

Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento. Estudio convencional de contactos

J.F. Medina Gallardo, J. Calvo Bonachera, V. González Galán

INTRODUCCIÓN

El complejo *Mycobacterium tuberculosis* lo componen las especies *M. tuberculosis*, *M. bovis bovis*, *M. bovis caprae*, bacilo de Calmette-Guerin, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microtti*, *M. mungi*, *M. orygis* y *M. suricattae*. La tuberculosis ha sido durante mucho tiempo la principal causa de muerte infecciosa en el mundo, hasta que el 1 de abril de 2020, el COVID-19 superó a la tuberculosis como la enfermedad infecciosa que mata a la mayor cantidad de personas por día. La estrategia de la OMS, aprobada por la Asamblea Mundial de la Salud en 2014, plantea reducir las muertes por tuberculosis en un 90% y la incidencia de la enfermedad en un 80% para 2030, en comparación con las cifras de 2015. En la UE/EEE, el contexto epidemiológico y los recursos económicos disponibles son diferentes. La carga de la enfermedad es baja/intermedia, aunque heterogénea. Existe una larga tradición en la prevención y el control de la tuberculosis^(1,2).

Los servicios relacionados con la tuberculosis están integrados en el sistema sanitario y todos los pacientes tienen derecho a acceder a la mejor asistencia posible. Las técnicas de diagnóstico *in vitro* de infección tuberculosa usando la detección de interferón gamma complementan y mejoran las limitaciones que presenta la clásica prueba de la tuberculina. En la actualidad, los laboratorios de Microbiología disponen de métodos diagnósticos basados en técnicas de biología molecular que permiten el diagnóstico rápido de enfermedad tuberculosa sobre muestra directa en pacientes con

alta sospecha de enfermedad tuberculosa y del mismo modo se dispone de métodos de detección de resistencias basados en detección de mutaciones de los genes que median las resistencias a rifampicina e isoniazida así como a fármacos inyectables y quinolonas que permiten orientar de forma precoz el tratamiento.

DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

Concepto de infección y enfermedad tuberculosa

La infección tuberculosa es el resultado del contacto de *Mycobacterium tuberculosis* (MT) 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 solo infectadas no presentan ni síntomas, ni signos, ni hallazgos radiológicos que sugieran enfermedad activa. Un 10-15% de estos individuos tienen riesgo de desarrollar enfermedad a lo largo de su vida (infección tuberculosa latente).

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

Diagnóstico de enfermedad tuberculosa

El diagnóstico de la enfermedad tuberculosa es microbiológico. Requiere el aislamiento y cultivo de MT en muestras biológicas. El contexto clínico y los hallazgos

gos 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 (TB) pulmonar son insidiosos y poco expresivos en la mayor parte de los casos, lo que puede llevar a demoras diagnósticas de varios meses. Hasta un 5% de los casos son asintomáticos. El retraso en el diagnóstico provoca aumento de la morbilidad y las secuelas, así como aumento de la posibilidad de contagio a otras personas.

No hay síntomas ni signos patognomónicos de TB pulmonar que permitan diferenciarla de otras enfermedades broncopulmonares. Los síntomas de enfermedad tuberculosa postprimaria o del adulto 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. La tos es el síntoma respiratorio más frecuente. En pacientes adultos con síntomas respiratorios persistentes como tos o expectoración de más de 2-3 semanas de evolución que no mejoran con tratamiento, síndrome constitucional de origen no filiado o hemoptisis es necesario descartar TB pulmonar⁽³⁻⁶⁾.

La primoinfección tuberculosa pulmonar es propia de niños. Suele ser asintomática o dar síntomas inespecíficos.

La tuberculosis pleural puede aparecer de forma aislada o a la vez que una afectación pulmonar, y presentarse de forma aguda (en días o semanas) o de manera más (en semanas o meses). Es más frecuente en individuos jóvenes o en ancianos dado que puede ser secundaria a una infección primaria o a una reactivación.

En pacientes con TB y SIDA predominan los síntomas generales.

Manifestaciones radiológicas

No hay ningún signo ni patrón radiológico patognomónico de TB. Las imágenes radiológicas pueden sugerir el diagnóstico de TB, pero no establecerlo por

sí mismas. La radiografía (Rx) de tórax tiene una alta sensibilidad (95-98%) pero una baja especificidad (46-89%). Una Rx de tórax normal hace poco probable el diagnóstico de TB.

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

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

Las pruebas radiológicas más complejas (TC, RM) son de gran utilidad en las formas de TB extrapulmonares. Otras indicaciones para la TC de tórax serían en caso de infección VIH o inmunodeprimidos y para valoración de actividad de lesiones residuales⁽⁷⁻⁹⁾.

Analítica

No hay ningún dato analítico que se asocie específicamente a TB. En los últimos años se está trabajando en el metaboloma de la tuberculosis diseñando perfiles metabolómicos específicos en orina y plasma que ayudan en el diagnóstico y en la monitorización del tratamiento, fundamentalmente basados en la detección de compuestos volátiles orgánicos (VOC). Del mismo modo, se han publicado varios trabajos en los últimos tiempos donde se estudia la regulación de determinados micro-RNAs que en enfermedad están *up-regulated* o *down-regulated*, en comparación con la infección tuberculosa. La principal dificultad de esta aproximación es el coste económico de la técnica⁽¹⁰⁾.

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 neutrofilica y linfocitosis en las formas subagudas o crónicas. Se puede observar, a veces, discreto aumento de enzimas hepáticas que suele estar asociado a síndrome tóxico. Algunas formas graves de TB pueden cursar con hiponatremia por secreción inadecuada de ADH.

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

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico de enfermedad tuberculosa según las recomendaciones del ECDC debe incluir a todos los pacientes (personas adultas, adolescentes y menores capaces de producir esputo) en los que se sospeche tuberculosis pulmonar, deben proporcionar al menos dos muestras de esputo para su estudio microscópico y otra muestra para una prueba rápida de identificación de tuberculosis y de farmacoresistencia mediante un análisis molecular (rápido) recomendado internacionalmente. La muestra se enviará a un laboratorio con garantía de calidad para la realización de un cultivo en medio líquido y, si el resultado es positivo, de un antibiograma. Siempre que sea posible, se obtendrá al menos una muestra a primera hora de la mañana. En menores con sospecha de tuberculosis intratorácica (es decir, pulmonar, pleural o de los ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares) se realizará la confirmación bacteriológica mediante microscopia de frotis, pruebas moleculares rápidas, identificación de la especie y antibiograma con técnicas basadas en cultivo de muestras biológicas adecuadas⁽¹⁾.

El diagnóstico de tuberculosis pulmonar con cultivos negativos deberá basarse en los criterios siguientes:

- Resultados negativos en todas las pruebas bacteriológicas (incluidos los frotis directos de esputo, los cultivos y las pruebas moleculares rápidas).
- Presencia de signos compatibles con tuberculosis en la radiografía de tórax, y ausencia de respuesta a un tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro (nota: debe evitarse el uso de fluorquinolonas, ya que son activas frente al complejo *M. tuberculosis* y pueden inducir una mejoría transitoria en las personas con tuberculosis).

En las personas gravemente enfermas, con infección conocida o sospechosa por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con cualquier trastorno que curse con inmunodepresión, deberá agilizarse la

evaluación diagnóstica y, si los datos clínicos indican claramente la presencia de tuberculosis, deberá iniciarse un ciclo de tratamiento antituberculoso.

Tinción y examen microscópico

El examen microscópico permite valorar la calidad de las muestras recibidas, identificar los pacientes bacilíferos y en ocasiones es útil para monitorizar la respuesta de los pacientes al tratamiento.

Para el examen de micobacterias en muestras pulmonares se utilizan dos tipos de tinciones:

- Basadas en la utilización de fucsina fenicada (carbolfucsina) como colorante primario la clásica de Ziehl-Neelsen.
- Métodos que utilizan como colorante primario determinados fluorocromos (auramina o, auramina rodamina) donde las micobacterias, bajo la luz ultravioleta, aparecen fluorescentes de color amarillo o naranja dependiendo del filtro empleado.

La diferencia básica entre ambos métodos radica en el aumento microscópico requerido y por tanto el número de campos a visualizar. Para que una tinción sea positiva debe contener 10^5 bacterias por ml de muestra.

Cultivo e identificación de micobacterias

El cultivo es la técnica *gold standar* para el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa. Son necesarios al menos 10^2 bacterias viables/ml para que sea positivo. El aislamiento de la bacteria es fundamental para identificar la especie del complejo, hacer el estudio de sensibilidad y permite la motorización del paciente a lo largo del tratamiento. En la actualidad se emplean medios semiautomatizados basados en la detección del consumo de O_2 mediante unos sensores fluorométricos empleando el medio líquido 7H9 de Middelbrook. Del mismo modo se siguen empleando medios sólidos basados en el medio de Lowenstein-Jensen.

Métodos moleculares en el diagnóstico y estudio de genes que median resistencias en *M. tuberculosis*

La detección de ADN de MT en la muestra clínica ha supuesto una revolución a la hora del diagnóstico de la enfermedad tuberculosa ya que el umbral de la detección a $< 10^2$ bacilos/ml logrado por el sistema Genxpert/TB ULTRA (CEPHEID) confirma altas sos-

pechas de pacientes con enfermedad en muestras con tinción negativa. La diana de estas técnicas está basada en el gen *rpoB* y la detección de resistencia a rifampicina basadas en, la detección de las mutaciones, altamente conservadas, en el genoma de *M. tuberculosis*. En el año 2021 salió al mercado una modificación de este sistema denominado Xpert MTB/XDR (CEPHEID) que permite la detección de resistencias a quinolonas, ethionamida, isoniazida, amikacina, kanamicina y capreomicina. Del mismo modo y año, se ha lanzado desde la empresa Bruker la tecnología LiquidArray® desde muestra directa, siendo un avance notable ya que permite la estandarización de la detección de todas las mutaciones recogidas en el catálogo de la OMS para estos dos fármacos.

Estudio de sensibilidad

Los métodos fenotípicos se recomiendan actualmente para detectar resistencias clínicamente relevantes. Para ello el sistema más ampliamente usado a nivel mundial es el sistema semi-automatizado BACTEC MGIT 960. BD.

En la actualidad existen varias plataformas desde las que podríamos hacer secuenciación masiva del genoma de *M. tuberculosis* no solo para fines epidemiológicos sino para realizar el resistotipo, donde puede observarse una discrepancia entre un genotipo resistente y un fenotipo sensible. Esto puede ser debido a la presencia de poblaciones mixtas (más de una cepa) o de una población heterorresistente (una misma cepa, dos poblaciones). Si la proporción de la población resistente no es suficiente puede no expresarse en el fenotipo. Con el sistema Xpert® se ha observado que poblaciones resistentes por debajo del 60% pueden no ser detectadas cuando corresponden a resistencias de alto nivel⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Anatomía patológica

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 TUBERCULOSIS

Inicialmente la aparición progresiva de los fármacos para el tratamiento de la TB y sus buenos resul-

tados dio paso a continuación al conocimiento de las resistencias y de las recaídas de la enfermedad. Como consecuencia de esta observación se establecen los principios del tratamiento de asociación de fármacos para evitar las resistencias y prolongación del tratamiento para evitar recaídas y lograr la curación.

Antibióticos disponibles

El primer antibiótico en aplicarse con efectividad al tratamiento de la TB fue la estreptomina (S), que, sin embargo, planteo problemas de toxicidad y, sobre todo, que tras 2-3 meses de uso daba lugar a la aparición de resistencias. Posteriormente, se introdujo en el tratamiento la isoniazida, al que aún no se ha superado en capacidad bactericida y es por ello por lo que se mantiene aún en la primera línea de tratamiento.

A estos antibióticos les siguieron el para-amino-salicílico (PAS), que inició la etapa de tratamiento conjunto a los anteriores. Durante unos años aparecieron nuevos aminoglucósidos, la cicloserina, pirazinamida, ethionamida, clofazimina, rifampicina y etambutol. Estos antibióticos asociados serán la base del tratamiento de la TB durante décadas.

Solo recientemente, ya en el siglo XXI, se han añadido nuevos fármacos para la TB, (excepción hecha de las quinolonas descubiertas en al 1962) y cuyo potencial ha cambiado por completo el manejo de la tuberculosis, en especial la que presenta resistencias. Estos antibióticos son el linezolid, bedaquilina, delamanid, pretomanid, meropenem e imipenem.

Las características más importantes de los antibióticos figuran en las tablas 1 y 2.

Regímenes

Bases bacteriológicas

Como se ha comentado anteriormente, desde el principio de la quimioterapia se observó la capacidad de *M. tuberculosis* de mutar y crear resistencia, y que esta se relaciona con la carga bacilar y el antibiótico usado. Por ello se propone el uso de asociación de antibióticos y que de esta forma se impida sumar los bacilos necesarios para que aparezca una mutación. Así por ejemplo conocemos que en una tuberculosis cavitaria puede haber 10^{4-7} bacilos y que el número necesario para mutación de la isoniazida es 10^{5-6} y de la rifampicina 10^{7-8} , por lo que si asociamos ambos fármacos la posibilidad de resistencia sería

TABLA 1. Características de los antibióticos iniciales disponibles para tratamiento de la TB.

Fármaco	Efecto	Dosis	Efectos secundarios	Interacciones	Control
Rifampicina (R) (Rifaldin® o Rimactan®)	Bactericida Esterilizante	10 mg/kg (máx 600)	Hepatitis. Colestasis. Reacción febril (Síndrome flu). Púrpura	Anticonceptivos, ADO, TARGA...	Alt, Ast
Isoniacida (H) (Cemidon®)	Bactericida	5 mg/kg (máx 300)	Hepatitis. Citotóxica. Neuritis. Hipersensibilidad	Fenitoína	Alt, Ast
Pirazinamida (Z) (Pirazinamida prodes 250®)	Esterilizante	10 mg/kg (máx 600)	Hepatitis. Hiperuricemia. Artralgias	No	Alt, Ast, Ac úrico
Etambutol (E) (Myambutol 400®)	Bacteriostático Esterilizante	25 mg/kg	Neuritis óptica. Náuseas. Hipersensibilidad	No	E. oftalmológico
Asociaciones	Peso				
Rifinah 300® (300 R + 150 H)	30-50 kg > 50 kg	1 comp/d 2 comp/d			
Rifater® (50 H + 120 R + 300 Z)	20-30 kg 30-40 kg 40-49 kg 50-64 kg > 65 kg	2 comp/d 3 comp/d 4 comp/d 5 comp/d 6 comp/d			
Rimstar® (75 H + 150 R + 400 Z + 275 E)	30-39 kg 40-54 kg 55-70 kg > 70 kg	2 comp/d 3 comp/d 4 comp/d 5 comp/d			

10¹¹⁻¹⁵, muy por encima de la carga bacilar de la cavitación. La asociación adecuada de fármacos bactericidas es la forma de evitar la aparición de resistencias.

El otro aspecto importante en el tratamiento de la tuberculosis es la presencia de bacilos en fase de inhibición ácida o de multiplicación esporádica, de difícil acceso a los antibióticos bactericidas y que son los causantes de las recaídas. La forma de abordar a estos bacilos son la prolongación del tratamiento y la introducción de antibióticos esterilizantes⁽¹⁵⁾.

Requerimientos mínimos de asociación de antibióticos

Para el inicio del tratamiento de la tuberculosis se recomienda asociar al menos tres fármacos y cuatro si no conocemos el patrón de resistencias. Entre los fármacos que vamos a asociar, dos de ellos deben tener probada capacidad bactericida y que son los que nos van a evitar la aparición de resistencias y al menos otros dos que tengan capacidad esterilizante que nos eviten las recaídas. Por último, es muy importante mantener el tratamiento el tiempo suficiente para conseguir la curación y evitar las recaídas.

Recomendaciones

Con todo lo anterior se mantiene aún como recomendación inicial el tratamiento con 2RHZ(E)/4RH, que reúne los requisitos de asociación de dos antibióticos bactericidas muy eficaces con los bacilos metabólicamente activos (R) e (H) y dos esterilizantes (Z) y (R). Todos ellos se incluyen en los denominados fármacos esenciales de la OMS, que son orales y los de mayor experiencia, además de bien tolerados y baratos⁽¹⁶⁾.

Por ello las pautas recomendadas de tratamiento son: sin resistencias 2RHZ(E)/4RH; con resistencia isoniacida 6-9 HRZE o 6 Lfx-R-Z-E; con resistencia a R 6 Bdq-Lfx-Cfz/4 Bdq-Lfx-Cfz y con pre XDR 6 Bdq-Lfx-Pret. o 6 Bdq-Lfx-Cfz-Cs/12 Lzd-Cfz-Cs⁽¹⁷⁾.

Los estudios actuales de fármacos están orientados a nuevas combinaciones que logren acortar el tratamiento con seguridad. Los fármacos más destacados en esta situación son la Bq, Pto, y Mx. También hay un interés por el uso de rifampicina y derivados a altas dosis, cuyo perfil también parece seguro.

Situaciones especiales⁽¹⁸⁾

- **VIH.** En este caso el seguimiento de los pacientes debe ser muy estrecho. Si el diagnóstico es

TABLA 2. Regímenes de tratamiento recomendados.

Otros antibióticos	Actividad	Dosis	Efectos secundarios
Quinolonas: levofloxacin (Lvx), moxifloxacin (Mxf)	Bactericida Esterilizante	400/500 mg 7 días	Prolongación QT
Aminoglucósidos: amikacina (Am), capreomicina (Cm), estreptomycin (S) Bedaquilina (Bdq)	Bactericida Esterilizante	1 g i.m. 100 mg (4 comp al día 2 semanas seguidas de 2 comp 3 veces a la semana)	Toxicidad renal/vestibular Prolongación QT
Linezolid (Lzd)	Bactericida Esterilizante	600 mg/d	Toxicidad hematológica Toxicidad neurológica
Delamanid (Dlm), pretomanid (Pret)	Bactericida Esterilizante	200 mg/12 h	Prolongación QT
Meropenem (Mpn), ertapenem (Ert) + (amoxi-clavulánico)	Bactericida	1,5 g/12 h	Hematológica
PAS	Bacteriostático	8-12 g/d	Hepatotoxicidad
Etionamida (Eto), proteonamida (Pto)	Bactericida débil	15 mg/kg	Hepatotoxicidad
Cicloserina (Cs), terizidona (Trd)	Bacteriostático	15 mg/kg	Alteraciones psiquiátricas
Clofazimina (Cfz)	Esterilizante	100 mg/d	Coloración marrónácea piel. Prolongación QT

simultáneo, se inicia primero el tratamiento de la tuberculosis y al cabo de unas semanas el del VIH, con el fin de evitar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS), salvo que los CD4 sean inferior a 50, en que se iniciara dos semanas después del de tuberculosis. Se recomienda adaptar el tratamiento del VIH al de la tuberculosis, ya que es la rifampicina el que más problemas de interacciones produce y es esencial en el tratamiento de la tuberculosis.

- **Embarazo y lactancia.** El tratamiento recomendado no varía, solo se evitaría fármacos de uso secundario como aminoglucósidos o etionamida. La lactancia, aunque los fármacos se encuentren en leche materna, no suele producir toxicidad
- **Malabsorción.** En esta situación la medicación no cambia, aunque se administraría inicialmente vía parenteral.
- **Insuficiencia hepática crónica avanzada.** Se considerará evitar los fármacos más hepatotóxicos como isoniacida y piracinamida y, en su lugar, usar otros de buena actividad bactericida como las fluorquinolonas y acompañante como etambutol.
- **Enfermedad renal avanzada.** Se debe modificar las dosis e intervalos de tratamiento en especial

si hay un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min o si el paciente está en diálisis. Habría que evitar lógicamente los fármacos más nefrotóxicos como los aminoglucósidos. Deben evitarse estreptomycin y etambutol porque se eliminan por vía renal.

- **Corticoides.** Los corticoides en el tratamiento de la TB solo se deben valorar en tres situaciones: 1) TB meníngea, 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.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Pautas generales

La recomendación general es evitar el ingreso de los pacientes salvo complicación clínica (neumotórax, yatrogenia, intolerancias...) o problemática social. La contagiosidad se reduce notablemente tras 2-3 semanas de tratamiento y, con ello, la necesidad de aislamiento.

Se realizarán controles radiológicos solo en el segundo y sexto meses de tratamiento, teniendo en cuenta que la mejoría radiológica es mucho más lenta que la mejoría clínica. Se recomienda realizar controles clínicos en el 2º, 4º y 6º mes de tratamiento y valorar adherencia y yatrogenia. Es conveniente realizar analítica con perfiles hepático, renal y ácido úrico en el 2º y 4º 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 mes del tratamiento. 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.

Cuando existe cavitación o los cultivos son positivos después del 2º mes de tratamiento se recomienda prolongar la fase de continuación siete meses.

En caso de interrupción del tratamiento se recomienda:

Fase intensiva: si la interrupción es menor de 14 días, completar las dosis y si es mayor de 14 días, reiniciar el tratamiento desde el principio.

Fase de continuación: si ha recibido > 80% de las dosis, si la baciloscopia es negativa, puede darse por finalizada y, si es positiva, tendrá que completar el tratamiento.

En el caso de < 80% de las dosis y más de tres meses de interrupción se recomienda reiniciar el tratamiento. Si la interrupción del tratamiento es menor de tres meses, pero sin contar con dos meses consecutivos se puede valorar completar el tratamiento sin reiniciarlo.

Manejo de los efectos secundarios

- **Aparición de hepatitis.** Es una de las complicaciones más frecuentes. Se considerará si aumentan las transaminasas por encima de 200 o tres veces el valor normal y presencia de síntomas. En este caso hay que suspender la medicación 2-4 semanas hasta que se normalicen. Si el patrón es citolítico, los antibióticos causantes serán H y Z; en el caso de patrón colestático, pensaremos en R. En estos casos se realizarán controles analíticos cada tres días. Si hay citólisis, podemos introducir inicialmente R, E y S (Lfx/Mfx.) y, si la analítica lo permite, reintroducimos la H y finalmente se valora introducir la Z.

En el caso de colestasis, inicialmente podemos introducir H, E y S (Lfx/Mfx.) y progresivamente Z y finalmente R. También si se tolera la asociación R+E, el no probar de nuevo con H puede ser una opción, y recurrir en este caso a Lfx/Mfx.

La R en su reintroducción se recomienda hacerlo progresivamente, en dosis crecientes (100 mg primer día; 200 mg segundo día; 300 mg tercero) hasta los 600 mg. La H también a dosis crecientes de 50 mg cada día hasta llegar al máximo de 300 mg/día.

- **Polineuropatía periférica.** Producida fundamentalmente por H., 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 E y suele ser 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 pueden asociarse a efectos sistémicos y obligar a suspender la mediación.
- **Otras reacciones adversas.** La estreptomycinina 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 hematológicas (eosinofilia, trombocitopenia). La rifampicina puede producir toxicidad renal, dando lugar a fallo renal agudo, hemólisis y trombocitopenia. La piracina-mida puede dar lugar a reacciones cutáneas por fotosensibilidad, recomendándose evitar la exposición prolongada a la luz solar.

INFECCIÓN TUBERCULOSA

Prueba de la tuberculina

La prueba de la tuberculina pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a

TABLA 3. Indicaciones de realización de la prueba de la tuberculina.

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

proteínas del bacilo tuberculoso adquirida por un contacto previo con el mismo. La vacunación o el contacto previos con micobacterias ambientales puede positivizar la PT. La PT se realiza según la técnica de Mantoux por administración intradérmica en cara anterior del antebrazo de dos unidades de tuberculina PPD RT 23. La lectura se hace a las 48 y 72 horas, midiendo solo la induración, no el eritema, y expresando el resultado en mm, medida en el eje transversal del antebrazo. Indicaciones en la tabla 3.⁽¹⁹⁾

Interpretación de la prueba de la tuberculina

Se considera una PT positiva cuando se mide una induración igual o mayor de 5 mm. La PT no permite distinguir entre infección y enfermedad porque en ambos casos es positiva.

En pacientes vacunados con BCG se considera positiva una induración mayor de 15 mm. Induraciones de 5-14 mm en pacientes vacunados con BCG deben ser valoradas individualmente. En la práctica clínica se acepta que en los individuos con alto riesgo de enfermar tras infección no se tenga en cuenta el antecedente de vacunación. Con este criterio, en los vacunados una PT igual o mayor a 5 mm se considera positiva cuando se trata de contactos íntimos o frecuentes de pacientes tuberculosos bacilíferos, así como en personas con lesiones residuales compatibles con TB en radiografía de tórax en las que se ha descartado enfermedad activa. En personas con inmunodepresión importante (infectados por el VIH, trasplantados, tratamientos biológicos y con corticoides) se acepta como positiva cualquier induración de la PT. Existen situaciones de anergia tuberculínica o debilitación de la sensibilización a tuberculina que pueden dar lugar a falsos negativos (Tabla 4). Se debe conocer 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. Por tanto, ante una PT negativa y elevado riesgo de infección (convivientes con TB bacilíferos) se debe repetir la prueba a las 8-12 semanas para garantizar que no ha habido infección. El efecto *booster* consiste en la positividad de la PT previamente negativa por efecto empuje de la tuberculina en pacientes vacunados o con sensibilidad disminuida a la tuberculina. Para detectar el efecto *booster* se realiza una segunda PT a los 7-10 días de la PT que resultó negativa (prueba de 2º escalón). Está PT de 2º escalón está indicada en pacientes con sensibilidad tuberculínica debilitada (mayores de 55 años) y pacientes vacunados. El resultado de esta segunda PT será el que se tome como definitivo. La realización de repetidos Mantoux no induce sensibilidad.

Diagnóstico *in vitro* de la infección tuberculosa

Las técnicas diagnósticas se basan en la detección de interferón gamma en sangre (*interferon gamma release assay* [IGRA]). Las técnicas diagnósticas de infección tuberculosa latente se basan en dos principios:

1. Detección del nº de leucocitos en contacto con el bacilo/ml (T-spot.TB Oxford Inmunotech).
2. Detección de interferón gamma/mL de sangre tras estímulo con antígenos específicos de *M. tuberculosis* complex (QuantiFERON®TB Gold Plus. QIAGEN).

Dichas técnicas permiten discriminar a los individuos infectados por *M. tuberculosis* de los que han sido vacunados con BCG y de los expuestos a otras

TABLA 4. 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 TB
 - 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

micobacterias (excepto *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* y *Mycobacterium szulgai*) Permiten igualmente detectar los falsos negativos por situaciones de anergia al incorporar controles internos y evitar así a los falsos negativos. La respuesta inmune a la infección por MT está mediada predominantemente por la activación de las células T. Como parte de esta respuesta, las células T se sensibilizan a los antígenos MTB y las células T efectoras activadas, tanto CD4+ como CD8+, producen la citoquina interferón-gamma cuando son estimuladas por estos antígenos. La prueba T-SPOT.TB utiliza la metodología inmunospot ligada a enzimas (ELISPOT) para enumerar las células T sensibilizadas con MT mediante la captura de interferón-gamma en la vecindad de las células T de las que fue secretado. En el caso de QuantiFERON®TB Gold Plus, la técnica se ha optimizado con antígenos específicos de tuberculosis que provocan respuestas de células T CD8+ y CD4+. Ambas pruebas tienen una sensibilidad > 95%. La ventaja respecto a la PT convencional es que evitan la subjetividad de la interpretación, son más rápidas, pueden repetirse en caso de resultados indeterminados y son de fácil estandarización en el laboratorio. Tienen el inconveniente de su mayor coste económico, aunque se acepta que en países de elevada prevalencia su empleo es la opción más coste efectiva. La mayoría de las sociedades científicas han introducido las técnicas IGRA en sus guías de práctica clínica. En general, se recomienda su empleo

en combinación con la tuberculina. Sería de utilidad la realización de una técnica IGRA en pacientes vacunados con PT positivo y en pacientes inmunodeprimidos con PT negativa⁽²⁰⁾.

Estudio de contactos. Profilaxis y tratamiento de la infección tuberculosa latente

La estrategia de prevención de la TB debe incluir un diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de los enfermos y el estudio convencional de contactos (ECC). El ECC permite la detección temprana de la infección tuberculosa y de enfermos con TB, permitiendo romper la cadena de transmisión de la enfermedad.

Estrategia del estudio convencional de contactos

Habrà que realzar ECC en todos los casos de pacientes con enfermedad tuberculosa, comenzando desde el momento de conocer el diagnóstico. El ECC permitirá detectar casos secundarios y a veces la detección del caso índice.

El primer paso será identificar los individuos a estudiar. La selección de los contactos a estudiar se basa en el sistema de círculos concéntricos, en cuyo centro se encuentra el caso fuente. En el primer círculo se encuentran las personas con mayor riesgo de infectarse: convivientes con un contacto íntimo diario mayor de seis horas. En el segundo círculo se incluyen

TABLA 5. Indicaciones del tratamiento en la infección tuberculosa.**Indicaciones prioritarias**

- Infectados por el VIH
- Conversores tuberculínicos
- Miembros de microepidemias
- Silicosis e imágenes fibróticas residuales no tratadas
- Menores de 35 años contactos de bacilíferos y cualquier infectado menor de 20 años
- Pacientes en lista de espera de trasplantes
- Utilización de anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa

Indicaciones a valorar individualmente

- Mayores de 35 años contactos de bacilíferos
- Diabetes, neoplasias, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis
- Tratamientos prolongados con corticoides o inmunosupresores
- Desnutrición: gastrectomizados, síndromes de malabsorción y derivación intestinal
- Toxicómanos. Alcoholismo
- Riesgo profesional y social

personas con contacto frecuente diario menos de seis horas. En el tercer círculo se incluyen los contactos esporádicos, no diarios. Hay que considerar como posibles lugares de contacto el ámbito familiar, el laboral, el escolar y el de ocio. Si en algún círculo se detecta un caso bacilífero debe iniciarse un nuevo ECC de este caso.

Los objetivos principales del ECC son: 1) diagnóstico y tratamiento de los nuevos casos de enfermedad e infección tuberculosa. 2) Identificar el caso índice y cortar la cadena de transmisión. El ECC permitirá también detectar casos ocultos de TB bacilífera y prevenir la enfermedad en contactos con viraje tuberculínico.

Fases del estudio de contactos

- **1ª fase:** caracterización del caso índice. Selección de los contactos a estudiar en el medio familiar, laboral, ocio y escolar.
- **2ª fase:** historia clínica y de situación inmunológica de los contactos. Prueba de la tuberculina. Rx de tórax a los positivos para la tuberculina y contactos íntimos de pacientes bacilíferos. Descartar enfermedad.
- **3ª fase:** diagnóstico y seguimiento. Decidir quimioprofilaxis primaria (QPP) o secundaria (QPS). Seguimiento de contactos de riesgo no infectados: repetir tuberculina a los dos meses y retirar QPP en no conversores. Descartar enfermedad tuberculosa en conversores. Seguimiento de pacientes con QPP y QPS⁽²¹⁾.

Profilaxis y tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL)

Se entiende como quimioprofilaxis (QP), el tratamiento que se da a las personas predispuestas para evitar la infección tuberculosa o el paso de infección a enfermedad. El objetivo de la QP es impedir la transmisión de la enfermedad y se dirigen a las personas más expuestas y colectivos con mayores factores de riesgo para desarrollar enfermedad tuberculosa. La QP no está indicada en todos los individuos infectados, sino que debe realizarse en los grupos con mayor riesgo de enfermar o de transmitir la TB.

La QP puede ser primaria, paciente con PT negativa; y secundaria, cuando ya es positiva la PT (tratamiento de ITL). La QPP se realiza para evitar la infección tuberculosa y la QPS se realiza para evitar que se desarrolle enfermedad tuberculosa.

En los contactos de riesgo (convivientes íntimos de paciente bacilífero, principalmente niños, adolescentes e inmunodeprimidos) con PT inicial negativa iniciaremos QPP y se repetirá la PT a los 2 meses, retirando la QPP si persiste la PT negativa o completando QPS si PT positiva, tras descartar previamente enfermedad tuberculosa. La QPP se realizará habitualmente con isoniácida (H) hasta dos meses y medio después de la interrupción del contacto a dosis de 300 mg/día en adulto y 10 mg/kg en niños (máximo 300 mg/día).

En pacientes con prueba de tuberculina positiva y factores de riesgo para desarrollar enfermedad tuberculosa se realizará QPS una vez descartada enfermedad. En la tabla 5 se muestran las indicaciones de QPP y

TABLA 6. Pautas de tratamiento en la ITL.

Indicación	Fármaco	Dosis	Dosis max	Duración
QPP	H	5 mg/kg/d	300 mg	2,5 meses
QPS	H	5 mg/kg/d	300 mg	6 meses 9 meses
	R	10 mg/kg/d	600 mg	4 meses
	R+H	10 mg/kg/d 5 mg/kg/d	600 mg 300 mg	3 meses
	Rifapentina (RPT) + H	RPT según peso H 15 mg/kg 1 × semana	900 mg 900 mg	3 meses
Fibrosis e infectados VIH	H	5 mg/kg/d	300 mg	9-12 meses
Resistencia a H	R	10 mg/kg	600 mg	4 meses

QPS. En nuestro medio se usa habitualmente la pauta de H durante seis meses a dosis de 300 mg/día para el tratamiento de la ITL.

Cuando los test para ITL son positivos, se requiere, antes de iniciar tratamiento de ITL, descartar enfermedad tuberculosa mediante la evaluación de síntomas y signos de TB y realización de Rx de tórax. Todas las personas con ITL deben realizarse test para descartar infección por VIH.

La decisión de iniciar tratamiento para ITL debe basarse en un balance entre el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa y el riesgo de efectos adversos del tratamiento.

El tratamiento de la ITL es efectivo para prevenir la progresión a enfermedad tuberculosa sobre todo en niños y personas adultas con VIH y reduce el riesgo de mortalidad en adultos con infección VIH.

Para el tratamiento de la ITL (QPS), las guías en Estados Unidos recomiendan preferentemente los regímenes que contienen rifampicina (R) debido a que son igual de eficaces que los tratamientos en monoterapia con isoniácida, pero con mejor tasa de cumplimentación. El tratamiento con rifapentina e H una vez a la semana, en régimen de terapia directamente observada durante tres meses ha demostrado similar eficacia al tratamiento en monoterapia con H con buen perfil de seguridad y mejor cumplimentación que el tratamiento con H.

Las R en monoterapia durante cuatro meses o R asociada a H durante tres meses se han mostrado también eficaces y seguras, mejorando la cumplimentación.

Las pautas que contienen R son menos hepatotóxicas que la pauta de H y son de elección en pacientes con riesgo de efectos hepatotóxicos.

En caso de intolerancia, resistencia o contraindicación a H se puede usar como alternativa rifampicina (R) a dosis de 600 mg/día en adultos durante cuatro meses. En la tabla 6 se muestran algunas pautas de QP⁽²²⁻²⁶⁾.

La QPS es un medio eficaz para impedir que un elevado número de infectados llegue a desarrollar enfermedad.

VACUNAS

En general, no se cree que la vacuna pueda ser lo suficientemente inmunogénica para inducir inmunidad a largo plazo, aunque algunos estudios muestran que la administración inhalada podría ser más inmunogénica y una nueva estrategia a seguir. Un estudio de fase 2b de 2018 de una nueva vacuna candidata conocida como M72/AS01E (GSK, Londres, Reino Unido) podría proporcionar más del 50% de protección de progresión a TB activa entre adultos con infección tuberculosa. Existen en marcha otros proyectos interesantes, como la vacuna en desarrollo de la Universidad de Zaragoza.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Saunders MJ, Evans CA. COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm. Eur Respir J. 2020; 56(1): 2001348.

3. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe J, Caminero JA, Cayla J, Domínguez JA, et al. Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 551-6.
4. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(5): 255-74.
5. Ryu YJ. Diagnosis of pulmonary tuberculosis: recent advances and diagnostic algorithms. *Tuberc Respir Dis*. 2015; 78 (2): 64-71.
6. Lodgekeeper R, Lipman M, Zumla A. Clinical aspects of adult tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 6(1): a017848.
7. Skoura E, Zumia A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2015; 32: 87-93.
8. Cardinale L, Parlatano D, Bocuzzi F, Onoscuri M, Volpicelli G, Veltri A. The spectrum of pulmonary tuberculosis. *Acta Radiol*. 2015; 56 (5): 557-64.
9. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, Guy ES, Mortani Barbosa EJ, Shroff GS, et al. Pulmonary tuberculosis: role of radiology in diagnosis and management. *Radiographics*. 2017; 37 (1): 52-72.
10. Goletti D, Lee MR, Wang JY, Walter N, Ottenhoff THM. Update on tuberculosis biomarkers: from correlates of risk, to correlates of active disease and of cure from disease. *Respirology*. 2018; 23: 455-66.
11. European centre for disease prevention and control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
12. WHO. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in mycobacterium tuberculosis complex: technical guide (WHO/CDS/TB/2018.19). Geneva: World Health Organization; 2018.
13. Schön T, Werngren J, Machado D, Borroni E, Wijkander M, Lina G, et al. Antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex isolates e The EUCAST broth microdilution reference method for MIC determination. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 1488-92.
14. WHO. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021.
15. Caminero JA, Scardigli A, van der Werf T, Tadolini M. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant Tuberculosis. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, eds. *Tuberculosis sheffield: European Respiratory Society*; 2018. p. 152-78.
16. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. <https://www.sanidad.gob.es/fr/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/PlanTB2019.pdf>
17. Caminero JA, García-García JM, Caylà JA, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Actualización de la Normativa SEPAR "Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos". *Arch Bronconeumol*. 2020; 56: 514-21.
18. Caminero Luna JA, Pérez Mendoza G, Rodríguez de Castro F. *Tuberculosis: tratamiento. Manual SEPAR*. 2017. https://separ.wademi.com/neumo/contenido.php?id_se=21&id_ca=186 (acceso 1 diciembre 2021).
19. Menzies D, Gardiner G, Farhat M, Greenaway C, Pai M. Thinking in three dimensions: A web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12: 498-505.
20. Hamada Y, Cirillo DM, Matteelli A, Penn-Nicholson A, Rangaka MX, Ruhwald M. Tests for tuberculosis infection: landscape analysis. *Eur Respir J*. 2021; 58(5): 2100167.
21. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38(9): 441-51.
22. Chee CB-E, Sester M, Zhang W, Lange C. Diagnosis and treatment of latent infection with mycobacterium tuberculosis. *Respirology*. 2013; 18(2): 205-16.
23. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1563-76.
24. WHO. Latent tuberculosis infection: update and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.
25. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020; 69(1): 1-11.
26. Shah M, Dorman SE. Latent tuberculosis infection. *N Eng J Med*. 2021; 385: 2271-80.
27. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019; 393 (10181): 1642-56.