antituberculosos y su manejo

Los efectos secundarios y la toxicidad de los fármacos y asociaciones que obligan a modificar el esquema terapéutico sólo se observan en el 3-5% de pacientes con pautas cortas. La toxicidad más frecuente es la hepatotoxicidad, que puede ser producida tanto por la H y R como por la Z.

Las toxicidades leves son relativamente frecuentes y no requieren la retirada de la medicación. Las formas graves obligan a retirar fármacos o modificar el esquema de tratamiento.

Hepatotoxicidad

Es la más frecuente y potencialmente grave. Si predomina el patrón de citolisis los fármacos responsables suelen ser la H y/o la Z, mientras que si predomina la colestasis hay que pensar en la R.

En pacientes asintomáticos con aumento de las transaminasas por debajo de 5 veces y/o aumento de la fosfatasa alcalina inferior de 3 veces

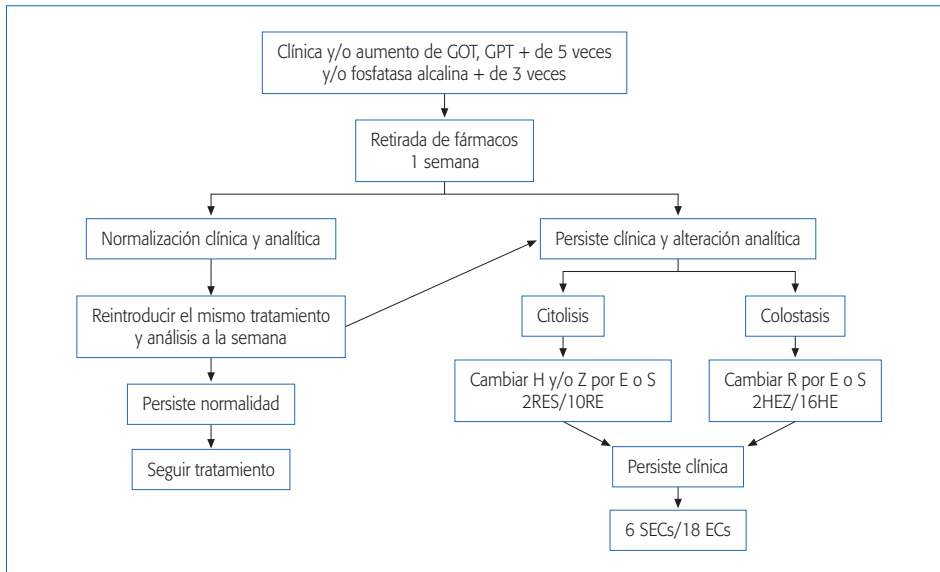


Figura 1. Manejo de hepatotoxicidad. H: isoniazida; R: rifampicina; P: piracinamida; E: etambutol; S: estreptomina; Cs: ciclo-serina.

los valores de referencia, no se modificará el tratamiento, realizándose controles analíticos semanales y control de síntomas clínicos.

En pacientes con síntomas de hepatitis o aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina superior a 3 y 5 veces, respectivamente, se suprimirá toda la medicación durante una semana y, si persiste la alteración analítica, comenzaremos a sustituir fármacos según predominio de alteración citolítica o colostásica. En caso de citólisis sustituiremos H y/o Z por E o S: 2RES/10/RE. Cuando predomina la colestasis se cambiará R por E o S: 2HEZ/16HE. Si persiste clínica o en caso de hepatitis grave se sustituirá la pauta inicial por la tríada no hepatotóxica: etambutol, estreptomina y cicloserina (ESCs). En la Figura 1 se muestra un algoritmo para el manejo de la toxicidad hepática.

Polineuropatía periférica

Producida fundamentalmente por la isoniazida. Es rara a la dosis empleada, excepto si se asocia a alcoholismo, desnutrición, diabetes mellitus o uremia. Se presenta con parestesias en pies y manos y se trata con piridoxina (vitamina B6).

Neuritis retrobulbar

Se produce por el uso de etambutol. En general es reversible y dosis dependiente. Los síntomas son disminución de la agudeza visual, visión borrosa, pérdida de percepción de los colores rojo y verde y escotoma central. Si aparece esta toxicidad se debe retirar definitivamente el fármaco.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad

Se pueden deber a distintos fármacos antituberculosos. Las reacciones leves exclusivamente cutáneas consisten en cuadro urticariformes que remite espontáneamente o con antihistamínicos. Las reacciones severas por hipersensibilidad muestran, además del cuadro cutáneo, afectación sistémica (fiebre, edema periorbitario, vómitos...). Se trata con antihistamínicos y corticoides y puede obligar a suspender la medicación.

Otras reacciones adversas

La estreptomina puede ser responsable de ototoxicidad (vértigo y pérdida auditiva), con mayor frecuencia en mayores de 60 años. La rifampicina y la isoniazida pueden producir alteraciones hema-

tológicas (eosinofilia, trombocitopenia). La rifampicina puede producir toxicidad renal, dando lugar a fallo renal agudo, hemólisis y trombocitopenia. La piracinamida puede dar lugar a reacciones cutáneas por fotosensibilidad, recomendándose evitar la exposición prolongada a la luz solar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pina JM, Domínguez A, Alcaide J, Álvarez J, Campos N et al. La respuesta a la prueba de la tuberculina en enfermos tuberculosos. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 568-73.
2. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 15-21.
3. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic Review: T-Cell-based Assay for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-84.
4. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. *Ann Intern Med* 2007; 146: 340-54.
5. Burril J, Williams ChJ, Bain G, Conder G, Hine AL et al. Tuberculosis: A Radiologic Review. *RadioGraphics* 2007; 27: 1255-73.
6. ATS Workshop. Rapid diagnostic test for tuberculosis; What is the appropriate use? *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1804-14.
7. Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J* 2005; 26: 339-50.
8. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005; 25: 564-9.
9. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Cayla J et al. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Barcelona: Elsevier España; 2008.
10. Martin A, Panaiotov S, Portaels F et al. The nitrate reductase assay for the rapid detection of isoniazid and rifampicina resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: and systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (1): 56-64.
11. Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin C, Menzies D. Initial Drug Resistance and Tuberculosis Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 123-34.
12. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25: 928-36.

