

**1236** CITRON DM, APPELBAUM PC: How far should a clinical laboratory go in identifying anaerobic isolates, and who should pay? Clin Infect Dis 16(Suppl 4):S435, 1993.

FINEGOLD SM: Anaerobes: Problems and controversies in bacteriology, infections, and susceptibility testing. Rev Infect Dis 12(Suppl 2):S223, 1990.

STYRT B, GORBACH SL: Recent developments in the understanding of the pathogenesis and treatment of anaerobic infections (2). N Engl J Med 321:240, 1989.

WEXLER HM: *Bacteroides*: The good, the bad, and the nitty-gritty. Clin Microbiol Rev 20:593, 2007.

## Sección 8 Enfermedades por micobacterias

**173**

### Tuberculosis

Mario C. Ravaglione

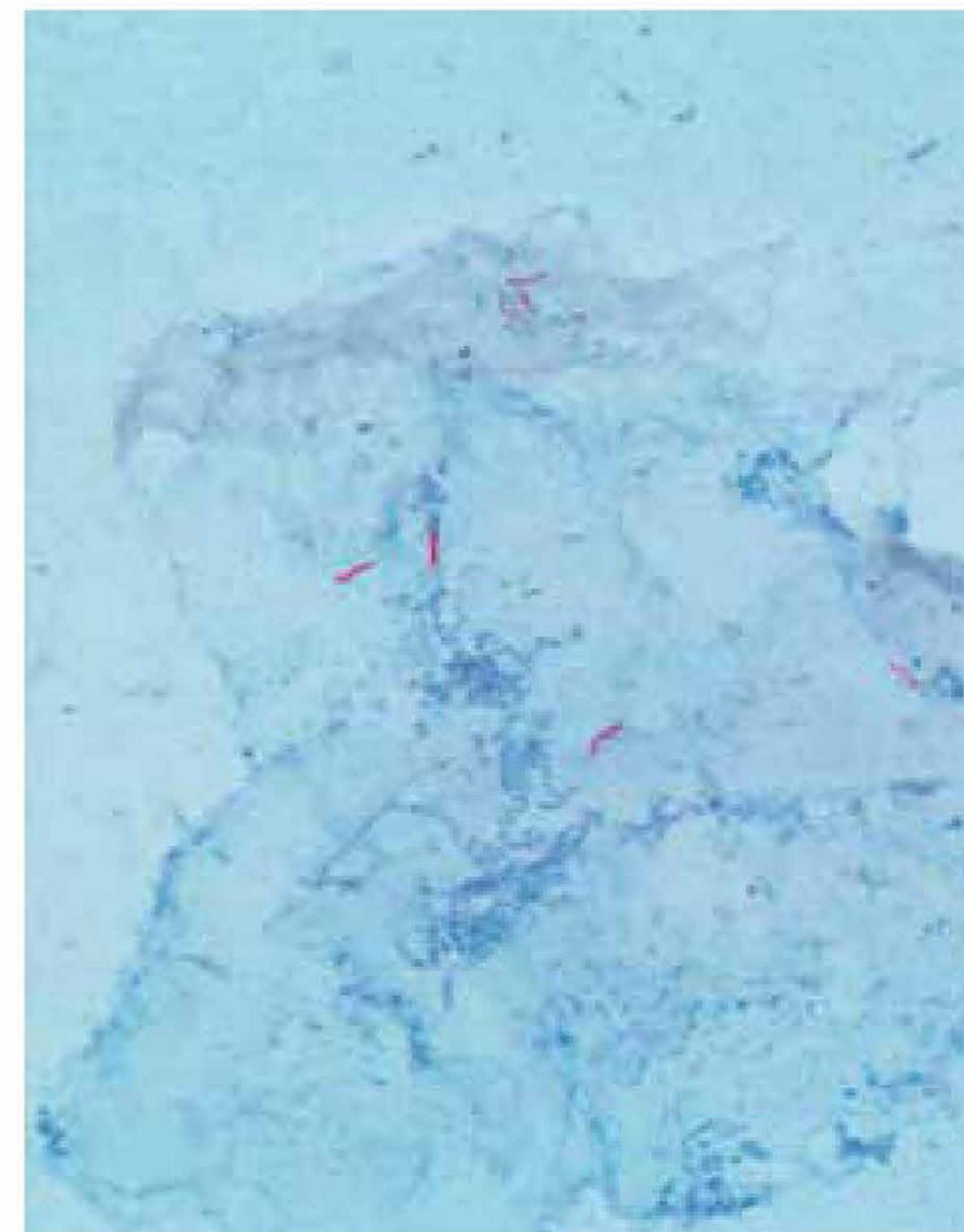


La tuberculosis (TB) se origina por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*; es una de las enfermedades conocidas más antiguas de los seres humanos y una causa principal de muerte en todo el mundo. Los estudios genómicos poblacionales recientes sugieren que *M. tuberculosis* pudo haber aparecido hace aproximadamente 70 000 años en África, para diseminarse luego junto con los seres humanos modernos, con expansión mundial durante el Neolítico conforme la densidad poblacional aumentaba. Es probable que los progenitores de *M. tuberculosis* afectaran a los prehomínidos. Por lo general, la enfermedad afecta los pulmones, aunque hasta en un tercio de los casos hay compromiso de otros órganos. La TB por cepas susceptibles a fármacos es curable en casi todos los casos. Sin tratamiento, la enfermedad puede ser letal en 5 años en 50-65% de los casos. Por lo general, la transmisión ocurre mediante la diseminación aérea de núcleos de gotitas producidas por los pacientes con TB pulmonar infecciosa.

#### ETIOLOGÍA

 Las micobacterias pertenecen a la familia Mycobacteriaceae y al orden Actinomycetales. De las especies patógenas que forman parte del complejo de *M. tuberculosis*, que comprenden ocho distintos grupos, el agente más importante y frecuente de enfermedad en seres humanos es *M. tuberculosis* (*sensu stricto*). Un organismo muy relacionado aislado en casos del oeste, centro y este de África es *M. africanum*. El complejo incluye algunos miembros zoonóticos, como *M. bovis* (bacilo tuberculoso bovino que de forma característica es resistente a pirazinamida, en alguna ocasión una causa importante de tuberculosis transmitida por leche no pasteurizada, y a la fecha causante de casi 150 000 casos humanos en todo el mundo, la mitad de ellos en África) y *M. caprae* (relacionado con *M. bovis*). Además, hay informes raros de otros organismos que causan TB, incluyen *M. pinnipedii* (un bacilo que afecta focas y leones marinos en el hemisferio sur y que en fecha reciente se ha aislado en seres humanos), *M. mungi* (aislada de mangostas en el sur de África), *M. orygis* (descrita recientemente en órixes y otros bóvidos en África y Asia, y una causa potencial de infección en humanos), *M. microti* (el bacilo del "campañol", un microorganismo poco virulento). Por último, *M. canetti* (rara vez aislado en el este africano, productor de colonias lisas en medios sólidos; tiene una relación estrecha con su supuesto progenitor). No se conoce un reservorio ambiental para ninguno de estos organismos.

*M. tuberculosis* es una bacteria aerobia fina, no formadora de esporas, bacilar, que mide 0.5 por 3 µm. Las micobacterias, incluida la cepa mencionada, suelen no captar la tinción de Gram (son neutras). Sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ácido; esta propiedad los clasifica como bacilos acidorresistentes (AFB [*acid-fast bacilli*]; **fig. 173-1**). Esa resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismos tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y otros



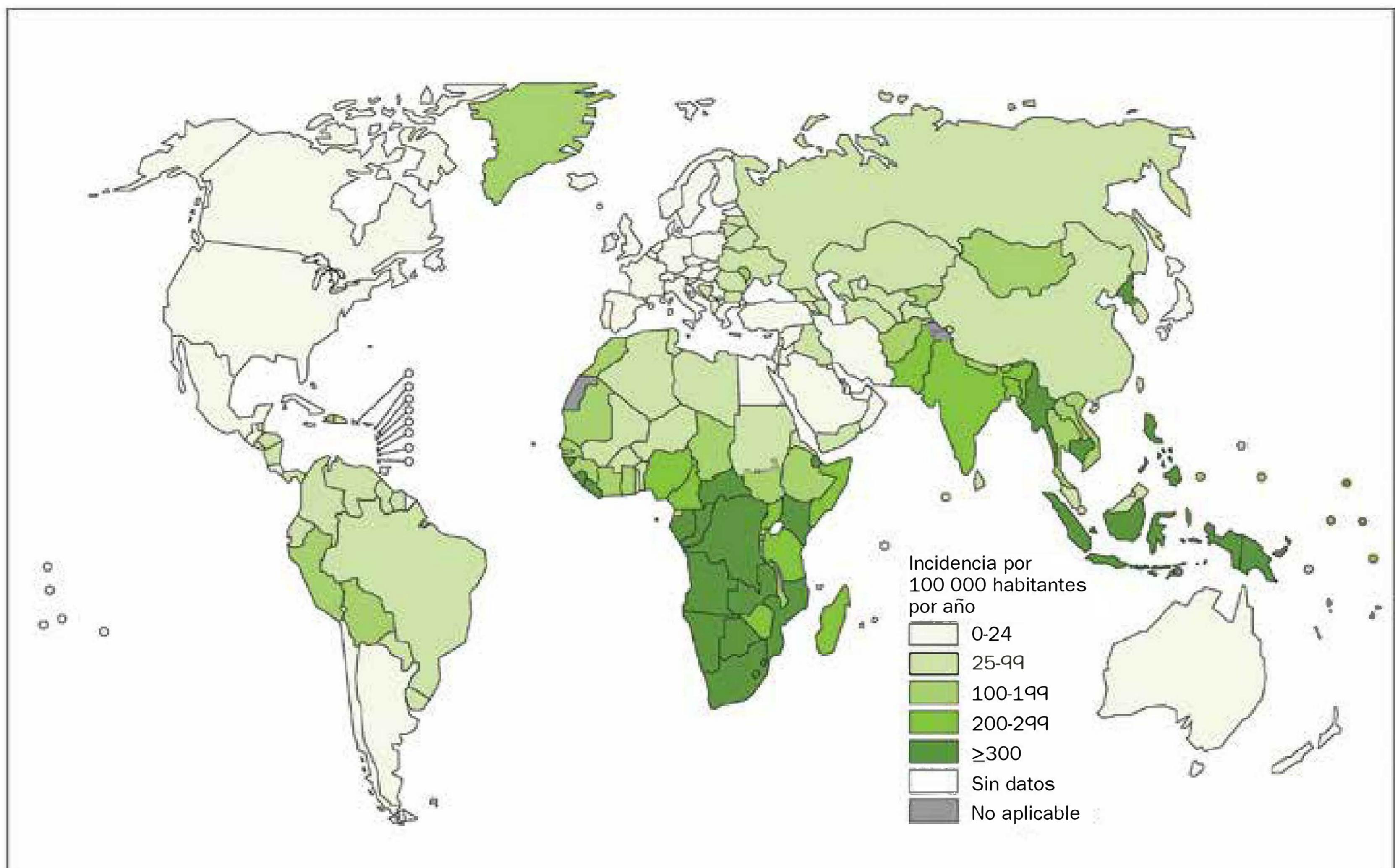
**FIGURA 173-1** Frotis de bacilo acidorresistente que muestra bacilos de *M. tuberculosis*. (Por cortesía de CDC, Atlanta.)

lípidos. Hay otros microorganismos distintos de las micobacterias que son también acidorresistentes, como las especies de *Nocardia* y *Rhodococcus*, *Legionella micdadei*, y los protozoarios *Isospora* y *Cryptosporidium*. En la pared celular de las micobacterias, los lípidos (p. ej., los ácidos micólicos) están unidos a los arabinogalactanos y a los peptidoglucanos subyacentes. Esta estructura es causa de la escasa permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia que muestra la mayor parte de los antibióticos contra este microorganismo. Otra molécula que forma parte de la pared de las micobacterias, el lipoarabinomanano, interviene en la patogenia de la interacción agente patógeno-hospedador y favorece la supervivencia de *M. tuberculosis* al interior de los macrófagos.

 La secuencia genómica completa de *M. tuberculosis* comprende 4.4 millones de pares de bases, 4 043 genes que codifican 3 993 proteínas y 50 genes que codifican RNA; tiene un alto contenido en guanina más citosina (65.6%) que indica un comportamiento aerobio. Una gran proporción de los genes se dedica a producir enzimas que intervienen en el metabolismo de la pared celular. Existe una variabilidad genética sustancial entre las cepas de distintas partes del mundo.

#### EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2016 se informaron a la OMS más de 6.3 millones de nuevos casos de TB (todas las formas, pulmonar y extrapulmonar); 95% de los casos se registraron en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, por la insuficiente detección de casos y la notificación incompleta, los casos informados constituyen sólo dos tercios. La OMS calcula que en 2016 ocurrieron alrededor de 10.4 millones (intervalo, 8.8 a 12.2 millones) de nuevos casos de TB en todo el mundo, 95% de los cuales ocurrió en países en vías de desarrollo en el continente asiático (6.5 millones), África (2.6 millones), el Medio Oriente (0.77 millones) y Latinoamérica (0.26 millones). Siete países incluyeron el 64% de todos los casos nuevos: India, Indonesia, China, Filipinas, Pakistán, Nigeria y Sudáfrica. Dos tercios de los casos suelen ocurrir en varones y 1.04 millones de niños enferman cada año. Se estima, que ocurrieron 1.7 millones de fallecimientos por TB (intervalo, 1.5 a 1.8 millones), incluidos 0.37 millones en personas que también tenían infección por VIH, ocurridos en 2016, y 96% de ellas pertenecía a países en desarrollo. Las estimaciones de las tasas de incidencia de TB (por 100 000 habitantes) y la cifra de muertes relacionadas con la enfermedad en el año 2016 se presentan en las **figuras 173-2 y 173-3**, de manera respectiva. Durante los últimos años del decenio de 1980 y a inicios del decenio de 1990, las cifras de casos informados de TB se incrementaron en los países industrializados. Estos incrementos estuvieron relacionados en gran medida con la inmigración desde países con alta prevalencia de TB; infección con VIH; problemas sociales como incremento de la pobreza urbana, número de indigentes y consumidores de drogas, así como la desaparición de los servicios para atención de la TB. Durante los últimos años se han reducido las cifras de casos informados, y se ha iniciado su reducción o estabilización



**FIGURA 173-2** Tasas estimadas de incidencia de tuberculosis (por 100 000 personas) en 2016. Las designaciones utilizadas y la presentación del material del mapa no denotan opinión alguna de parte de la OMS en lo que se refiere al estado legal de ningún país, territorio, ciudad o sector, ni sobre sus autoridades ni en cuanto a la delimitación por fronteras o límites. Las líneas punteadas y blancas en los mapas representan la posición aproximada de las fronteras, si bien no hay aceptación unánime al respecto. (Por cortesía de Global TB Programme, OMS; con autorización.)

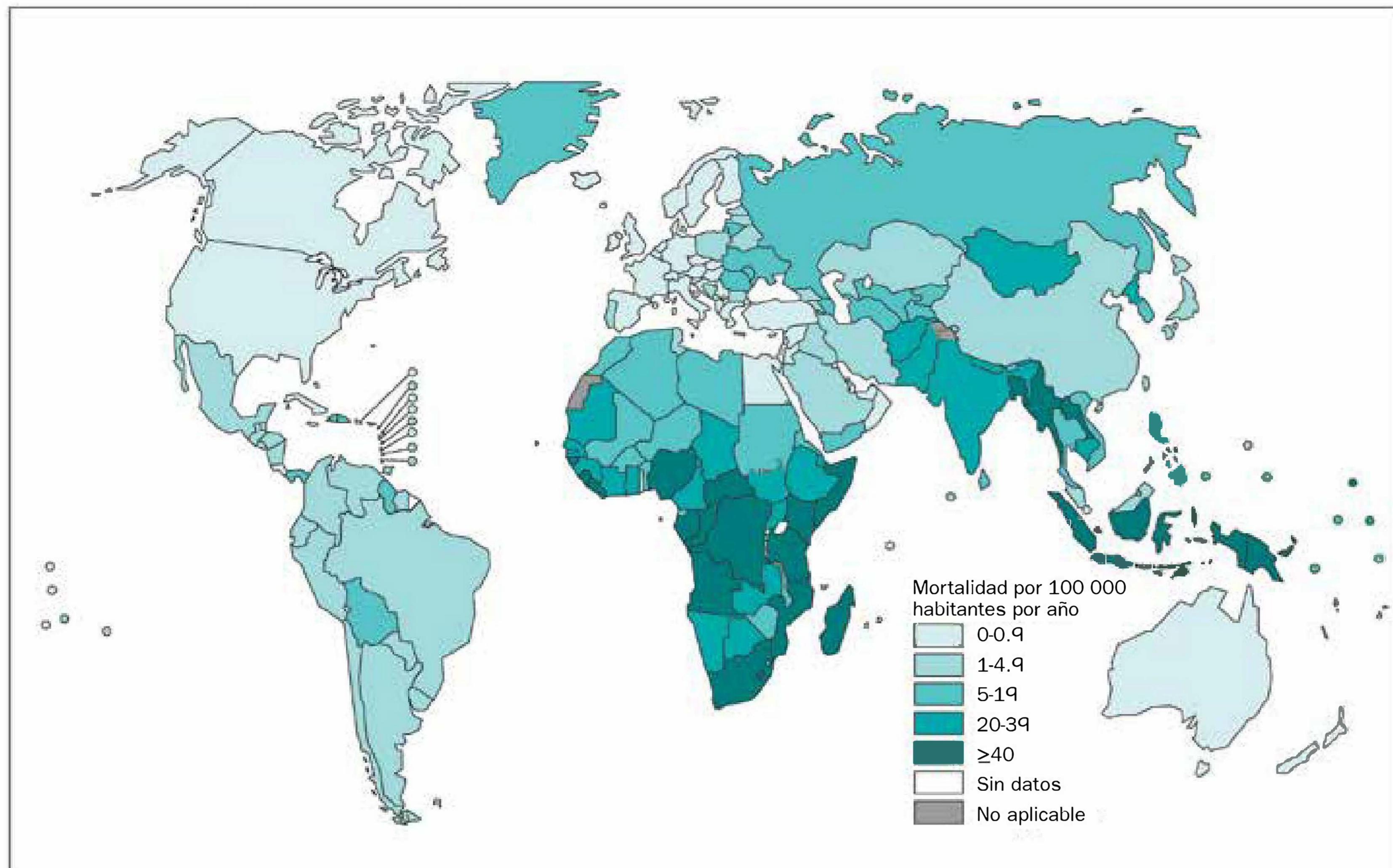
en naciones industrializadas. En Estados Unidos, con la implantación de programas más estrictos para el control de la TB, disminuyeron las cifras observadas en 1993 y se han mantenido hasta 2015, cuando las cifras aumentaron respecto al año anterior por primera vez en más de 20 años; durante este año se informaron a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 9 557 casos de TB (3.0 por 100 000 habitantes). Sin embargo, en 2016 se notó un ligero descenso respecto a 2015 en la incidencia (2.9 casos/100 000 habitantes) y el número de casos (9 287).

En Estados Unidos, la TB es poco frecuente entre los adultos jóvenes de origen europeo, que sólo rara vez han estado expuestos durante los últimos decenios a la infección por *M. tuberculosis*. A diferencia de ello, dado que en el pasado existía un gran peligro de transmisión, la infección latente por *M. tuberculosis* (LTBI, *latent tuberculosis infection*) es relativamente alta en sujetos caucásicos ancianos. En general, los adultos  $\geq 65$  años tienen la mayor incidencia (4.8 casos/100 000 individuos en 2016) y los niños  $< 14$  años la más baja (0.7 casos/100 000 sujetos). Las personas de raza negra representan la mayor proporción de casos (36%; 1 062 casos en 2016) entre las personas nacidas en Estados Unidos. En ese país, la TB también es una enfermedad de los adultos infectados por VIH, de la población nacida en el extranjero (68.5% de todos los casos en 2016) y de las poblaciones en desventaja o marginadas. En 2016, de los 6 307 casos informados entre personas nacidas en el extranjero, 31% ocurrió en individuos procedentes de América y 47% en aquellos nacidos en Asia. En general, las tasas más altas por persona se alcanzaron entre los estadounidenses de origen asiático (18 casos por 100 000 habitantes). En total, 493 muertes se debieron a TB en Estados Unidos en 2015. En 2015, en Canadá se informaron 1 639 casos de TB (4.6 casos/100 000 habitantes); 71% (1 169) de ellos en personas nacidas en el extranjero y 17% (470 casos) en miembros de pueblos aborígenes canadienses, cuya tasa por persona es desproporcionadamente alta (17.1 casos/100 000 habitantes), con un pico máximo en el territorio Nunavut de 119 casos/100 000 habitantes, una tasa similar a la de muchos países muy endémicos. De igual manera, en Europa la TB ha surgido como un problema importante de salud pública, sobre todo como resultado de casos entre inmigrantes de países con alta incidencia y entre las poblaciones marginadas, a menudo en grandes centros urbanos, como Londres; en 2015,

39.4% de todos los casos informados del Reino Unido ocurrió en Londres, y la tasa por persona (26 casos/100 000 habitantes) fue similar a la de algunos países de ingresos intermedios. En la mayoría de los países de Europa occidental hay más casos anuales entre las personas nacidas en el extranjero que en las nativas.

Datos recientes sobre tendencias globales señalan que para 2015 la incidencia de la enfermedad era estable o disminuía en muchas regiones; tal tendencia comenzó en 2000 y al parecer persiste, con una disminución promedio anual 1.5% en todo el mundo; dicha disminución mundial proviene más bien de disminución en países subsaharianos de África, en los cuales la incidencia aumentó progresivamente desde el decenio de 1980 como consecuencia de la epidemia de VIH y la precariedad de sistemas y servicios sanitarios. En el este de Europa, la incidencia aumentó durante el decenio de 1990, por el deterioro de la situación socioeconómica y de la infraestructura sanitaria; sin embargo, después de alcanzar un punto máximo en 2001, la cifra ha disminuido poco a poco.

De los 10.4 millones de casos nuevos estimados en 2016, 10% (1.03 millones) coexistieron con VIH y 74% de estos últimos se presentaron en África. Se calcula que 0.37 millones de fallecimientos por TB que surgieron junto con VIH, se produjeron en 2016. Aún más, aparecieron 500 000 casos calculados de TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB, *multidrug-resistant TB*), una forma de la enfermedad causada por bacilos resistentes por lo menos a isoniazida y rifampicina, y 100 000 casos más de TB resistente a rifampicina (RR-TB, *rifampin-resistant TB*), que también requiere tratamiento para MDR-TB (intervalo de ambas formas juntas 540 000-660 000), ocurridos en 2016. Sólo 25% de dichos casos se diagnosticó porque muchas instituciones de diversas zonas del mundo no realizan cultivos en el laboratorio ni métodos de valoración de la susceptibilidad a fármacos. Como consecuencia, 240 000 personas murieron de MDR/RR-TB en 2016. Los estados independientes de la antigua Unión Soviética han señalado los índices más altos de MDR-TB en casos nuevos (hasta 35% en algunas zonas de Rusia y Bielorrusia). En general, 47% de todos los casos MDR-TB se localiza en China, India, la Federación Rusa, Pakistán y Ucrania. Desde 2006, 117 países, incluido Estados Unidos, notificaron casos de TB ampliamente resistente a fármacos (XDR-TB), situación en que además de MDR-TB sur-



**FIGURA 173-3** Número estimado de fallecimientos por tuberculosis, excepto las muertes relacionadas con tuberculosis en personas infectadas con VIH en 2016. (Véase también el pie de la fig. 173-2. Por cortesía de Global TB Programme, OMS; con autorización.)

ge resistencia adicional a muchos de los antituberculosos potentes de segunda línea (fluoroquinolonas y, como mínimo, uno de los fármacos inyectables como amikacina, kanamicina y capreomicina). Hasta 9.5% de los casos de MDR-TB en todo el mundo en realidad pueden ser XDR-TB, pero casi todos los casos de XDR-TB permanecen sin diagnóstico porque no hay métodos confiables para probar la susceptibilidad farmacológica y la capacidad del laboratorio es limitada. A últimas fechas se informaron unos cuantos casos que se consideraron resistentes a todos los fármacos anti-TB. Sin embargo, esta información debe interpretarse con cautela porque la prueba de susceptibilidad para varios fármacos de segunda línea no es exacta ni reproducible.

### ■ DE LA EXPOSICIÓN A LA INFECCIÓN

*M. tuberculosis* se transmite casi siempre desde un paciente con TB pulmonar contagiosa a otras personas por medio de las gotitas respiratorias que la tos, el estornudo o la fonación convierten en un aerosol. Estas gotas diminutas se secan pronto; las menores (<5 a 10 µm de diámetro) pueden permanecer suspendidas en el aire durante horas y alcanzar las vías respiratorias terminales al ser inhaladas. Con cada golpe de tos se pueden expulsar nada menos que 3 000 gotitas contagiosas. Es poco común la transmisión del bacilo tuberculoso por vías como la piel o la placenta, y no tienen significancia epidemiológica. El riesgo de transmisión y adquisición subsiguiente de infección por *M. tuberculosis* depende sobre todo de factores exógenos. Las probabilidades de entrar en contacto con un caso de TB, la duración e intimidad de ese contacto, el grado de contagiosidad y el ambiente que se comparte con la persona enferma son, todos ellos, factores importantes para la probabilidad de transmisión. En varios estudios sobre la intimidad de los contactos se ha demostrado claramente que los pacientes tuberculosos cuyos esputos contienen AFB visibles con el microscopio (casos positivos a la muestra de esputo) son los que más influyen en la propagación de la infección. Estos pacientes suelen padecer una TB pulmonar cavitaria, o una TB laríngea (con menor frecuencia) y eliminan esputos que contienen  $10^5$  a  $10^7$  AFB/mL. Los individuos con resultado negativo del frotis de esputo y resultado positivo del cultivo son menos infectantes, aunque de ellos haya provenido incluso 20% del contagio, según algunos estudios de Estados Unidos, y son esencialmente no infectan-

tes los que muestran TB pulmonar y TB extrapulmonar con cultivos negativos. Las personas con infección por VIH y TB tienen menos probabilidad de tener cavitaciones, y por tanto pueden ser menos infectantes que las personas sin infección simultánea por VIH. Uno de los factores más importantes para la transmisión de los bacilos tuberculosos es el hacinamiento en espacios mal ventilados, porque se intensifica el contacto con el enfermo. La virulencia del organismo transmitido también es un factor importante para que se establezca la infección.

Debido al retraso en acudir al médico y en el establecimiento del diagnóstico, se calcula que en lugares con alta prevalencia, cada caso de AFB-positivo habrá contagiado a 20 personas (o 3-10 personas por año) antes de que se haya diagnosticado TB en el caso inicial.

### ■ DE LA INFECCIÓN A LA ENFERMEDAD

A diferencia de lo que ocurre con el riesgo de adquirir la infección por *M. tuberculosis*, el riesgo de enfermar después de infectarse depende sobre todo de factores endógenos, como las defensas innatas inmunológicas y no inmunológicas y la eficacia funcional de la inmunidad celular (CMI, *cell-mediated immunity*). La enfermedad clínica que se desarrolla poco después de la infección se clasifica como *tuberculosis primaria* y es común en niños en los primeros años de vida y en individuos inmunodeprimidos. Esta puede ser grave y diseminada, pero por lo general no se asocia con alta contagiosidad. Cuando la infección se adquiere en etapas avanzadas de la vida, es mayor la probabilidad de que el sistema inmunitario maduro contenga la infección, al menos de forma temporal. Sin embargo, el bacilo inactivo puede persistir por años antes de reactivarse y producir *tuberculosis secundaria* (*o posprimaria*) que, a causa de la formación frecuente de cavitación, es más infecciosa que la enfermedad primaria. En general, se calcula que incluso 10% de las personas infectadas terminará por mostrar TB activa en algún momento de su vida, y la mitad de ese grupo lo hará en los primeros 18 meses después de la infección. El riesgo es mucho más elevado en personas infectadas con VIH. La reinfección de un individuo previamente infectado, que es común en áreas con altas tasas de TB, también puede favorecer el desarrollo de la enfermedad. En el punto más alto del resurgimiento de la TB en Estados Unidos a principios del decenio de 1990, la tipificación y comparación moleculares de las cepas de *M.*

tuberculosis sugirieron que casi 33% de los casos de TB activa en algunas comunidades suburbanas era consecuencia de transmisión reciente, más que de reactivación de infecciones latentes. Otro factor importante que influye en el riesgo de enfermar después de la infección es la edad. Entre las personas infectadas, la incidencia de la TB es máxima al final de la adolescencia y comienzos de la edad adulta; las razones de esto no se conocen bien. En las mujeres se observa una incidencia máxima entre los 25 y 34 años de edad. En este grupo de edad, la incidencia es mayor en las mujeres que en los varones, pero a edades más avanzadas, ocurre lo contrario. El riesgo de enfermedad puede ser mayor en los ancianos debido posiblemente al deterioro de la inmunidad y a la coexistencia de otras enfermedades.

Hay varias enfermedades y procesos que favorecen el desarrollo de una TB activa (**cuadro 173-1**). En términos absolutos, el factor de riesgo más importante es sin duda la infección simultánea por VIH, que suprime la CMI. El riesgo de que una infección latente por *M. tuberculosis* se convierta en un proceso activo depende directamente del grado de inmunodepresión del paciente. En un estudio de individuos infectados por VIH con positividad a la prueba cutánea de tuberculina (TST, *tuberculin skin test*) ese riesgo osciló entre 2.6 y 13.3 casos por 100 personas-año, y aumentó al disminuir el número de linfocitos T CD4+.

### ■ EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Los estudios que se realizaron en varios países antes de la introducción de la quimioterapia demostraron claramente que la TB no tratada suele ser letal. Alrededor de 33% de los pacientes fallecía en el primer año tras el diagnóstico, y la mitad en los 5 años posteriores al mismo. Los pacientes con frotis del esputo positivo tuvieron una mortalidad a 5 años de 65%. Cerca de 60% de quienes sobrevivían a los 5 años consiguió una remisión espontánea, pero los demás seguían expulsando bacilos tuberculosos. Si los pacientes se someten a quimioterapia eficaz, oportuna y adecuada, tienen gran posibilidad de curar. Sin embargo, a pesar de que disminuye la tasa de mortalidad, el uso inapropiado de antituberculosos también origina un gran número de casos infecciosos crónicos, a menudo con bacilos farmacorresistentes.

### PATOGENIA E INMUNIDAD

#### ■ INFECCIÓN E INVASIÓN DE MACRÓFAGOS

La interacción de *M. tuberculosis* con el hospedador humano comienza cuando las gotitas infecciosas de los pacientes contagiosos son inhaladas por alguna persona. La mayor parte de los bacilos queda atrapada en las vías respiratorias altas y se expulsan por el barrido ciliar de las células

de la mucosa, pero una parte de ellos (por lo general <10%), llega hasta los alvéolos, un ambiente immunorregulador singular. Ahí, los macrófagos alveolares que no han sido activados (macrófagos prototípicos activados de forma alternativa) fagocitan a los bacilos. La unión de las micobacterias con los macrófagos es consecuencia en gran medida de la fijación de la pared celular bacteriana con diversas moléculas de superficie de los macrófagos, lo que incluye receptores de complemento, receptores de manosa, receptores de inmunoglobulina G Fcγ y receptores depuradores tipo A. Es probable que los surfactantes también participen en la fase temprana de interacción entre el hospedador y el patógeno, y la proteína surfactante D puede prevenir la fagocitosis. La fagocitosis se favorece por la activación del complemento, lo que ocasiona opsonización de los bacilos con productos de la activación de C3 como C3b y C3bi. (Los bacilos son resistentes a la lisis mediada por el complemento.) La unión de ciertos receptores, como el de manosa, regula los fenómenos posteriores a la fagocitosis, como la fusión del fagosoma con el lisosoma, y la producción de citocina inflamatoria. Después de la formación de un fagosoma, la supervivencia de *M. tuberculosis* en su interior parece depender de la reducción de la acidificación por la falta de acumulación de protones vesiculares de trifosfatasa de adenosina. Probablemente se genere una serie de eventos complejos por acción de la pared celular bacteriana con glucolípidos de lipoarabinomanano (Man-LAM), ManLAM inhibe el aumento intracelular de Ca<sup>2+</sup>; de este modo, se altera la vía de Ca<sup>2+</sup>/calmodulina (que culmina en la fusión fagosoma-lisosoma) y los bacilos pueden sobrevivir dentro de los fagosomas mediante el bloqueo de la fusión. Se ha observado que el fagosoma de *M. tuberculosis* inhibe la producción de fosfatidilinositol 3-fosfato (PI3P). En circunstancias normales, PI3P asigna los fagosomas para selección de membrana y maduración incluida la formación del fagolisosoma, que destruye la bacteria. Los factores bacterianos también bloquean la defensa del hospedador mediante la autofagia, y en la cual la célula secuestra al fagosoma dentro de una vesícula de doble membrana (*autofagosome*), destinada a fusionarse con los lisosomas. Si los bacilos logran detener la maduración del fagosoma, se comenzará la replicación y al final el macrófago se romperá y liberará los bacilos de su interior. Este proceso está mediado por el sistema de secreción ESX-1, codificado por genes incluidos en la región de diferencia 1 (ED1). Como paso siguiente se agregan otros fagocitos no infectados para perpetuar el ciclo de infección, al ingerir macrófagos en fase terminal y su contenido bacilar, y así terminar por ser infectados con lo que se expandirá la infección.

#### ■ VIRULENCIA DE LOS BACILOS TUBERCULOSOS

 *M. tuberculosis* debe considerarse un complejo formado por una multitud de cepas que difieren en virulencia y son capaces de producir diversas manifestaciones de enfermedad. Desde que en 1998 se conoció el genoma de *M. tuberculosis*, se han generado grandes cúmulos de mutantes y se han identificado muchos genes bacterianos que contribuyen a la virulencia de la micobacteria en cuestión. Se han definido perfiles diferentes de defectos de virulencia en algunos modelos animales, predominantemente ratones, pero también cobayos, conejos y primates no humanos. El gen *katG* codifica la enzima catalasa/peroxidasa que protege de la agresión oxidativa necesaria para la activación de la isoniazida y la consecuente actividad bactericida. La región de la diferencia 1 (RD1, *region of difference 1*), es un locus de 9.5 kb que codifica dos antígenos proteínicos pequeños fundamentales (antígeno secretor precoz 6 (ESAT-6, *early secretory antigen-6*), y proteína de filtrado en cultivo 10 (CFP-10, *culture filtrate protein 10*), y también el supuesto aparato de secreción que puede facilitar su expulsión. Se ha demostrado que la ausencia de dicho locus en la cepa *E. bovis* de la vacuna del bacilo Calmette-Guérin (BCG) constituye un elemento fundamental para la atenuación de la mutación. Una observación reciente hecha en *M. marinum*, cuya validez debe confirmarse en *M. tuberculosis*, señaló que la mutación en el locus de virulencia RD1 que codifica el sistema de secreción ESX1, altera la capacidad de macrófagos apoptósicos de incorporar células no infectadas para limitar más la infección. Los resultados incluyen menor replicación y la formación de menos granulomas nuevos. Estas observaciones en *M. marinum* son similares en parte a los fenómenos vinculados con la virulencia de *M. tuberculosis*; sin embargo, aunque ESX-1 es necesario, es probable que sea insuficiente para explicar la virulencia y quizás participen otros mecanismos. Los mutantes que no tienen las enzimas fundamentales para la biosíntesis bacteriana se tornan auxotróficos para el sustrato faltante y por lo regular son totalmente incapaces de proliferar en animales; esto comprende los mutantes *leuCD* y *panCD*, que necesitan leucina y ácido pantoténico, de manera respectiva. El gen *icl1* de la isocitrato liasa codifica una fase decisiva en la vía colateral de glioilato que facilita la proliferación bacteriana en sustratos de ácidos grasos; el gen mencionado es necesario para la persistencia duradera de la

**CUADRO 173-1** Factores de riesgo de tuberculosis activa en personas infectadas por bacilos de la tuberculosis

FACTOR	RIESGOS RELATIVOS Y POSIBILIDADES <sup>a</sup>
Infeción reciente (<1 año)	12.9
Lesiones fibróticas (que curaron espontáneamente)	2-20
Otros trastornos coexistentes y causas yatrógenas	
Infeción por VIH	21 a >30
Silicosis	30
Insuficiencia renal crónica o hemodiálisis	10-25
Diabetes	2-4
Consumo de drogas intravenosas	10-30
Consumo excesivo de alcohol	3
Tratamiento inmunosupresor	10
Inhibidores del factor de necrosis tumoral α	4-5
Gastrectomía	2-5
Derivación yeyunoileal	30-60
Periodo ulterior al trasplante (renal o cardiaco)	20-70
Tabaquismo	2-3
Desnutrición y gran pérdida de peso	2

<sup>a</sup> Infeción antigua = 1.

**1240** infección por *M. tuberculosis* en ratones con TB crónica. Los mutantes de *M. tuberculosis* en los genes reguladores, como el factor C sigma y el factor H sigma (*sigC* y *sigH*), se vinculan con la proliferación bacteriana normal en ratones pero no desencadenan alteraciones histológicas plenas. Por último, tal parece que la proteína CarD de la micobacteria (expresada por el gen *carD*), es esencial para el control de la transcripción de rRNA necesaria para la replicación y persistencia en las células del hospedador. Al desaparecer, la micobacteria queda expuesta a la agresión oxidativa, inanición, daño de DNA y al final es sensible a destruirse por diversos mutágenos y mecanismos de defensa del hospedador.

### ■ RESISTENCIA INNATA A LA INFECCIÓN

 Varias observaciones sugieren que los factores genéticos participan en la resistencia innata no inmunitaria a la infección por *M. tuberculosis* y al desarrollo de la enfermedad. La existencia de esta resistencia, que es de naturaleza poligénica, se sugiere por los diferentes grados de susceptibilidad a la TB en diferentes poblaciones. Este mecanismo de eliminación del patógeno puede acompañarse de resultados negativos en la TST y las pruebas de liberación de interferón γ (IFN-γ) (IGRA, *IFN-γ release assays*). En ratones, un gen denominado *Nramp1* (proteína 1 de macrófagos asociada a la resistencia natural [*natural resistance-associated macrophage protein 1*]) desempeñó la función reguladora en la resistencia/susceptibilidad a las micobacterias. El homólogo humano NRAMP1, ubicado en el cromosoma 2q, puede participar en el establecimiento de la susceptibilidad a la TB, como lo sugiere un estudio realizado en individuos originarios de África occidental. Estudios recientes de genética murina identificaron un nuevo gen de resistencia del hospedador, *ipr1*, codificado dentro del locus *sst1*; el gen mencionado codifica una proteína nuclear inducible por interferón (IFN) que interactúa con otras proteínas nucleares en los macrófagos preparados con interferones o infectados por *M. tuberculosis*. Además, el polimorfismo en múltiples genes, como aquellos que codifican alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex antigen*), interferón gamma (IFN-γ), factor de crecimiento de linfocitos T β (TGF-β, *T cell growth factor-beta*), interleucina (IL) 10, proteína fijadora de manosa, receptor de IFN-γ, receptor tipo Toll (TLR, *Toll-like receptor*) 2, receptor de vitamina D e IL-1 se han asociado con susceptibilidad a la tuberculosis.

### ■ RESPUESTA DEL HOSPEDADOR, FORMACIÓN DE GRANULOMAS Y "LATENCIA"

En la etapa inicial de la interacción hospedador-bacteria, antes del inicio de una respuesta de CMI adquirida, *M. tuberculosis* se disemina por los vasos linfáticos, se dispersa a otras zonas de los pulmones y otros órganos, e inicia un periodo de proliferación intensivo dentro de los macrófagos no estimulados ni expuestos; se atraen más macrófagos no expuestos al granuloma inicial. Todavía no se aclara cómo el bacilo ingresa al parénquima, es posible que infecte las células epiteliales en forma directa o que migre mediante los macrófagos infectados a través del epitelio. Luego, las células dendríticas o monocitos infectados empiezan a transportar bacilos al sistema linfático. Los estudios sugieren que *M. tuberculosis* utiliza un mecanismo de virulencia específico para trastocar las señales celulares del hospedador e inducir una respuesta proinflamatoria inicial que estimule la expansión del granuloma y la proliferación bacteriana durante esta fase incipiente decisiva. Los datos de un estudio reciente hecho en peces cebra infectados por *M. marinum* han definido el mecanismo molecular posible por el cual las micobacterias inducen la formación de granuloma. La proteína micobacteriana ESAT-6 induce la secreción de la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP9, *matrix metalloproteinase 9*) por parte de las células epiteliales cercanas que están en contacto con los macrófagos infectados. A su vez, dicha enzima estimula la incorporación de macrófagos indiferenciados, con lo que se induce la maduración del granuloma y la proliferación bacteriana. La perturbación de la función de MMP9 hace que disminuya la proliferación bacteriana. Los datos de otro estudio han indicado que el fagosoma dentro de los macrófagos del hospedador secreta AMP cíclico derivado de *M. tuberculosis*, y con ello trastoca las vías de transducción de señales de las células, y estimula un incremento en la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), más la incorporación de células proinflamatorias. Al final, las quimiotaxinas y los productos bacterianos liberados durante los ciclos repetidos de lisis celular e infección de macrófagos nuevos permiten a las células dendríticas tener acceso a los bacilos. Dichas células migran a los ganglios linfáticos regionales y presentan los antígenos micobacterianos a los linfocitos T. En ese momento inicia el desarrollo de la CMI y de la inmunidad humoral. Estas etapas iniciales de la infección suelen ser asintomáticas.

Después de 2 a 4 semanas de infección, se desarrollan dos respuestas del hospedador a *M. tuberculosis*: respuesta inmunitaria celular con activación de macrófagos y una respuesta que produce lesión a los tejidos. La respuesta de activación de los macrófagos es un fenómeno mediado por los linfocitos T que produce la activación de macrófagos capaces de destruir y digerir a los bacilos tuberculosos. La respuesta de lesión a los tejidos es consecuencia de la hipersensibilidad tardía (DTH, *delayed-type hypersensitivity*) a varios antígenos bacilares; destruye macrófagos inactivados que contienen múltiples bacilos pero que también causa necrosis caseosa de los tejidos afectados (véase más adelante). Ambas respuestas pueden inhibir el crecimiento de las micobacterias, pero su equilibrio determina la forma en que se desarrollará más tarde la TB. Con el desarrollo de la inmunidad específica y la acumulación de grandes cantidades de macrófagos activados en el sitio de la lesión primaria, se forman lesiones granulomatosas (tubérculos). Estas lesiones son acumulaciones de linfocitos y macrófagos activados que evolucionan a células epitelioides y células gigantes. Al inicio, esta respuesta de daño a los tejidos puede limitar el crecimiento de las micobacterias en el interior de los macrófagos. Como se comentó antes, esta respuesta, mediada por diversos productos bacterianos, no sólo destruye los macrófagos sino que también produce necrosis sólida en el centro del tubérculo. Aunque *M. tuberculosis* puede sobrevivir, su crecimiento se inhibe en el interior del entorno necrótico por la baja presión de oxígeno y el pH ácido. En este punto, algunas lesiones pueden cicatrizar por fibrosis, con la calcificación subsiguiente, en tanto que ocurren inflamación y necrosis en otras lesiones. Algunas observaciones han rebatido el criterio tradicional de que cualquier encuentro entre las micobacterias y los macrófagos culmina en infección crónica. Es posible que a veces surja como consecuencia una respuesta inmunitaria capaz de erradicar la infección incipiente, por ejemplo, de mutaciones discapacitantes en los genomas micobacterianos que tornan ineficaz su replicación. Los granulomas individuales que se forman durante esta fase de la infección varían en tamaño y composición celular; algunos contienen la diseminación de las micobacterias, pero otros no. La LTBI sobreviene como resultado de este balance dinámico entre los microorganismos y el hospedador. Según los avances recientes, es posible que *latencia* no sea un término adecuado porque los bacilos permanecen activos durante esta etapa "latente", y forman biopelículas en áreas necróticas dentro de las cuales se ocultan por un tiempo. Por tanto, es probable que el término *persistente* sea más exacto para indicar el comportamiento de los bacilos durante esta fase. Es importante reconocer que la infección latente y la enfermedad no representan un estado binario, sino un continuo en el que al final la infección se desplaza en sentido de la contención total o la enfermedad. La capacidad para predecir, mediante biomarcadores sistémicos, cuáles personas infectadas evolucionarán a la enfermedad tendría un valor inmenso para diseñar intervenciones profilácticas a escala.

### ■ RESPUESTA DE ACTIVACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS

La CMI en esta primera fase es esencial. En la mayoría de las personas infectadas, los macrófagos locales se activan cuando los antígenos bacilares procesados por los macrófagos estimulan a los linfocitos T para que libren diversas linfocinas. Los macrófagos activados se acumulan al rodear el centro de la lesión y neutralizan eficazmente los bacilos tuberculosos sin provocar más destrucción hística. En el centro de la lesión, el material necrótico se asemeja al queso blando (*necrosis caseosa*), fenómeno también observado en otras enfermedades, como las neoplasias. Aunque haya curación, hay bacilos viables que permanecen en estado latente dentro de los macrófagos o del material necrótico durante muchos años. Estas lesiones "curadas" del parénquima pulmonar y de los ganglios linfáticos hilares pueden calcificarse más adelante.

### ■ HIPERSENSIBILIDAD TARDÍA

En una menor parte de los casos, la respuesta de activación de macrófagos es débil y la proliferación micobacteriana sólo puede inhibirse si se intensifica la reacción de DTH, que provoca destrucción hística pulmonar. En ese caso, la lesión tiende a aumentar de tamaño y a extenderse cada vez más al tejido circundante. En el centro de la lesión, el material caseoso se licua. Se produce entonces la invasión y destrucción de las paredes bronquiales y de los vasos sanguíneos, seguido de la formación de cavitación. El material caseoso licuado, abundante en bacilos, se expulsa a través de los bronquios. En la cavidad, el bacilo tuberculoso se multiplica, se derrama hacia las vías respiratorias y se elimina hacia el medio a través de maniobras espiratorias como la tos y al hablar. En las fases tempranas de la infección, por lo general los macrófagos transportan a los bacilos a los ganglios linfáticos

regionales, y a partir de ellos pueden penetrar en el retorno venoso central; de las venas regresan de nuevo a los pulmones y también se pueden diseminar más allá de los vasos pulmonares a todo el organismo por medio de la circulación general. Las lesiones resultantes pueden evolucionar de la misma forma que las pulmonares, aunque gran parte tiene tendencia a curar. En los niños pequeños, con escasa inmunidad natural, la diseminación hematogena puede acabar en una TB miliar letal o en una meningitis tuberculosa.

## **■ PARTICIPACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS Y MONOCITOS**

Mientras que la CMI confiere protección parcial contra *M. tuberculosis*, la inmunidad humoral desempeña una función menos definida en la protección (aunque hay pruebas de la existencia de anticuerpos para lipoarabinomanano, los cuales pueden evitar la diseminación de la infección en niños). En el caso de la CMI, son esenciales dos tipos de células: macrófagos, que realizan la fagocitosis directa de los bacilos tuberculosos, y los linfocitos T (sobre todo los linfocitos T CD4+), los cuales inducen protección a través de la producción de citocinas, en especial IFN- $\gamma$ . Después de la infección con *M. tuberculosis*, los macrófagos alveolares secretan varias citocinas causantes de numerosos hechos (p. ej., la formación de granulomas) así como efectos sistémicos (p. ej., fiebre y pérdida de peso). Sin embargo, los macrófagos alveolares activados pueden ser muy susceptibles al crecimiento de *M. tuberculosis* en la etapa inicial debido a su actividad proinflamatoria y bactericida más limitada, lo que se debe en parte a que están bañados con factor tensoactivo. Los monocitos y macrófagos nuevos atraídos al sitio son componentes clave de la respuesta inmunitaria. Su mecanismo primario probablemente está relacionado con la producción de óxido nítrico, el cual posee actividad antimicobacteriana e incrementa la síntesis de citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-1, que a su vez regulan la liberación de intermediarios reactivos de nitrógeno. Además, los macrófagos pueden sufrir apoptosis, un mecanismo de defensa que evita la liberación de citocinas y de bacilos a través de su secuestro en las células que sufren apoptosis. Investigaciones recientes también describen la participación de neutrófilos en la respuesta del hospedador, aunque todavía se desconocen el momento de su aparición y su eficacia.

## **■ PARTICIPACIÓN DE LOS LINFOCITOS T**

Los macrófagos alveolares, monocitos y células dendríticas también son decisivos en el procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T, sobre todo linfocitos T CD4+ y CD8+; el resultado es activación y proliferación de linfocitos T CD4+, los cuales son de gran importancia para la defensa del hospedador contra *M. tuberculosis*. Los defectos cuantitativos y cualitativos en los linfocitos T CD4+ explican la incapacidad de los individuos infectados con VIH para contener la proliferación micobacteriana. Los linfocitos T CD4+ activados pueden diferenciarse en células T<sub>H</sub>1 y T<sub>H</sub>2 productoras de citocinas. Las células T<sub>H</sub>1 producen IFN- $\gamma$ , un activador de los macrófagos y monocitos, e IL-2. Las células T<sub>H</sub>2 producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 y también pueden favorecer la inmunidad humoral. La interrelación de diversas citocinas y su regulación cruzada determinan la respuesta del hospedador. La participación de las citocinas en la promoción de la destrucción intracelular de micobacterias no se ha dilucidado por completo. El IFN- $\gamma$  puede inducir la generación de intermediarios reactivos de nitrógeno y regula los genes que participan en los efectos bactericidas. El TNF- $\alpha$  también parece ser importante. Aunque los mecanismos precisos son complejos y aún no se aclaran del todo, se sugirió un modelo que prevé una situación ideal para el TNF- $\alpha$  entre la activación excesiva, con la agravación consecuente de las reacciones inmunopatológicas, y la activación insuficiente, con la falta consecuente de contención, en el control de la infección por TB. Observaciones realizadas originalmente en ratones transgénicos con bloqueo génico, y en fechas más recientes en humanos, sugieren que otros subgrupos de linfocitos T, en especial los linfocitos T CD8+, pueden tener una función importante. Los linfocitos T CD8+ se han asociado con actividades protectoras por medio de respuestas citotóxicas y destrucción de las células infectadas, así como por la producción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Por último, los linfocitos citolíticos naturales actúan como correguladores de las actividades líticas de los linfocitos T CD8+, lo que hace pensar que los linfocitos T  $\gamma\delta$  participan cada vez más en respuestas protectoras en seres humanos.

## **■ LÍPIDOS Y PROTEÍNAS MICOBACTERIANOS**

Los lípidos se han involucrado en la identificación micobacteriana por el sistema inmunitario innato, y se ha demostrado que las lipoproteínas (como la lipoproteína de 19 kDa) desencadenan señales potentes a través de

receptores tipo Toll (TLR) presentes en las células dendríticas sanguíneas. *M. tuberculosis* posee varias proteínas antígenicas. Algunas se encuentran presentes en el citoplasma y en la pared celular; otras se secretan. Esta última es la más importante en desencadenar la respuesta de linfocitos T, lo que se ha sugerido por experimentos que documentan la aparición de inmunidad protectora en animales después de la vacunación con micobacterias vivas secretoras de proteínas. Entre los antígenos que pueden participar en la función protectora se encuentran un antígeno de 30 kDa (o 85B) y ESAT-6. La inmunidad protectora probablemente es el resultado de la reactividad a muchos antígenos micobacterianos distintos. Estos antígenos se incorporan en vacunas de nuevo diseño en varias plataformas.

## **■ PRUEBA DE REACTIVIDAD CUTÁNEA**

Coincidente con la aparición de inmunidad, se desarrolla DTH a *M. tuberculosis*. Esta reactividad es la base para las TST, que se utilizan para detectar la infección por *M. tuberculosis* en individuos asintomáticos. Los mecanismos celulares que participan en esta reactividad para TST tienen relación sobre todo con linfocitos T CD4+ previamente sensibilizados, los cuales son atraídos al sitio de la piel donde se realiza la prueba. Allí proliferan y producen citocinas. Mientras la DTH se asocia con inmunidad protectora (las personas con resultados positivos en la TST son menos susceptibles a nuevas infecciones por *M. tuberculosis* que las personas con respuesta negativa), esto no significa protección contra reactivación. De hecho, los casos de TB activa a menudo se acompañan de reacciones cutáneas fuertemente positivas. También hay evidencia de reinfección con nuevas cepas de *M. tuberculosis* en pacientes tratados con anterioridad por enfermedad activa. Esta evidencia resalta el hecho de que la TB previa, latente o activa, quizás no confiera una completa inmunidad protectora.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La tuberculosis suele dividirse en pulmonar, extrapulmonar o ambas. Según varios factores vinculados con distintas poblaciones y cepas bacterianas, la TB extrapulmonar puede ocurrir en 10-40% de los pacientes. Más aún, hasta 66% de los pacientes infectados por el VIH y que enferman de TB pueden padecer una enfermedad pulmonar y extrapulmonar, o sólo extrapulmonar.

## **■ TUBERCULOSIS PULMONAR**

La TB pulmonar, se ha clasificado usualmente, como primaria o posprimaria (del adulto o secundaria); la diferenciación anterior ha sido rebatida por conocimientos moleculares obtenidos de áreas en que la TB es endémica y que denotan que un gran porcentaje de casos de la forma pulmonar del adulto es consecuencia de infección reciente (primaria o una forma de reinfección), y no es producto de reactivación.

**Enfermedad primaria** La tuberculosis pulmonar primaria se presenta poco después de la infección inicial por bacilos de TB. Puede ser asintomática o tener en sus inicios fiebre y a veces dolor torácico pleurítico. En áreas con altas tasas de transmisión de TB, esta forma de enfermedad a menudo se observa en niños. Como la mayor parte del aire inspirado se distribuye en las zonas media e inferior de los pulmones, estas áreas pulmonares a menudo se afectan con TB primaria. Después de la infección inicial (*foco de Ghon*) suele presentarse una lesión periférica que conlleva adenopatías hiliares o paratraqueales transitorias que pueden pasar inadvertidas en la radiografía de tórax (fig. 173-4). Algunos pacientes muestran eritema nodoso en las piernas (fig. A1-39) o conjuntivitis flichtenular. En la mayor parte de los casos, la lesión cura de manera espontánea y se manifiesta sólo en la forma de un pequeño nódulo calcificado. También es frecuente la reacción de la pleura que cubre a un foco subpleural. El foco de Ghon, con reacción pleural suprayacente o sin ella, engrosamiento y linfadenopatía regional, es conocido como *complejo de Ghon*.

En lactantes con inmadurez de la respuesta inmunitaria celular y en personas con deterioro de la inmunidad (por desnutrición o infectadas por VIH), la TB pulmonar primaria puede evolucionar a muy corto plazo y transformarse en enfermedad clínica. La lesión inicial se agranda y puede evolucionar de distintas maneras. En 66% de los casos, se presenta derrame pleural por penetración en el espacio pleural de los bacilos procedentes de un foco subpleural adyacente. En los casos graves, la lesión primaria aumenta pronto de tamaño, presenta necrosis en su parte central y forma cavitación (*tuberculosis primaria progresiva*). En lactantes, la TB casi siempre conlleva adenopatías hiliares o paratraqueales que se presentan tras la propagación de los bacilos desde el parénquima pulmonar a los vasos linfáticos. Las adenomegalias pueden comprimir bronquios, y causar su obstrucción.



**FIGURA 173-4** Radiografía torácica que muestra crecimiento ganglionar hiliar de recho con infiltración del tejido pulmonar circundante en un niño con tuberculosis primaria. (Por cortesía del Prof. Robert Gie, Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University, South Africa; con autorización.)

trucción total con colapso distal, o su obstrucción parcial, con el desarrollo de sibilancias de vías respiratorias de grueso calibre, o un efecto de válvula esférica con hiperinflación segmentaria/lobular. Los ganglios linfáticos también pueden romperse y vaciar su contenido en la vía respiratoria, y surgir así neumonía, que suele incluir áreas de necrosis y cavitación en sentido distal a la obstrucción. En cualquier segmento/lóbulo dañado por neumonía caseosa progresiva puede surgir bronquiectasia ([cap. 284](#)). La diseminación hematogena oculta suele desarrollarse después de la infección primaria. Sin embargo, en caso de que no se produzca una respuesta inmunitaria adquirida suficiente que contenga la infección, puede haber enfermedad diseminada o miliar ([fig. 173-5](#)). En múltiples órganos se producen pequeñas lesiones granulomatosas que pueden ocasionar enfermedad localmente progresiva o culminar en meningitis tuberculosa; este es un problema de gran trascendencia en niños de muy corta edad y en sujetos con deficiencia inmunitaria (como los que tienen infección por VIH).

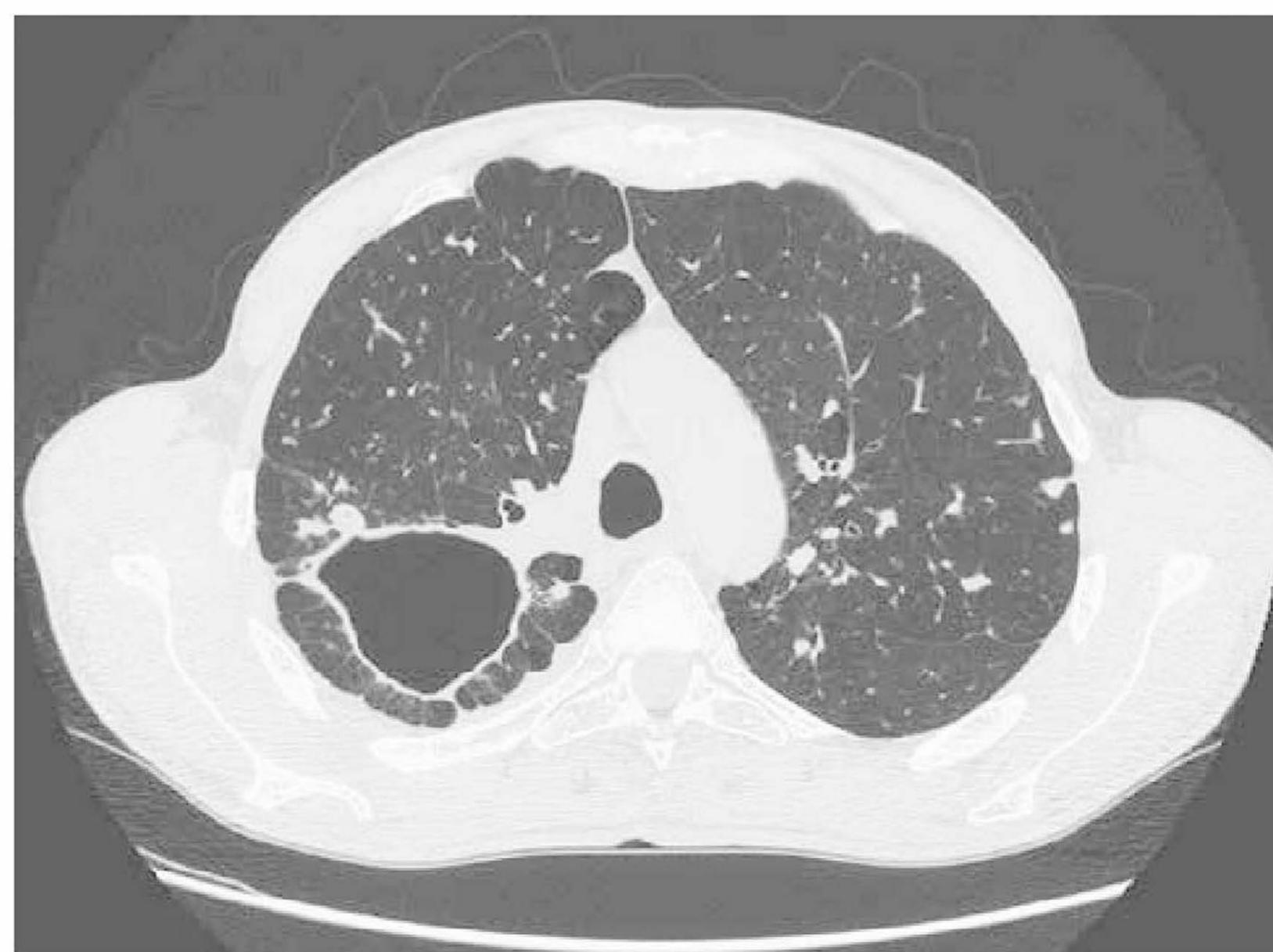


**FIGURA 173-5** Radiografía de tórax en que se observan infiltrados miliares bilaterales (del tamaño de una semilla de mijo) en un niño. (Por cortesía del Prof. Robert Gie, Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University, South Africa; con autorización.)



**FIGURA 173-6** Radiografía de tórax que muestra infiltrado en el lóbulo superior derecho y cavidades con niveles hidroáereos en un paciente con tuberculosis activa. (Por cortesía del Dr. Andrea Gori, Department of Infectious Diseases, S. Paolo University Hospital Milán, Italia; con autorización.)

**Enfermedad posprimaria o del adulto** También conocida como *tuberculosis secundaria* o *por reactivación* y probablemente el término más preciso sea *tuberculosis del adulto* porque puede ser consecuencia de la reactivación endógena de una infección latente distal o de otra reciente (infección primaria, o reinfección). Por lo común está localizada en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores, en donde la presión media de oxígeno que es sustancialmente mayor (en comparación con la de zonas más bajas) facilita la proliferación de micobacterias. Muy a menudo hay afectación de los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. El grado de afectación parenquimatosa varía mucho, desde pequeños infiltrados hasta un proceso cavitario extenso. Al formarse las cavitaciones, su contenido necrótico y licuado acaba pasando a las vías respiratorias, y se disemina por vía broncogénica dando lugar a lesiones parenquimatosas satélite que también pueden acabar cavitándose ([figs. 173-6 y 173-7](#)). Cuando, debido a la confluencia de varias lesiones, se afecta masivamente un segmento o lóbulo pulmonar, el resultado es una neumonía caseosa. Si bien



**FIGURA 173-7** CT que muestra una gran cavidad en el pulmón derecho de un paciente con tuberculosis activa. (Cortesía de la Dra. Elisa Busi Rizzi, National Institute for Infectious Diseases, Spallanzani Hospital, Roma, Italia; con autorización.)

se señala que hasta 33% de los pacientes con TB pulmonar grave fallece pocos meses después del comienzo (lo que se conocía en el pasado como "consunción galopante"), otros experimentan un proceso de remisión espontánea o siguen una evolución crónica cada vez más debilitante ("consunción" o *tisis*). En esas circunstancias, algunas lesiones pulmonares se vuelven fibrosas y más tarde pueden calcificarse, pero las cavitaciones persisten en otras zonas de los pulmones. Los individuos que padecen estas formas crónicas siguen expulsando bacilos tuberculosos al exterior. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con desaparición de la fiebre, disminución de la tos, aumento de peso y mejoría y bienestar general en varias semanas.

En las primeras fases evolutivas de la enfermedad, las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas e insidiosas; consisten sobre todo en fiebre y sudores nocturnos por la desaparición de la misma, pérdida de peso, anorexia, malestar general y debilidad. Sin embargo, incluso en 90% de los casos, al final surge tos, que en el comienzo no es productiva y se circscribe a la mañana, y más tarde se acompaña de la expulsión de esputo purulento a veces con estrías sanguinolentas. En 20-30% de los enfermos ocurre hemoptisis y si es masiva, puede ser consecuencia de la erosión de un vaso sanguíneo en la pared de una cavitación. En ocasiones, se desarrolla hemoptisis por la rotura de un vaso dilatado en una cavitación (*aneurisma de Rasmussen*) o por la formación de un aspergiloma en una cavitación antigua. En los pacientes con lesiones parenquimatosas subpleurales o enfermedad pleural puede haber dolor torácico pleurítico. Las formas extensas de la enfermedad producen disnea y, en ocasiones, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto (ARDS, *adult respiratory distress syndrome*). Los signos físicos son poco útiles en la TB pulmonar. Muchos pacientes no tienen cambios detectables en la exploración del tórax; en otros se oyen estertores inspiratorios en las zonas afectadas, especialmente después de toser. En ocasiones pueden oírse roncos originados por la obstrucción parcial de los bronquios, y el clásico soplo anfórico en las zonas con cavidades grandes. Entre los síntomas generales están la fiebre en 80% de los casos, a menudo ligera e intermitente, y la consunción. Sin embargo, la ausencia de fiebre no excluye TB. En algunos casos se desarrollan palidez e hipocratismo digital. Las manifestaciones hematológicas más comunes son anemia leve, leucocitosis y trombocitosis, con mínimo incremento de la velocidad de eritrosedimentación, del valor de proteína C reactiva o de ambos elementos. Ninguna de las manifestaciones anteriores es compatible ni suficientemente precisa para fines diagnósticos. También se ha descrito hiponatremia por síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

## TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Fuera del pulmón, los sitios donde se localiza la TB, por orden de frecuencia incluyen ganglios linfáticos, pleura, aparato genitourinario, huesos y articulaciones, meninges, peritoneo y pericardio. No obstante, prácticamente todos los órganos y aparatos pueden resultar afectados. Dada la diseminación hematogena en los individuos infectados por el VIH, la TB extrapulmonar es más frecuente hoy en día que tiempo atrás en entornos de alta prevalencia de VIH.

**Tuberculosis de ganglios linfáticos (linfadenitis tuberculosa)** La afectación de ganglios linfáticos es en particular frecuente en sujetos infectados por VIH y en niños, y constituye el cuadro inicial más frecuente de TB extrapulmonar en sujetos VIH-seronegativos y en los infectados por VIH (35% en términos generales y >40% de los casos en Estados Unidos, según datos de una serie reciente) (fig. 173-8). En Estados Unidos, los niños y las mujeres (sobre todo si no son de origen caucásico) parecen particularmente vulnerables. La linfadenitis tuberculosa, que en la actualidad se produce con mayor frecuencia por *M. tuberculosis*, alguna vez se originó esencialmente por *M. bovis*. El ataque ganglionar tuberculoso tiene como manifestación inicial la adenomegalia indolora, con mayor frecuencia los ganglios cervicales y supraclaviculares (trastorno conocido en la historia con el nombre de *escrófula*). En los comienzos de la enfermedad, los ganglios linfáticos por lo común están perfectamente definidos, pero terminan por formar una masa confluyente no dolorosa al tacto con el paso del tiempo y pueden originar un trayecto fistuloso, del que mana material caseoso. En <50% de los pacientes hay también neumopatía y son poco comunes los síntomas de orden general, salvo en sujetos infectados por VIH. El diagnóstico se confirma por una biopsia de aspiración con aguja fina (que permite la confirmación diagnóstica incluso en 80% de los casos), o de la biopsia por escisión quirúrgica. La confirmación bacteriológica se logra en la mayor parte de los casos, y se identifican de manera típica lesiones granulomatosas con bacilos acidorresistentes visibles o sin ellos y los cultivos



**FIGURA 173-8** Linfadenitis tuberculosa que afecta los ganglios linfáticos cervicales de un niño de 2 años de edad de Malawi. (Por cortesía del Prof. S. Graham, Centre for International Child Health, University of Melbourne, Australia; con autorización.)

muestran positividad en 70-80% de los casos. En sujetos infectados por VIH los granulomas no están satisfactoriamente organizados y a menudo faltan del todo, pero el número de bacterias es mucho mayor que en sujetos VIH-seronegativos, en que hay índices de confirmación diagnóstica mayores, gracias a la microscopía y al cultivo. El diagnóstico diferencial incluye diversos trastornos infecciosos, enfermedades neoplásicas como linfomas o carcinomas metastásicos y trastornos poco comunes como las enfermedades de Kikuchi (linfadenitis histiocítica necrosante), de Kimura y de Castleman.

**Tuberculosis pleural** La afectación de la pleura se observa en casi 20% de casos extrapulmonares en Estados Unidos y otros países. El derrame pleural aislado suele reflejar infección primaria reciente y la acumulación de líquido en el espacio pleural constituye una respuesta de hipersensibilidad a antígenos micobacterianos. La enfermedad pleural también puede ser consecuencia de propagación en el parénquima contiguo, como ocurre en muchos casos de pleuritis que acompaña a la enfermedad posprimaria. Dependiendo de la extensión de la reactividad, el derrame puede ser pequeño, permanecer inadvertido y resolverse de forma espontánea o puede tener un tamaño suficiente para causar síntomas como fiebre, dolor pleurítico y disnea. Los datos de la exploración física son los propios de derrame pleural: matidez a la percusión y ausencia de ruidos respiratorios. La radiografía torácica revela derrame y hasta en 33% de los casos, también muestra lesión parenquimatosa. Es necesaria la toracocentesis para establecer la naturaleza del derrame y para diferenciarlo de las manifestaciones de otros trastornos. El líquido es de color pajizo y en ocasiones hemorrágico; es un exudado con concentraciones de proteínas >50% en comparación con el suero (por lo común alrededor de 4 a 6 g/100 mL), concentración de glucosa normal o baja, pH de casi 7.3 (en ocasiones <7.2) y leucocitos detectables (por lo general 500 a 6 000/ $\mu$ L). Los neutrófilos pueden predominar en las etapas iniciales, en tanto que las células mononucleares aparecen en etapas tardías. Las células mesoteliales suelen estar ausentes o se encuentran en cifras bajas. Se observan AFB en el frotis directo en casos raros, pero los cultivos pueden ser negativos falsos para *M. tuberculosis*; los cultivos positivos son más comunes en casos de enfermedad posprimaria. La determinación de las concentraciones pleurales de adenosina desaminasa (ADA, *adenosine deaminase*) es una prueba de detección útil; se excluye prácticamente el diagnóstico de TB si las concentraciones son muy bajas. La lisozima también se presenta en el derrame pleural. Puede ser útil en el diagnóstico medir el IFN- $\gamma$  de manera directa o por medio de la estimulación de linfocitos T sensibilizados con antígenos micobacterianos. La biopsia con aguja de la pleura a menudo es necesaria para el diagnóstico y revela granulomas o cultivos positivos hasta en 80% de los casos. La biopsia pleural puede tener resultado positivo en cerca de 75% de los casos cuando se usa la amplificación de ácido nucleico automática en tiempo real (la prueba MTB/RIF; véase "Tecnología para amplificación de ácido nucleico", más adelante), aunque no se recomienda el uso de líquido pleural en esta prueba porque su sensibilidad es baja. Esta forma de TB pleural responde bien a la quimioterapia y puede resolverse de forma espontánea. La administración simul-

**1244** tanea de glucocorticoides puede acortar la duración de la fiebre, del dolor torácico o tener ambos efectos, pero no tiene beneficio corroborado.

El empiema tuberculoso es una complicación menos frecuente en la TB pulmonar. Suele ser consecuencia de la rotura de una cavitación, con derrame de grandes cantidades de microorganismos hacia la cavidad pleural. Este proceso puede crear una fistula broncopleural, con aire evidente en la cavidad pleural. Una radiografía torácica muestra hidroneumotórax con un nivel hidroaéreo. El líquido pleural es purulento y viscoso, y contiene grandes cantidades de linfocitos. La tinción para bacilos acidorresistentes y los cultivos para micobacterias a menudo son positivos. Suele ser necesario el drenaje quirúrgico además de la quimioterapia antibiótica. El empiema tuberculoso puede producir fibrosis pleural grave y neumopatía restrictiva. En ocasiones es necesaria la eliminación de la pleura visceral engrosada (decorticación) para mejorar la función pulmonar.

**Tuberculosis de las vías respiratorias altas** Estas formas de TB casi siempre son una complicación de la TB pulmonar cavitada avanzada y pueden afectar a la laringe, la faringe y la epiglottis. Los síntomas consisten en ronquera, disfonía y disfagia, además de tos y expectoración crónicas. Los signos dependen de la localización, es posible observar úlceras en la laringoscopia. El esputo suele contener AFB, pero a veces se necesita biopsia para confirmar el diagnóstico. El carcinoma laríngeo puede causar manifestaciones parecidas, pero no suele producir dolores.

**Tuberculosis genitourinaria** Constituye 10-15% de todos los casos de TB extrapulmonar en Estados Unidos y en cualquier lado, y puede afectar cualquier parte del aparato genitourinario. Predominan los síntomas locales e incluso en 75% de los pacientes se detectan anomalías en las radiografías de tórax que sugieren alguna neumopatía previa o concomitante. Las manifestaciones urinarias más comunes incluyen polaquiuria, disuria, nicturia, hematuria y dolor abdominal o del flanco. Sin embargo, los pacientes pueden cursar asintomáticos y la enfermedad se descubre sólo después de que se han desarrollado lesiones destructivas de los riñones. El análisis de orina indica resultados anormales en 90% de los casos, con piuria y hematuria. La documentación de piuria con cultivos negativos en una orina ácida hace surgir la sospecha de TB. La pielografía IV, la CT o la MRI del abdomen (**fig. 173-9**) pueden mostrar deformidades y obstrucciones; las calcificaciones y estenosis ureterales son datos sugestivos de la enfermedad. Se obtiene un diagnóstico seguro en cerca de 90% de los casos al cultivar tres muestras de la primera orina de la mañana. Las estenosis ureterales intensas pueden producir hidronefrosis y lesiones renales. La tuberculosis genital se diagnostica con mayor frecuencia en las mujeres que en los varones. En ellas afecta trompas de Falopio y endometrio, lo que puede causar esterilidad, dolores pélvicos y trastornos menstruales. Para



**FIGURA 173-10** CT que muestra destrucción del pedículo derecho de la décima vértebra torácica, por enfermedad de Pott. La paciente, de 70 años y de origen asiático, tuvo como cuadro inicial dorsalgia y pérdida de peso, y en la biopsia se corroboró la presencia de tuberculosis. (Por cortesía de Charles L. Daley, M.D., University of California, San Francisco; con autorización.)

establecer el diagnóstico se necesitan biopsias o el cultivo de muestras obtenidas por dilatación y legrado. En varones, la TB afecta preferentemente al epidídimo, donde induce la formación de una tumoración ligeramente dolorosa que puede abrirse y drenar a través de una fistula; también suele haber orquitis y prostatitis. En casi 50% de los casos de TB genitourinaria hay también lesiones de las vías urinarias. La TB genitourinaria responde bien a la quimioterapia.

**Tuberculosis osteoarticular** En Estados Unidos, la TB de huesos y articulaciones es causa de casi 10% de los casos de enfermedad extrapulmonar. La patogenia de la TB osteoarticular guarda relación con la reactivación de focos hematogénos o con una diseminación procedente de los ganglios linfáticos paravertebrales próximos. Las articulaciones que soporan peso son las afectadas con mayor frecuencia (columna vertebral en 40% de los casos, cadera en 13% y rodillas en 10%). La TB vertebral (enfermedad de Pott o espondilitis tuberculosa; **fig. 173-10**) a menudo afecta dos o más cuerpos vertebrales adyacentes. La porción superior de la columna vertebral torácica es el sitio afectado más a menudo con TB vertebral en niños, mientras que en adultos suele afectarse la porción inferior de la columna torácica y la porción superior de la lumbar. Desde la porción anterosuperior o ángulo inferior del cuerpo vertebral, la lesión alcanza con lentitud los cuerpos adyacentes, y más tarde afecta los discos intervertebrales. Con la enfermedad avanzada, el colapso de los cuerpos vertebrales produce cifosis (giba). También puede formarse un absceso paravertebral "frío". En la porción superior de la columna vertebral, este absceso puede penetrar hacia la pared torácica, y se manifiesta en forma de una tumoración de tejidos blandos; en la porción inferior de la columna vertebral puede alcanzar el ligamento inguinal o manifestarse como absceso del psoas. La CT o la MRI revelan las lesiones características y sugieren su causa. El diagnóstico diferencial incluye tumores y otras infecciones. La osteomielitis piógena, en particular, afecta a los discos en etapa muy precoz y produce esclerosis rápida. La aspiración del absceso o la biopsia ósea confirma el origen tuberculoso, porque los cultivos suelen ser positivos y los resultados histológicos son muy típicos. Una complicación catastrófica de la enfermedad de Pott es la paraplejia, que suele ser consecuencia de un absceso o lesión que comprime la médula espinal. La paraparesia por un gran absceso es una urgencia médica y requiere drenaje inmediato. La TB de cadera suele afectar la cabeza del fémur y produce dolor; la TB de la rodilla produce dolor e hinchazón. Si la enfermedad no se reconoce puede haber destrucción articular. Para el diagnóstico es necesario el análisis de líquido sinovial, el cual adquiere un aspecto viscoso con altas concentraciones de proteínas y recuentos variables de células. El cultivo de líquido sinovial es positivo en un alto porcentaje de los casos, pero puede ser necesaria la biopsia sinovial y el cultivo de tejidos para establecer el diagnóstico. La TB ósea responde a la quimioterapia antibiótica, pero en los casos graves podría requerir cirugía.



**FIGURA 173-9** MRI de tuberculosis renal confirmada por cultivo. MRI coronal en T2: los cortes coronales muestran varias lesiones renales en la corteza y los tejidos medulares del riñón derecho. (Por cortesía del Dr. Alberto Matteelli, Department of Infectious Diseases, University of Brescia, Italia; con autorización.)

**Meningitis tuberculosa y tuberculoma** La tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) representa cerca de 5% de los casos de TB extra-

pulmonar en Estados Unidos. Es más frecuente en niños pequeños, pero también afecta a los adultos, en particular a los infectados por el VIH. La meningitis tuberculosa se debe a una diseminación hematogena de la TB pulmonar primaria o posprimaria, o a la rotura de un tubérculo subependimario hacia el espacio subaracnoidal. En más de 50% de los casos en la radiografía de tórax se observan signos de una antigua lesión tuberculosa pulmonar o un patrón miliar. La enfermedad a menudo se manifiesta como cefalea leve y cambios ligeros en el estado mental después de un periodo prodromico de semanas con febrícula, malestar general, anorexia e irritabilidad. Si no se reconoce, la TB meníngea puede evolucionar a un cuadro agudo con cefalea intensa, confusión, letargo, alteración del sensorio y rigidez de cuello. Por lo común, la enfermedad evoluciona a lo largo de 1 o 2 semanas, una evolución más prolongada que en la meningitis bacteriana. La afectación meníngea es intensa en la base del cerebro, y por ello signos frecuentes son las paresias de pares craneales (los nervios ópticos en particular), y la afectación de arteriales cerebrales puede ocasionar isquemia focal. La evolución final es hacia el coma, con hidrocefalia e hipertensión intracraneal.

La punción lumbar es la base para el diagnóstico. En general, el examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) revela cifras elevadas de leucocitos (hasta  $1\,000/\mu\text{L}$ ), por lo general con predominio de linfocitos, pero en ocasiones con predominio de neutrófilos en etapas iniciales; contenido de proteínas de 1 a 8 g/L (100 a 800 mg/100 mL), y concentraciones bajas de glucosa. Sin embargo, cualesquiera de estos tres parámetros puede encontrarse en cifras normales. Pocas veces se observan AFB en el frotis directo del sedimento del LCR, pero las punciones lumbares repetidas incrementan los resultados. El cultivo de LCR es diagnóstico hasta en 80% de los casos y es aún el método ideal para el diagnóstico. La amplificación de ácido nucleico automática en tiempo real (la prueba MTB/RIF) tiene una sensibilidad de hasta 80% y es la opción diagnóstica inicial de elección. El tratamiento debe iniciarse de inmediato al recibir el resultado de MTB/RIF. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico de TB y requiere mayor estudio diagnóstico. Los estudios de imagen (CT y MRI) pueden mostrar hidrocefalia con reforzamiento anormal de las cisternas basales o del epéndimo. Si no se establece el diagnóstico, la meningitis tuberculosa es letal. Responde a la quimioterapia antibiótica; sin embargo, se documentan secuelas neurológicas hasta en 25% de los casos tratados, en la mayor parte de los cuales hubo retraso en el diagnóstico. Los estudios clínicos han demostrado que los pacientes que reciben glucocorticoides de forma simultánea con los antituberculosos pueden experimentar una resolución más rápida de las anomalías del LCR y de la hipertensión intracraneal, lo que genera menores tasas de mortalidad o de discapacidad grave y recaída. En un estudio, la administración de dexametasona mejoró de manera significativa la posibilidad de supervivencia en personas >14 años de edad, pero no redujo la frecuencia de secuelas neurológicas. El esquema de dexametasona era 1) 0.4 mg/kg IV al día con reducción de 0.1 mg/kg a la semana hasta la cuarta semana, en la que se administraba 0.1 mg/kg al día; seguido de 2) 4 mg/día VO con reducción en 1 mg por semana hasta la cuarta semana, en la que se administraba 1 mg al día. Ahora, la OMS recomienda usar el tratamiento glucocorticoide adyuvante, reducido en forma gradual durante 6-8 semanas, en la TB del sistema nervioso central.

El tuberculoma es una forma poco frecuente de la TB del SNC, que consiste en la formación de una o más lesiones ocupantes de espacio, las cuales suelen manifestarse por convulsiones y signos neurológicos focales. La CT o la MRI muestran lesiones anulares con refuerzo del contraste, pero para confirmar el diagnóstico es necesaria la biopsia.

**Tuberculosis gastrointestinal** Es poco común y constituye 3.5% de los casos extrapulmonares de TB en Estados Unidos. Participan varios mecanismos fisiopatológicos: deglución del esputo con diseminación directa, diseminación hematogena (sobre todo en regiones subdesarrolladas) por consumo de leche de vacas enfermas de TB bovina. Puede afectarse cualquier porción del tubo digestivo, pero el ileón terminal y el ciego son los sitios afectados con mayor frecuencia. Manifestaciones comunes al momento de presentación incluyen dolor abdominal (en ocasiones similar al de apendicitis aguda) y distensión, obstrucción intestinal, hematoquecia y tumoración abdominal palpable. También son comunes fiebre, pérdida de peso, anorexia y diaforesis nocturna. Con la afectación de la pared intestinal, las ulceraciones y fistulas pueden simular enfermedad de Crohn; el diagnóstico diferencial suele ser difícil. La presencia de fistulas anales obliga a descartar inmediatamente una TB rectal. Como la mayor parte de las veces es necesaria la cirugía, el diagnóstico se puede confirmar al realizar un estudio histológico y cultivar las muestras obtenidas en la cirugía.

La peritonitis tuberculosa se presenta después de una siembra directa de bacilos tuberculosos procedentes de ganglios linfáticos rotos y de los

órganos intraabdominales (p. ej., TB genital en mujeres) o bien a causa de una diseminación hematogena. La peritonitis tuberculosa debe sospecharse en presencia de dolores abdominales inespecíficos, fiebre y ascitis. El diagnóstico se complica si coexiste cirrosis (cap. 335). En la peritonitis tuberculosa, la paracentesis da salida a un líquido exudativo, rico en proteínas y con leucocitosis, donde abundan los linfocitos, aunque en ocasiones predominan los neutrófilos. Pocas veces se descubren AFB en los frotis y los cultivos; el cultivo de un gran volumen de líquido ascítico puede aumentar el número de casos positivos, pero muchas veces se necesita una biopsia peritoneal (la mejor manera de obtener la muestra es por laparoscopia) para confirmar el diagnóstico.

**Tuberculosis pericárdica (pericarditis tuberculosa)** Es causada por extensión directa desde ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares o por propagación hematogena, es una enfermedad de ancianos en países con una prevalencia baja de TB. Sin embargo, se presenta a menudo en sujetos infectados por VIH. En algunas series, las tasas de mortalidad llegan hasta 40%. El comienzo puede ser subagudo, pero también suele manifestarse de forma aguda con fiebre, dolor sordo retroesternal y frote pericárdico. En muchos casos acaba apareciendo un derrame que, en último término, puede causar los síntomas y signos cardiovasculares de un tamponamiento cardiaco (cap. 265). En presencia de derrame, cabe sospechar TB si el paciente pertenece a poblaciones de alto riesgo (individuos infectados con VIH, personas originarias de países con alta prevalencia); si hay evidencia de TB previa en otros órganos o si la ecocardiografía, CT o MRI muestran derrame y engrosamiento del espacio pericárdico. Puede obtenerse el diagnóstico definitivo mediante pericardiocentesis bajo guía ecocardiográfica. El líquido pericárdico se envía para estudio bioquímico, citológico y microbiológico. El derrame es de naturaleza exudativa, con cifras elevadas de linfocitos y monocitos. Es frecuente el derrame hemorrágico. Rara vez es positivo el examen directo del frotis del líquido. El cultivo de líquido pericárdico revela *M. tuberculosis* hasta en 66% de los casos, en tanto que la biopsia pericárdica tiene resultados más elevados. Concentraciones elevadas de ADA, lisozima e IFN- $\gamma$  también sugieren causa tuberculosa.

Sin tratamiento, la TB pericárdica suele ser letal. Incluso con tratamiento pueden desarrollarse complicaciones, como pericarditis constrictiva crónica con engrosamiento del pericardio, fibrosis y en ocasiones calcificación pericárdica, que a veces se detecta en una radiografía de tórax. Los datos de revisiones sistemáticas y de metaanálisis muestran una tendencia hacia el beneficio con el tratamiento glucocorticoide con respecto a la muerte y la pericarditis constrictiva. Sin embargo, el estudio más grande y más reciente, el estudio IMPI, no pudo demostrar tal beneficio. De los pacientes incluidos en este estudio, 67% estaba infectado con VIH y sólo una fracción recibía tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral treatment*). Un análisis complementario entre las personas sin VIH mostró un pequeño beneficio en la mortalidad, igual que otro estudio pequeño en personas infectadas con VIH. Hoy en día, la OMS recomienda que puede usarse un régimen glucocorticoide adyuvante inicial en pacientes con pericarditis tuberculosa. Por otra parte, los lineamientos de 2016 de la American Thoracic Society (ATS), los CDC y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) sugieren no administrar glucocorticoides en forma habitual.

La miocarditis tuberculosa es un trastorno extraordinariamente raro, causado por extensión directa desde el pericardio o por diseminación linfática retrógrada desde ganglios linfáticos mediastínicos. Por lo común es mortal y se le diagnostica en la necropsia.

**Tuberculosis miliar o diseminada** Consiste en una diseminación hematogena de bacilos tuberculosos. En niños la causa por lo común es una infección primaria reciente, pero en los adultos puede ser secundaria tanto a una infección reciente como a la reactivación de focos diseminados antiguos. Las lesiones suelen consistir en granulomas amarillentos de 1 o 2 mm de diámetro que son similares a las semillas de mijo (de ahí el término *miliar*, acuñado por los anatomopatólogos del siglo XIX). Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variadas, dependiendo de la localización predominante. En la mayor parte de los casos los primeros síntomas son fiebre, sudores nocturnos, anorexia, debilidad y pérdida de peso. A veces hay tos y otros síntomas respiratorios originados por la participación pulmonar, y también puede haber molestias abdominales. En la exploración física se encuentran hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías. En 30% de los casos el examen ocular puede descubrir tubérculos en las coroides que son patognomónicos de la TB miliar. Hay meningismo en menos de 10% de los casos.

Es necesario sospechar siempre de este proceso para diagnosticar la tuberculosis miliar. A menudo, en la radiografía de tórax (fig 173-5) se observa

**1246** un dibujo reticulonodular miliar (más fácilmente visible en las radiografías poco penetradas), pero en las primeras fases del proceso y en los pacientes infectados por el VIH quizá no se encuentre ninguna alteración radiográfica inicial. Otros signos radiológicos consisten en infiltrados extensos; infiltración intersticial (sobre todo en los pacientes infectados por VIH), y derrames pleurales. El frotis del esputo es negativo en la mayor parte de los casos. Puede haber varias alteraciones hemáticas, como anemia con leucopenia, linfopenia, leucocitosis por neutrófilos y reacciones leucemoides, así como policitemia. Se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada. En los pacientes con afectación hepática intensa hay concentraciones altas de fosfatasa alcalina y de otras pruebas funcionales hepáticas. La TST puede ser negativa hasta en cerca de 50% de los casos, pero durante la quimioterapia antituberculosa puede recuperarse la reactividad. Lo más probable es que el lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial confirmen bacteriológicamente el diagnóstico; además, en muchos pacientes se encuentran granulomas en las muestras de biopsia del hígado o de la médula ósea. Si no se diagnostica, la TB miliar es fatal; pero con tratamiento temprano apropiado se consigue la curación. No se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides sea eficaz.

Una forma poco frecuente de presentarse la enfermedad en los ancianos es la *tuberculosis miliar críptica*, que tiene una evolución crónica caracterizada por febrícula intermitente, anemia y, en último término, afectación meníngea que precede a la muerte. Muy rara vez se observa también una forma septicémica aguda, la *tuberculosis miliar no reactiva*, que se debe a diseminación hematogena masiva de bacilos tuberculosos. En esta forma, que lleva pronto a la muerte, es frecuente la pancitopenia. En la necropsia se descubren múltiples lesiones necróticas pero sin la formación de granulomas ("no reactiva").

**Formas extrapulmonares menos frecuentes** La tuberculosis puede producir coriorretinitis, uveítis, panoftalmitis y conjuntivitis flichtenular dolorosa por reacción de hipersensibilidad. La otitis tuberculosa es rara y produce hipoacusia, otorrea y perforación del timpano. La TB nasofaríngea puede simular granulomatosis con poliangeitis. Las manifestaciones cutáneas de la TB comprenden la infección primaria debida a inoculación directa, abscesos, úlceras crónicas, escrofuloderma, lupus vulgar (una enfermedad quemante con nódulos, placas y fisuras), lesiones miliares y eritema nodoso. La mastitis tuberculosa es consecuencia de la propagación retrógrada por linfáticos, a menudo desde los ganglios axilares. La TB suprarrenal es un signo de enfermedad avanzada que provoca síntomas de insuficiencia suprarrenal. Por último, la TB congénita consiste en la infección del feto por el paso de los bacilos tuberculosos a través de la placenta o por la deglución de líquido amniótico contaminado. Es una enfermedad rara que afecta al hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y otros órganos.

**Complicaciones posttuberculosas** La TB puede causar daño pulmonar persistente en pacientes cuya infección se consideraba curada, según el cuadro clínico. La disfunción pulmonar crónica, las bronquiectasias, los aspergilomas y la aspergilosis pulmonar crónica (CPA, *chronic pulmonary aspergillosis*) se relacionan con la TB. La CPA se manifiesta como un aspergiloma simple (bola micótica) o como aspergilosis cavitaria crónica. Los estudios iniciales revelaron que, sobre todo en presencia de grandes cavidades residuales, *Aspergillus fumigatus* puede colonizar la lesión y producir síntomas como daño respiratorio, hemoptisis, fatiga persistente y pérdida de peso, lo que a menudo conduce al diagnóstico erróneo de recurrencia tuberculosa. La detección de precipitininas de *Aspergillus* (IgG) en la sangre sugiere CPA, al igual que las alteraciones radiográficas, como engrosamiento de las paredes de las cavidades o la presencia de una bola micótica dentro de la cavidad. El tratamiento es difícil. Los estudios preliminares recientes sobre el uso de itraconazol durante  $\geq 6$  meses indican mejoría o estabilización en 60-75% de las manifestaciones radiológicas y clínicas. La extirpación quirúrgica de las lesiones es riesgosa, salvo en el aspergiloma.

**TB relacionada con VIH (Cap. 197)** La TB es una de las enfermedades más frecuentes entre las personas infectadas con VIH en todo el mundo y una de las causas principales de muerte en esa población; en particular, se calcula que produce el 20-25% de todas las muertes relacionadas con VIH (cerca de 390 000 muertes por año). En ciertas zonas urbanas de algunos países africanos, la tasa de infección por VIH entre los pacientes con TB llega al 70 u 80%. Una persona con TST positiva que contrae la infección por VIH tiene un riesgo anual de 3 a 13% de desarrollar TB activa, el riesgo exacto depende del grado de inmunosupresión cuando inicia la observación. La infección tuberculosa nueva adquirida por una persona con

VIH puede evolucionar a enfermedad activa en cuestión de semanas, en lugar de meses o años. La TB puede presentarse en cualquier etapa de la infección por VIH y su forma de presentación varía según la etapa. Cuando sólo hay compromiso parcial de la CMI, la TB pulmonar se manifiesta de manera típica (figs. 173-6 y 173-7), con infiltrados lobulares superiores y cavitación, sin linfadenopatía significativa ni derrame pleural. En las etapas avanzadas de la infección por VIH, cuando la cifra de linfocitos T CD4+ es  $<200/\mu\text{L}$ , es más frecuente un patrón semejante a TB primaria con infiltrados intersticiales difusos y sutiles, poca o ninguna cavitación, derrame pleural y linfadenopatía intratorácica. Sin embargo, estas formas son cada vez menos frecuentes por el uso difundido del tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral treatment*). En general, es menos frecuente que los frotis de esputo sean positivos entre los pacientes con TB e infección por VIH que entre los no infectados por el virus; por tanto, el diagnóstico de TB puede ser difícil, sobre todo en vista de los diversos trastornos pulmonares relacionados con VIH que simulan TB. La TB extrapulmonar es frecuente entre las personas infectadas con VIH. En varias series, la TB extrapulmonar, sola o relacionada con la enfermedad pulmonar, se documentó en 40 a 60% de todas las personas infectadas también con VIH. Las formas más frecuentes son linfática, diseminada, pleural y pericárdica. También son frecuentes la micobacteriemia y la meningitis, sobre todo en la enfermedad avanzada por VIH. El diagnóstico de TB en pacientes infectados con VIH puede ser complicado, no sólo por la mayor frecuencia de resultados negativos en el frotis de esputo (hasta 40% en los casos pulmonares demostrados por cultivo), sino también por los signos radiográficos atípicos, la falta de formación de un granuloma típico en las etapas avanzadas y por la TST negativa. La prueba MTB/RIF es la herramienta diagnóstica inicial de elección y el tratamiento debe iniciarse con base en un resultado positivo porque el retraso terapéutico puede ser letal. Un resultado negativo en MTB/RIF no descarta el diagnóstico de TB y el cultivo se mantiene como la prueba de referencia. El cultivo se mantiene como el estándar de referencia. La valoración reciente de una prueba basada en la detección del antígeno lipoproteinomanano micobacteriano en la orina ha tenido resultados favorables para ayudar a la detección de TB en personas con VIH (véase "Otras técnicas diagnósticas", más adelante).

La administración de ART se relaciona con exacerbaciones de síntomas y signos sistémicos (linfadenopatía) o respiratorios, y de las manifestaciones de laboratorio o radiográficas de TB (llamado *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* [IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*] o *enfermedad por reconstitución inmunitaria* TB (TB-IRD) en cerca de 10% de los pacientes con TB y VIH. Por lo general, el IRIS se desarrolla 1 a 3 meses después de iniciar el ART, es más frecuente entre pacientes con inmunosupresión avanzada y TB extrapulmonar. El "IRIS revelador" también puede desarrollarse al iniciar el ART en pacientes con TB subclínica no diagnosticada. Mientras más pronto se inicie el ART y más baja sea la cifra de linfocitos T CD4+, mayor será el riesgo de IRIS. La muerte por IRIS es infrecuente, ocurre sobre todo en pacientes con un riesgo elevado de mortalidad preexistente. La patogenia supuesta del IRIS consiste en una respuesta inmunitaria inducida por antígenos liberados cuando los bacilos mueren durante el tratamiento efectivo acompañado de una mejoría temporal en la función inmunitaria. No hay una prueba diagnóstica para el IRIS, su confirmación depende mucho de las definiciones de casos que incorporan datos clínicos y de laboratorio; se han sugerido diversas definiciones de caso. La mayor prioridad es el tratamiento de un posible caso de IRIS para asegurar que el síndrome clínico no representa una falla del tratamiento antituberculoso o el desarrollo de otra infección. Las reacciones paradójicas leves pueden tratarse con medidas sintomáticas y no agravan los resultados del tratamiento para TB. Sin embargo, el IRIS puede causar complicaciones neurológicas graves o la muerte en pacientes con TB del sistema nervioso central. Por tanto, el ART no debe iniciarse durante las primeras 8 semanas del tratamiento para TB en pacientes con meningitis tuberculosa. Los glucocorticoides se han usado para las reacciones más graves y un curso de 4 semanas de prednisolona en dosis baja (1.5 mg/kg al día por 2 semanas y la mitad de esa dosis durante las 2 semanas restantes) reduce la necesidad de hospitalización y procedimientos terapéuticos, además de acelerar la resolución de los síntomas. Esto se refleja en las calificaciones de desempeño de Karnofsky, valoraciones de calidad de vida, respuesta radiográfica y concentraciones de proteína C reactiva. Es probable que la efectividad de los glucocorticoides para aliviar los síntomas de IRIS se deba a la reducción de las concentraciones de citocinas proinflamatorias, ya que estos fármacos disminuyen las cifras de IL-6, IL-10, IL-12p40, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  y proteína 10 inducible por IFN- $\gamma$  (IP-10). Las recomendaciones para profilaxis y tratamiento de la tuberculosis en personas infectadas por VIH se describen más adelante.

## DIAGNÓSTICO

Es esencial mantener siempre un alto índice de sospecha sobre esta enfermedad. El diagnóstico no es difícil en pacientes de alto riesgo, que presentan síntomas típicos y una radiografía torácica típica que muestra infiltrados en un lóbulo superior con cavidades (fig. 173-6). En cambio, el proceso puede pasar inadvertido en un anciano que habita en un asilo, o en un adolescente que presenta un infiltrado focal. Muchas veces el diagnóstico se sospecha cuando se encuentra una radiografía de tórax anormal en un paciente que se está valorando a causa de síntomas respiratorios. Si no hay algún otro proceso o complicación que favorezca la inmunodepresión, en la radiografía de tórax pueden encontrarse los signos característicos: infiltrados y cavitación de los lóbulos superiores (fig. 173-6). Cuanto más tiempo transcurre entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico, más probable es el signo de enfermedad cavitaria. En cambio, los pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, pueden tener signos "atípicos" en la radiografía de tórax, por ejemplo, infiltrados en los campos inferiores sin formación de cavidades.

Las diversas opciones para el diagnóstico de TB requieren sobre todo una red de laboratorios bien organizada con una distribución apropiada de tareas en distintos niveles del sistema de salud. En los sitios periféricos y en comunidades, las tareas principales son la detección y referencia, aparte de la valoración clínica y radiográfica. En un nivel secundario (p. ej., un hospital de distrito en una localización de alta incidencia), puede adoptarse tecnología adicional, incluido el cultivo rápido y las pruebas de susceptibilidad farmacológica que pueden realizarse mediante microscopía de AFB en sitios en los que no se han introducido aún nuevas herramientas, y tecnología de amplificación automática de ácido nucleico (prueba MTB/RIF, que también permite la detección de resistencia farmacológica) o ambos. En el tercer nivel se requiere tecnología adicional, incluidas pruebas moleculares, cultivo rápido y DST.

## ■ TECNOLOGÍA PARA AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO

Desde hace pocos años se cuenta con varios sistemas de prueba basados en la amplificación de ácido nucleico y ahora son las pruebas diagnósticas preferidas de primera línea. Estas pruebas sustituyen cada vez más a la microscopía de frotis, ya que aseguran la confirmación rápida de todos los tipos de TB. Un sistema que permite el diagnóstico rápido de TB con especificidad y sensibilidad altas (cercanas a las del cultivo líquido) es la tecnología automática de amplificación de ácido nucleico en tiempo real conocida como prueba MTB/RIF. Esta técnica permite detectar al mismo tiempo TB y resistencia a la rifampicina en <2 h; sus requerimientos de seguridad biológica y entrenamiento son mínimos. Por tanto, puede situarse en instalaciones de laboratorio no convencionales, siempre que pueda asegurarse la energía eléctrica estable e ininterrumpida. La OMS recomienda su uso en todo el mundo como prueba diagnóstica inicial en adultos y niños con sospecha de TB activa. Dada la elevada sensibilidad de la prueba, la OMS también recomienda su uso como prueba diagnóstica inicial en personas con VIH en las que se sospecha TB. De igual manera, Xpert MTB/RIF debe ser la primera prueba que se aplique al LCR de pacientes en los que se sospecha meningitis tuberculosa, así como prueba sustituta (de preferencia a la microscopía convencional, cultivo e histopatología) para algunos especímenes no respiratorios (que se obtienen por lavado gástrico, aspiración con aguja fina o biopsia pleural o de otro tipo) en pacientes en los que se sospecha TB extrapulmonar. La sensibilidad de esta prueba es del 98% entre casos positivos para AFB y alrededor de 70% entre las muestras AFB-negativas. En fecha reciente, la nueva prueba Xpert® MTB/RIF Ultra (Ultra), que usa la plataforma diagnóstica GenXpert®, fue valorada por la OMS como no inferior a la prueba Xpert MTB/RIF. En general, su sensibilidad es 5% más alta, con los mayores incrementos entre los casos negativos en el frotis y positivos en el cultivo (+17%) y entre las personas con VIH (+12%). Sin embargo, debido a su mayor sensibilidad, el nuevo cartucho Ultra también detecta bacilos no viables y por consiguiente, su especificidad es 3.2% menor que la prueba original. En esta nueva prueba, es necesario evaluar las "llamadas traza" (es decir, el "ruido" producido por la detección de bacilos no viables o fragmentos de bacilos) con base en las consideraciones de riesgo/beneficio. Por ejemplo, las llamadas traza en especímenes de pacientes infectados con VIH, niños y personas con TB extrapulmonar deben considerarse positivos verdaderos, dado el alto riesgo de morbilidad grave y muerte prematura, mientras que en otros casos ameritan pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico de TB y prevenir un tratamiento excesivo. Entre los pacientes con antecedente reciente de TB, las llamadas traza pueden ser un resultado positivo falso. La exactitud en la detección de resistencia a la rifampicina mediante Ultra es similar a la de la prueba Xpert MTB/RIF.

Otra prueba molecular introducida en fecha reciente para la detección de *M. tuberculosis* se basa en la tecnología de amplificación isotérmica mediada por asa (LAMP, *loop-mediated isothermal amplification*) independiente de la temperatura que amplifica el DNA, es relativamente fácil de usar y se interpreta mediante una presentación visual. La nueva prueba TB-LAMP (LoopampTM *M. tuberculosis* complex detection kit; Eiken Chemical Company, Japón) requiere infraestructura de laboratorio mínima y tiene pocos requerimientos de bioseguridad. Puede usarse como reemplazo para la microscopía de frotis de esputo para el diagnóstico de la TB pulmonar en el adulto y como prueba de seguimiento a la microscopía de frotis para la investigación adicional de especímenes negativos en el frotis de adultos con sospecha de TB pulmonar. La prueba TB-LAMP no debe sustituir a las pruebas moleculares rápidas que detectan TB y resistencia a la rifampicina, y su utilidad en personas con VIH en las que se sospecha TB aún no está clara.

## ■ EXAMEN MICROSCÓPICO DE LOS AFB

Muchas veces el diagnóstico se plantea por vez primera ante el dato de AFB en un frotis realizado con una muestra de esputo o de tejido (p. ej., la biopsia de un ganglio linfático) obtenido con fines diagnósticos. Aunque es rápida y poco costosa, la microscopía en busca de AFB tiene baja sensibilidad (40 a 60%) en casos de TB pulmonar confirmados por cultivo. A pesar de todo, el método tradicional (estudio microscópico de muestras teñidas con los colorantes de Ziehl-Neelsen de fucsina básica) sigue siendo satisfactorio, aunque es lento. Los laboratorios más modernos procesan grandes cantidades de muestras diagnósticas, utilizan tinción con auramina-rodamina y microscopía de fluorescencia; esta técnica es más sensible que el método de Ziehl-Neelsen. Sin embargo, es costosa porque requiere fuentes lumínicas de vapor de mercurio de costo elevado y un cuarto oscuro. Ahora, la OMS recomienda microscopios de fluorescencia menos costosos con diodos emisores de luz (LED) como el microscopio de elección. Son tanto o más sensibles que los microscopios de fluorescencia habituales. Como resultado, los microscopios ópticos convencionales y de fluorescencia se han sustituido con esta tecnología más reciente, sobre todo en los países en vías de desarrollo. Para pacientes con sospecha de TB pulmonar, se recomienda enviar al laboratorio una o dos muestras de esputo, de preferencia recolectadas temprano en la mañana, para frotis de AFB y cultivo de micobacterias. Si se obtiene tejido, es crucial que la parte destinada al cultivo no se coloque en formaldehído. El uso de microscopía AFB para examinar orina o líquido de lavado gástrico se limita por la presencia de micobacterias comensales que pueden generar resultados positivos falsos.

## ■ CULTIVO MICOBACTERIANO

El diagnóstico definitivo depende del aislamiento e identificación de *M. tuberculosis* en una muestra clínica o la identificación de secuencias específicas del DNA en una prueba con amplificación de ácido nucleico. La OMS recomienda los sistemas comerciales de cultivo líquido, como el tubo indicador de crecimiento micobacteriano (MGIT, *mycobacterial growth indicator tube*) (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) como el estándar de referencia para el cultivo. El sistema MGIT utiliza una tecnología usada a menudo, el tubo indicador de crecimiento micobacteriano que emplea un compuesto fluorescente sensible a la presencia de oxígeno disuelto en el medio líquido. La aparición de fluorescencia detectada por tecnología fluorométrica indica crecimiento activo de micobacterias. Por lo general, los cultivos en MGIT se vuelven positivos después de un periodo de 10 días a 2-3 semanas; los tubos se leen cada semana hasta la octava semana de incubación antes de declarar el resultado como negativo. Las muestras pueden inocularse en huevo o medio de agar (p. ej., Löwenstein-Jensen o Middlebrook 7H10 o 7H11) e incubado a 37 °C (bajo CO<sub>2</sub> al 5% para el medio de Middlebrook). Como la mayoría de las especies de micobacterias, incluida *M. tuberculosis*, tiene crecimiento lento, se requieren 4 a 8 semanas para detectar crecimiento. Aunque *M. tuberculosis* puede identificarse con base en el tiempo de crecimiento y pigmentación y morfología de las colonias, se han usado diversas pruebas bioquímicas para determinar la especie de los aislados micobacterianos. En los laboratorios modernos bien equipados, el cultivo en líquido para aislamiento e identificación de especies mediante métodos moleculares o cromatografía en líquidos de alta presión de ácidos micólicos sustituyeron al aislamiento en medio sólido e identificación por pruebas bioquímicas. La prueba de flujo lateral inmunocromatográfico rápido basada en la detección del antígeno MTP64 tiene un costo bajo y también puede usarse para identificación de especies del complejo *M. tuberculosis* en aislados de cultivo. Estos nuevos métodos, que también se introducen en países con bajos ingresos, reducen el tiempo necesario para la confirmación bacteriológica de TB a 2 o 3 semanas.

**FARMACOLÓGICA**

La OMS considera la DST universal como el estándar de atención actual para todos los pacientes con TB y debe consistir en DST al menos a rifampicina para todos los aislados iniciales de *M. tuberculosis*, ya que la resistencia a la rifampicina es un excelente sustituto para la MDR-TB. La prueba de susceptibilidad es muy importante, sobre todo si se identifican una o más causas de riesgo para resistencia farmacológica, si el paciente no responde al tratamiento inicial o si recae después de completar el tratamiento (véase adelante "Falla terapéutica y recidiva"). Además, la prueba de susceptibilidad ampliada para los fármacos antituberculosos de segunda línea (en particular las fluoroquinolonas y los fármacos inyectables) es obligatoria cuando se encuentra MDR-TB para guiar la selección de los regímenes terapéuticos apropiados. La prueba de susceptibilidad puede realizarse de manera directa (con la muestra clínica) o indirecta (con cultivos micobacterianos) en medio sólido o líquido. Los resultados se obtienen en poco tiempo por prueba de susceptibilidad directa en medio líquido, con un tiempo promedio de reporte de tres semanas. Con la prueba indirecta en medio sólido, es posible que no se tengan resultados por  $\geq 8$  semanas. Ya se desarrollaron métodos genotípicos muy confiables para la identificación rápida de mutaciones genéticas en regiones génicas relacionadas con la resistencia a rifampicina (como las de *rpoB*) e isoniazida (como las de *katG* e *inhA*) y se implementan para la detección de pacientes con alto riesgo de TB resistente a fármacos. Aparte de la prueba MTB/RIF, que como se mencionó antes, detecta la resistencia a rifampicina, las más usuales son las pruebas con sondas de línea molecular. Aparte de las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra que, como ya se mencionó, detectan la resistencia a la rifampicina, las pruebas más usuales son las de sonda de línea molecular. Después de la extracción de DNA de los aislados de *M. tuberculosis* o de muestras clínicas, las regiones de los genes de resistencia se amplifican mediante PCR, se etiquetan y los híbridos de los productos de PCR con la sonda se detectan mediante colorimetría. Esta prueba revela la presencia de *M. tuberculosis* y de mutaciones en las regiones génicas de resistencia. Dada la rapidez y exactitud de las pruebas con sonda de línea disponibles en el comercio, la OMS recomienda que se utilicen (en lugar de las pruebas basadas en cultivo fenotípico) para detectar resistencia a la isoniazida y la rifampicina cuando los pacientes tienen especímenes positivos en frotis de esputo o un aislado en cultivo de *M. tuberculosis*. Estas recomendaciones no eliminan la necesidad de pruebas convencionales basadas en cultivos para identificar la resistencia a otros fármacos y para vigilar el surgimiento de resistencia farmacológica adicional. Se desarrolló una estrategia similar para los fármacos antituberculosis de segunda línea, como las fluoroquinolonas y los compuestos inyectables kanamicina, amikacina y capreomicina. Por tanto, ahora la OMS recomienda las pruebas de sonda lineal de segunda opción (en lugar de la DST basada en cultivo fenotípico) como la investigación inicial para la detección rápida de resistencia a las fluoroquinolonas o los fármacos inyectables de segunda línea en aislados de pacientes con RR-TB o MDR-TB confirmada. Como con las pruebas de sonda lineal de primera opción, estas recomendaciones no eliminan la necesidad de pruebas convencionales de cultivo fenotípico para identificar la resistencia a otros fármacos y vigilar el surgimiento de resistencia adicional. Por último, unos cuantos métodos no comerciales de bajo costo para cultivo y pruebas de susceptibilidad farmacológica (p. ej., susceptibilidad farmacológica observada al microscopio o MODS [*microscopically observed drug susceptibility*] pruebas de nitrato reductasa y pruebas con indicador colorimétrico por redox) pueden ser útiles en instituciones con recursos limitados. Su empleo se limita a los laboratorios nacionales de referencia, con efectividad comprobada y control de calidad externo adecuado, como una solución provisional mientras se introduce la tecnología genotípica o de cultivo en líquido.

**TÉCNICAS RADIOGRÁFICAS**

La CXR es una técnica de imagen rápida que se ha usado siempre como método primario para detectar TB pulmonar; su sensibilidad es alta, pero su especificidad es baja. Aunque la TB a menudo se presenta con patrones típicos muy sugestivos de la enfermedad, algunas anormalidades observadas en la TB también se encuentran en varios trastornos pulmonares más. Como se señaló anteriormente, la TB pulmonar se sospecha al principio por los signos anormales visibles en la radiografía de tórax de un paciente que presenta síntomas respiratorios. La presencia de lesiones sugestivas de TB obliga a realizar pruebas bacteriológicas en todos los casos, sin excepción. El cuadro "clásico" es el de enfermedad de lóbulo superior con infiltrados y cavidades (fig. 173-6), pero puede detectarse prácticamente cualquier imagen radiográfica que va desde la de una radiografía normal, la de

un nódulo pulmonar solitario, hasta infiltrados alveolares difusos en un sujeto con síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto. En la época actual en que abundan los casos de VIH/SIDA, ninguna imagen radiográfica se puede considerar como patognomónica, aunque la CXR ayuda a diagnosticar o a descartar la TB antes de iniciar el tratamiento de la infección latente. La CXR también es útil como prueba de detección que se usa antes de las pruebas moleculares rápidas (Xpert MTB/RIF y pruebas de sonda lineal) para mejorar su valor predictivo. La tecnología de CXR digital, que permite presentar imágenes en un formato digital en una pantalla de computadora en lugar de una placa radiográfica, ofrece varias ventajas: el tiempo del procedimiento se reduce, los costos de procesamiento son menores, la imagen es de mejor calidad y hace posible la asistencia por telemedicina, incluida la detección e interpretación asistida por computadora de los hallazgos. Sin embargo, una revisión sistemática reciente de los estudios con software de detección asistida por computadora que analiza las imágenes digitales para detectar anomalías compatibles con TB concluyó que la exactitud diagnóstica de esta tecnología todavía es limitada.

La CT (fig. 173-7) puede ser útil en la interpretación de datos dudosos en la radiografía torácica simple y puede ser de utilidad en el diagnóstico de algunas formas de TB extrapulmonar (por ejemplo, enfermedad de Pott [fig. 173-10]). Un estudio reciente mostró la capacidad de la tomografía por emisión de positrones combinada con la CT para la detección de enfermedad subclínica que podría evolucionar a la TB manifiesta en personas con VIH. La MRI es útil en el diagnóstico de TB intracranial.

**■ OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS**

Cuando se sospecha TB pulmonar pueden emplearse otras técnicas diagnósticas. La nebulización ultrasónica de una solución salina hipertónica que es inhalada por el paciente favorece la expectoración de los pacientes que no expectoran espontáneamente. A menudo, los pacientes con signos radiográficos anormales compatibles con otras enfermedades (p. ej., carcinoma broncogénico) deben someterse a una broncoscopía de fibra óptica (fibrobroncoscopía) acompañada de cepillado bronquial y endobronquial o de una biopsia transbronquial de la lesión sospechosa. También puede efectuarse el lavado broncoalveolar del segmento pulmonar donde se encuentra la lesión. En todos los casos resulta esencial enviar las muestras para buscar los AFB en los frotis, cultivar las micobacterias y realizar pruebas moleculares con el estudio MTB/RIF. Para diagnosticar la TB pulmonar en los niños, que a menudo no expectoran, muchas veces se recurre a obtener muestras del lavado gástrico extraído por la mañana, de donde pueden obtenerse cultivos positivos y resultados del estudio MTB/RIF.

Las técnicas diagnósticas invasivas están indicadas en los pacientes con presunta TB extrapulmonar. Además de tomar muestras de los sitios afectados (p. ej., LCR en la meningitis tuberculosa, líquido pleural y biopsia pleural en las formas de TB pleural), muchos casos de TB diseminada (miliar) se diagnostican mediante biopsia y cultivo hístico del hígado y de la médula ósea, en particular en los pacientes infectados por el VIH, en quienes también se observa un gran número de hemocultivos positivos. En algunos casos, los cultivos o resultados del estudio MTB/RIF serán negativos, y el diagnóstico de TB deberá apoyarse en pruebas epidemiológicas firmes (p. ej., el antecedente de un contacto cercano con un paciente contagioso) y una respuesta al tratamiento clínica y radiográfica consistente. En Estados Unidos y otros países industrializados, donde la incidencia de TB es baja, algunos pacientes con pocos signos radiográficos y un esputo AFB-positivo están infectados por micobacterias no tuberculosas, en especial por el complejo de *M. avium* (MAC, *M. avium complex*) o por *M. kansasii* (cap. 175). Los factores que apoyan el diagnóstico de un proceso debido a micobacterias no tuberculosas son la ausencia de factores de riesgo para la TB y una enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente.

Los pacientes con TB vinculada al VIH plantean varios problemas diagnósticos (véase adelante "Tuberculosis asociada a VIH"). Es más, los pacientes infectados por el VIH con AFB y cultivo del esputo positivos pueden tener una radiografía de tórax normal. La prueba MTB/RIF es la herramienta diagnóstica preferida en esta población de pacientes por su sencillez de uso y su sensibilidad en casi 60-70% entre casos negativos en AFB, pero con cultivos positivos, y de 97-98% entre los casos positivos para AFB. Con el advenimiento de ART, ha disminuido mucho la frecuencia de enfermedad por complejo de *M. avium* diseminada, que pueda confundirse con TB. Una prueba basada en la detección del antígeno lipoarabinomanano micobacteriano en la orina surgió como una posible prueba útil en el punto de atención para TB en personas infectadas con VIH y cifras bajas de linfocitos T CD4+. La prueba de lipoarabinomanano urinario por flujo lateral puede realizarse en forma manual y leerse a simple vista. Después

de una revisión sistemática de la evidencia, la OMS recomienda usar esta prueba para ayudar al diagnóstico de TB en adultos con VIH que tengan signos y síntomas de TB y una cifra de linfocitos T CD4+ ≤100 células/ $\mu$ L o en pacientes con VIH graves, al margen de la cifra de linfocitos T CD4+ o con una cifra desconocida. La OMS también recomienda que mientras se espera información sobre los avances de pruebas tecnológicas prometedoras recientes, no debe usarse esta prueba para el diagnóstico de TB ni como prueba de detección de TB en ninguna otra clase de pacientes.

## ■ PRUEBAS SEROLÓGICAS Y OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA TUBERCULOSIS ACTIVA

Varias pruebas serológicas que se basan en la detección de anticuerpos contra diversos antígenos micobacterianos fueron valoradas con cuidado por la OMS y no se consideraron útiles como auxiliares diagnósticos por su sensibilidad y especificidad bajas, y su escasa reproducibilidad. Después de una valoración rigurosa de las pruebas, la OMS emitió una recomendación “negativa” en 2011 para evitar el abuso de ellas en el sector privado de muchos países con recursos limitados. Se encuentran en investigación varios métodos dirigidos a la detección de antígenos micobacterianos en muestras diagnósticas, pero a la fecha se ven limitados por su baja sensibilidad. La medición de las concentraciones de ADA e IFN- $\gamma$  en líquido pleural pueden ser útiles como pruebas complementarias en el diagnóstico de TB pleural; la utilidad de esta prueba para el diagnóstico de otras formas de TB extrapulmonar es poco clara (p. ej., pericárdica, peritoneal, meníngea).

## ■ DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN LATENTE POR *M. TUBERCULOSIS*

Hoy en día existen dos pruebas para la identificación de personas con LTBI: la TST y las IGRA. Las dos tienen limitaciones, sobre todo en situaciones o poblaciones con alta prevalencia de TB y VIH.

**Prueba cutánea de tuberculina** En 1891, Robert Koch descubrió que los componentes de *M. tuberculosis* en un medio de cultivo concentrado (que más tarde se denominó “tuberculina antigua”) eran capaces de desencadenar una reacción cutánea cuando se inyectaban por vía subcutánea a pacientes con TB. En 1932, Seibert y Munday purificaron este producto por precipitación con sulfato de amonio para producir una fracción de proteínas activas conocida como *derivado proteínico purificado de tuberculina* (PPD, *purified protein derivative*). En 1941, Seibert y Glenn desarrollaron el PPD-S, que se eligió como estándar internacional. Más tarde, la OMS y el UNICEF patrocinaron la producción a gran escala de un lote maestro de PPD (RT23) y estuvo disponible para uso general. La mayor limitación del PPD es su falta de especificidad para las especies micobacterianas, que se debe a la gran cantidad de proteínas en este producto que se conservan en gran medida en las varias especies incluidas. Además, la utilidad del PPD se ve limitada por la subjetividad de la interpretación de la reacción cutánea, por el deterioro del producto y por variaciones entre uno y otro lotes.

La prueba cutánea con tuberculina PPD (TST, *test with tuberculin*) es la más usual para la detección de LTBI. Es probable que mida la respuesta a una estimulación antigenica de los linfocitos T residentes en la piel, más que una respuesta de los linfocitos T de memoria recirculantes. La prueba tiene valor limitado para el diagnóstico de TB activa por su sensibilidad y especificidad relativamente bajas, así como su incapacidad para discriminar entre LTBI y la enfermedad activa. Las reacciones negativas falsas son frecuentes en pacientes inmunodeprimidos y en los que tienen TB abrumadora. Las reacciones positivas falsas pueden ser resultado de infecciones con micobacterias no tuberculosas ([cap. 175](#)) y de la vacunación con BCG. La TST repetida puede producir reacciones grandes por refuerzo o conversión verdadera. El “fenómeno de refuerzo” es una conversión falsa de la TST causada por el refuerzo de la reactividad de la TST subsiguiente 1 a 5 semanas después de la prueba inicial. Es difícil distinguir entre el refuerzo y la conversión verdadera, pero es importante hacerlo, con base en consideraciones clínicas y epidemiológicas. Por ejemplo, es probable la conversión verdadera después de la vacunación con BCG en una persona con TST negativa previa o en un contacto cercano de un paciente infeccioso.

**Análisis de liberación de IFN- $\gamma$**  Se encuentran disponibles de manera comercial dos análisis *in vitro* que miden la liberación de IFN- $\gamma$  por los linfocitos T en respuesta a la estimulación con antígenos específicos pa-

ra TB, ESAT-6 y CFP-10, se introdujeron a principios de la década de 2000. T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido) es un análisis de inmunotransferencia enzimática (ELISpot) y QuantiFERON-TB Gold® (Qiagen, GMBH, Hilden, Alemania) es un enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) que se realiza en sangre entera para la medición de IFN- $\gamma$ . El método llamado QuantiFERON-TB Gold In Tube, que facilita la obtención de sangre y la incubación inicial, también contiene otro antígeno específico, TB7.7. Es probable que estas pruebas midan la respuesta de los linfocitos T de memoria circulantes, parte normal de un reservorio en el bazo, médula ósea y ganglios linfáticos, ante los bacilos persistentes que producen señales antigenicas.

En instituciones o poblaciones con baja incidencia de TB y VIH, ya se informó que las pruebas de liberación de IFN- $\gamma$  (IGRA) son más específicas que la TST como resultado de la reactividad cruzada por la vacunación con BCG y la sensibilización por micobacterias no tuberculosas. Sin embargo, estudios recientes sugieren que las IGRA quizás no funcionen bien en pruebas en serie (p. ej., entre los trabajadores de la salud) y que la interpretación de los resultados de la prueba dependen de los valores límite usados para definir la positividad. Las ventajas potenciales de las IGRA incluyen conveniencia logística, la necesidad de menos visitas del paciente para completar la prueba y la ausencia de mediciones subjetivas, como la induración cutánea. Sin embargo, estas pruebas requieren la extracción de sangre y su envío inmediato posterior al laboratorio. Las IGRA también requieren que la prueba sea realizada por técnicos con entrenamiento especial en un laboratorio. Estos requerimientos imponen dificultades similares a las que se enfrentan con la TST, incluidas la necesidad de una cadena fría y variaciones de un lote a otro. Debido a la mayor especificidad y otras ventajas potenciales, en general las IGRA ya sustituyeron a la TST para el diagnóstico de LTBI en instituciones de baja incidencia e ingresos elevados. Sin embargo, en sitios y grupos poblacionales con alta incidencia de TB y VIH, la evidencia del desempeño y utilidad de las IGRA es limitada y no concluyente, y las consideraciones del costo pueden limitar su uso difundido por ahora.

Se han publicado guías estadounidenses para utilizar IGRA para pruebas de LTBI. En Estados Unidos se prefiere realizar IGRA en lugar de TST en la mayoría de los sujetos mayores de 5 años que se someten a detección de LTBI. Sin embargo, en sujetos con gran riesgo de evolucionar a TB activa (como las personas infectadas por VIH), se pueden usar una u otra (o ambas) pruebas, para llevar la sensibilidad a nivel óptimo. Ante la escasez de datos sobre el método IGRA en niños, en Estados Unidos se prefiere TST, y no LTBI para niños menores de 5 años. En Canadá y algunos países europeos se recomienda seguir una estrategia bifásica para personas con positividad en TST, es decir, después de TST inicial, se practica IGRA. Sin embargo, una TST puede reforzar una respuesta de IGRA si el intervalo entre una y otra es mayor a 3 días.

En conclusión, aunque tanto la TST como las IGRA son útiles como auxiliares diagnósticos, son pruebas imperfectas para LTBI. Aunque pueden identificar a las personas con infección latente, tienen valor predictivo bajo para identificar a los individuos con el riesgo más alto de progresión hacia la enfermedad, no pueden diferenciar entre la TB activa y la LTBI, no pueden distinguir las infecciones nuevas de las reinfecciones, y su sensibilidad es baja en pacientes inmunodeprimidos.

## TRATAMIENTO

### Tuberculosis

Los dos objetivos del tratamiento de la tuberculosis son: 1) evitar la morbilidad y la muerte al curar a los enfermos de TB y al mismo tiempo evitar que surja resistencia a fármacos y 2) interrumpir la transmisión al lograr que los pacientes no sean infectantes. La farmacoterapia de la TB pudo iniciarse cuando se descubrió la estreptomicina, en 1943. Los ensayos clínicos con asignación al azar indicaron claramente que la administración de estreptomicina a los pacientes con TB crónica disminuía la mortalidad y en la mayor parte de los casos lograba la curación. Sin embargo, esta monoterapia iba seguida muchas veces de la aparición de resistencia a la estreptomicina y del consiguiente fracaso terapéutico. Con la introducción del ácido paraaminosalicílico (PAS, *para-aminosalicylic acid*) y la isoniazida en la práctica clínica en los comienzos del decenio de 1950, se tornó un axioma que para curar la TB se necesitaba la administración concomitante de por lo menos dos fármacos, a los cuales el microorganismo fuese susceptible. Más tarde, los primeros ensayos clínicos demostraron que era preciso un tratamiento de larga duración (es decir, de 12 a 24 meses) para evitar las recidivas.

Con la introducción de la rifampicina a comienzos de 1970 se inició la época de una quimioterapia eficaz de corta duración (<12 meses). El descubrimiento de que la pirazinamida, utilizada por primera vez en 1950, aumentaba la potencia de las pautas de isoniazida-rifampicina dio paso al ciclo terapéutico habitual de 6 meses con estos tres fármacos. La estreptomicina se agregó como el cuarto fármaco sobre todo para prevenir el surgimiento de resistencia farmacológica. Estos cuatro compuestos (con sustitución final de la estreptomicina por etambutol) aún forman la base del régimen terapéutico óptimo para la TB susceptible a la rifampicina. El surgimiento de TB resistente a fármacos en la década de 1990 impulsó los intentos para estandarizar la estrategia terapéutica de esta enfermedad, sobre todo con base en la opinión de expertos. Este fenómeno también estimuló la investigación y el desarrollo de nuevos antituberculosos en los últimos 15 años. En 2013 y 2014, respectivamente, la bedaquilina y delamanida, los dos primeros fármacos en desarrollarse específicamente para la TB durante casi medio siglo, recibieron la aprobación condicional de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y otras autoridades reguladoras de medicamentos. La aprobación se basó en los resultados de estudios clínicos fase 2b en los que los fármacos se agregaron al régimen de 18 a 24 meses recomendado por la OMS para MDR-TB. La bedaquilina y la delamanida se usan cada vez más para el tratamiento de la MDR-TB en condiciones específicas.

## FÁRMACOS

Cuatro fármacos principales se consideran los agentes de primera línea para el tratamiento de la TB: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. El cuadro 173-2 presenta las dosis recomendadas actuales en adultos y niños. Algunos estudios han sugerido una mayor efectividad cuando isoniazida, rifampicina y pirazinamida se administran en dosis más altas; por tanto, si estos hallazgos se confirman, es probable que las dosis se revisen en el futuro. Estos fármacos se absorben bien después de la administración oral, con concentraciones séricas máximas a las 2-4 horas y eliminación casi completa en 24 horas. La isoniazida y rifampicina, dos fármacos antituberculosos importantes, se recomiendan con base en su actividad bactericida (es decir, su capacidad para reducir con rapidez el número de organismos viables y volver no infecciosos a los pacientes). Los cuatro fármacos se recomiendan por su actividad esterilizadora (o sea, su capacidad para esterilizar los tejidos afectados, medida en términos de la capacidad para prevenir recaídas) y el menor riesgo de selección de bacilos mutantes resistentes a los fármacos cuando éstos se usan en combinación. También se dispone de dos rifamicinas más, rifapentina y rifabutina. Sin embargo, tienen un grado alto de resistencia cruzada con rifampicina. Para obtener una descripción detallada de los fármacos usados para el tratamiento de TB, véase el [capítulo 176](#).

Debido al menor grado de efectividad y tolerabilidad, varias clases de fármacos de segunda línea se usan sólo para el tratamiento de pacientes con TB resistente a fármacos. Estos compuestos se clasificaban antes de varias formas para facilitar una estrategia estandarizada para su uso. En la guía más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el tratamiento de MDR-TB, se agruparon en tres categorías escalonadas con el fin de diseñar regímenes más individualizados

de 18 a 20 meses de duración. Los fármacos del grupo A incluyen tres clases de medicamentos orales: las fluoroquinolonas levofloxacin y moxifloxacin; la oxazolidinona linezolid; y la diarilquinolina recién introducida, la bedaquilina, que fue aprobada por la FDA a finales de 2012. Los fármacos del grupo B incluyen dos compuestos orales más: clofazimina y cicloserina (o su análogo terizidona). Los fármacos del grupo C incluyen el nitroimidazol delamanida; imipenem-cilastatina o meropenem; los aminoglucósidos inyectables amikacina y estreptomicina (esta última era antes un fármaco de primera línea, pero ahora rara vez se usa para la TB resistente a fármacos porque los niveles de resistencia mundial son altos y es más tóxica que otros fármacos de la misma clase); etionamida o protonamida y PAS. Además, los fármacos antituberculosos de primera línea etambutol y pirazinamida (ambos incluidos en el grupo C), así como las dosis altas de isoniazida (sólo para el régimen corto; véase más adelante) se usan para el tratamiento de la MDR-TB. La información sobre los fármacos usados en el tratamiento de TB resistente a fármacos (incluidas las dosis) se encuentra en el siguiente manual de la OMS: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf). La información reciente del estudio clínico fase 3 con delamanida (a la que la European Medicines Agency [EMA] otorgó la aprobación acelerada a finales de 2013) agregada a un régimen optimizado prolongado de la OMS muestra que el éxito terapéutico no es diferente al obtenido con la adición de placebo. Aún está por valorarse la utilidad a futuro de la delamanida como fármaco sustituto en el tratamiento de la MDR-TB. El nuevo esquema de clasificación excluye al aminoglucósido inyectable de segunda línea kanamicina y al polipéptido capreomicina. Ya no se recomienda la amitazona, que se relaciona con reacciones cutáneas graves y a veces letales, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes infectados con VIH. Por último, la amoxicilina con ácido clavulánico se recomienda sólo como adjunto a los carbapenémicos.

## REGÍMENES

Los regímenes cortos estándar se dividen en los que tienen una fase inicial o bactericida, y otra fase de continuación o fase esterilizante. En la fase inicial se destruye la mayor parte de los bacilos tuberculosos, hay resolución de los síntomas y el paciente se torna no infeccioso. La fase de continuación es necesaria para eliminar las micobacterias persistentes y evitar recidivas.

El tratamiento terapéutico más indicado contra casi todas las formas de TB en adultos y niños consiste en una fase inicial (o intensiva) con duración de 2 meses en la que se administran isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de continuación (4 meses) con el uso de isoniazida y rifampicina ([cuadro 173-3](#)). Este tratamiento puede curar la TB en más de 90% de los pacientes. En los niños, es posible tratar casi todas las formas sin etambutol con seguridad, en la fase intensiva, en ausencia de infección por VIH o sospecha de resistencia a la isoniazida. El tratamiento debe administrarse todos los días durante todo el curso. Las revisiones sistemáticas demostraron que el uso de un régimen intermitente con tres tomas a la semana en la fase intensiva se relaciona con un mayor riesgo de falla terapéutica, recaída y desarrollo de resistencia farmacológica. Además, un régimen con tres tomas al día en la fase de continuación sólo se ha relacionado con mayores tasas de falla y recaída, mientras que el régimen con dos tomas a la semana en la fase de continuación aumentó el riesgo de desarrollo de resistencia farmacológica, además de las tasas de falla y recaída. Por tanto, ahora la OMS recomienda administrar a diario el tratamiento para TB en todos los casos. Aunque las guías de 2016 de la ATS, los CDC y la IDSA recomiendan la administración diaria de los fármacos, incluyen una provisión para el uso de regímenes intermitentes supervisados con tres dosis a la semana en los pacientes no infectados con VIH y con bajo riesgo de recaída (es decir, con TB pulmonar causada por organismos susceptibles a los fármacos, que al inicio del tratamiento no es cavitaria y/o con frotis del esputo negativo). Estas guías sugieren que un régimen de 4 meses consistente en isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol puede ser adecuado para el tratamiento de adultos sin VIH con frotis de esputo negativo y TB pulmonar con cultivo negativo (o sea, TB paucibacilar).

Una fase de continuación con rifapentina e isoniazida una vez a la semana es efectiva en pacientes seronegativos para VIH sin cavitación en la CXR. Sin embargo, en general este régimen debe usarse con mucha cautela. En los enfermos con TB pulmonar cavitaria y conversión tardía del cultivo de esputo (o sea, los que tienen cultivo positivo todavía a los 2 meses) debe realizarse de inmediato una prueba para TB

**CUADRO 173-2 Dosis recomendada<sup>a</sup> para el tratamiento inicial de la tuberculosis en adultos y niños**

FÁRMACO	DOSIS DIARIA	
	ADULTO	PEDIÁTRICA
Isoniazida	5 mg/kg, máx. 300 mg	10 (7-15) mg/kg, máx. 300 mg
Rifampicina	10 mg/kg, máx. 600 mg	15 (10-20) mg/kg, máx. 600 mg
Pirazinamida	25 mg/kg, máx. 2 g	35 (30-40) mg/kg
Etambutol <sup>b</sup>	15 mg/kg	20 (15-25) mg/kg

<sup>a</sup>La duración del tratamiento con fármacos individuales varía según el esquema, como se detalla en el cuadro 173-3.

<sup>b</sup> En ciertas instituciones, la estreptomicina (15 mg/kg al día, con dosis máxima de 1 g, o 25-30 mg/kg tres veces a la semana con dosis máxima de 1.5 g) puede sustituir al etambutol en la fase inicial del tratamiento. Sin embargo, la estreptomicina casi nunca se considera ya un fármaco de primera línea.

Fuente: Con base en las recomendaciones de la American Thoracic Society, la Infectious Diseases Society of America, y los Centers for Disease Control and Prevention y de la Organización Mundial de la Salud.

CUADRO 173-3 Esquemas terapéuticos antituberculosos recomendados

INDICACIÓN	FASE INICIAL		FASE DE CONTINUACIÓN	
	DURACIÓN, MESES	FÁRMACOS	DURACIÓN, MESES	FÁRMACOS
Casos nuevos con frotis o cultivo positivos	2	HRZE <sup>a,b</sup>	4	HR <sup>a,c</sup>
Casos nuevos con cultivo negativo	2	HRZE <sup>a</sup>	4	HR <sup>a,d</sup>
Embarazo	2	HRE <sup>e</sup>	7	HR
Recidivas y tratamiento por omisión (en espera de pruebas de susceptibilidad) <sup>f</sup>		Ajustado según la prueba de susceptibilidad farmacológica		
Fallas <sup>f</sup>		Ajustado según la prueba de susceptibilidad farmacológica		
Resistencia (o intolerancia) a H	Todo el curso (6)	RZEQ		
Resistencia (o intolerancia) a R		Igual que para MDR-TB, véase abajo		
MDR-TB (resistencia al menos a H + R)		Véase fig. 173-4 y cuadro 173-5		
XDR-TB		Véase cuadro 173-4		
Intolerancia a Z	2	HRE	7	HR

<sup>a</sup> Todos los fármacos pueden administrarse diario.<sup>b</sup> Puede usarse estreptomicina en lugar de etambutol, pero ya no se considera un fármaco de primera línea.<sup>c</sup> Un estudio clínico mostró que los pacientes negativos para VIH con tuberculosis pulmonar no cavitaria que tienen frotis de esputo negativos para AFB después de la fase inicial del tratamiento pueden recibir rifapentina/isoniazida una vez a la semana en la fase de continuación. Sin embargo, este régimen se usa rara vez.<sup>d</sup> La American Thoracic Society, los Centers for Disease Control and Prevention y la Infectious Diseases Society of America sugieren que puede usarse una fase de continuación de 2 meses en pacientes seronegativos para VIH con TB con frotis de esputo y cultivo negativos.<sup>e</sup> Es probable que el tratamiento de 6 meses con pirazinamida pueda usarse de manera segura durante el embarazo y se recomienda por la OMS y la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Si no se incluye pirazinamida en el esquema terapéutico inicial, la duración mínima del tratamiento es de 9 meses.<sup>f</sup> La disponibilidad de métodos moleculares rápidos para identificar la resistencia farmacológica permite iniciar un régimen apropiado al inicio del tratamiento.

E, etambutol; H, isoniazida; MDR-TB, tuberculosis resistente a múltiples fármacos; Q, un antibiótico quinolona; R, rifampicina; OMS, Organización Mundial de la Salud; XDR-TB, tuberculosis con resistencia farmacológica extensa; Z, pirazinamida.

resistente a fármacos y hay que considerar un cambio de tratamiento. Un curso terapéutico completo no debe incluir interrupciones de más de 4 semanas. En algunos países en vías de desarrollo con capacidad limitada para asegurar la observancia terapéutica, antes se usaba un régimen en la fase de continuación con isoniazida y etambutol diarios por 6 meses. Este régimen tiene una relación clara con una tasa más alta de recaída, falla terapéutica y muerte, sobre todo entre pacientes con VIH, y la OMS ya no lo recomienda. En la última década se realizaron varios estudios que intentaron reducir la duración del tratamiento a 4 meses con el uso de fluoroquinolonas (con moxifloxacina en lugar de etambutol o isoniazida, o gatifloxacina en lugar de etambutol). El principal hallazgo fue que los regímenes más cortos (4 meses) que contienen fluoroquinolona se relacionan con tasas mucho más altas de recaída a los 18 meses que el régimen estándar de 6 meses que contiene rifampicina. Además, los estudios no mostraron una reducción de los efectos adversos con el régimen que incluía fluoroquinolona ni diferencia en las tasas de mortalidad por cualquier causa y relacionada con TB. Por tanto, no se recomienda acortar el esquema terapéutico a 4 meses mediante el uso de fluoroquinolonas. Los regímenes alternativos para pacientes con intolerancia farmacológica o reacciones adversas se listan en el cuadro 173-3. Aunque, no son comunes los efectos colaterales graves que obligan a suspender cualquiera de los fármacos de primera línea y a usar estos regímenes alternativos. Para evitar la neuropatía por isoniazida, debe agregarse piridoxina (10 a 25 mg/día) al tratamiento que se administra a personas con riesgo alto de hipovitaminosis B<sub>6</sub> (p. ej., alcoholicos; sujetos desnutridos; embarazadas o mujeres en periodo de lactancia; y pacientes con trastornos como insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus e infección por VIH, que también se relaciona con neuropatía).

#### ATENCIÓN Y APOYO AL PACIENTE

La falla en el apego terapéutico es uno de los impedimentos principales para la curación. Además, es probable que los bacilos tuberculosos que alojan los pacientes que no cumplen por completo el régimen prescrito se vuelvan resistentes a los fármacos a los que se exponen de manera irregular. El cumplimiento de éste puede verse perturbado por factores tanto del paciente como del personal de salud. Entre los primeros están la incredulidad de que la enfermedad justifica el costo de la observancia; la coexistencia de otros trastornos médicos (en particular el consumo de alcohol o de estupefacientes); la falta de una red de apoyo social y la pobreza, miedo al estigma y discriminación rela-

cionados con la TB, ligada al desempleo y la indigencia. Entre los factores propios de los prestadores de servicios que mejoran el cumplimiento terapéutico están el apoyo, la enseñanza y el aliento brindado a los pacientes y el ofrecimiento de horarios cómodos para la atención clínica.

Existen diversas intervenciones para aumentar la probabilidad de completar el curso terapéutico de varios meses de duración. Primero, un paquete de intervenciones de apoyo social que son complementarias y no excluyentes entre sí; consisten en recursos y servicios educativos, psicológicos y materiales que permiten a las personas con TB salvar los obstáculos para cumplir con el tratamiento. Deben proporcionarse educación en la salud y asesoría sobre la gravedad de la enfermedad y sus soluciones, y sobre la importancia de la observancia terapéutica hasta la curación a todos los pacientes al inicio y durante el tratamiento para TB. El apoyo psicológico (o sea, sesiones de terapia o grupos de apoyo) puede ser muy relevante en el contexto del estigma y discriminación que a menudo afecta a las personas con TB y a sus familias. El apoyo material (p. ej., alimentos o apoyo financiero en forma de comidas, canastas de alimentos, suplementos alimentarios, cupones para alimentos, subsidios para transporte, subsidio para vivienda, incentivos de vivienda o bonos financieros) reduce los costos indirectos en los que incurren los pacientes o sus cuidadores para acceder a los servicios de salud y mitiga las consecuencias de la pérdida de ingresos derivada de la enfermedad.

Segundo, es primordial organizar los servicios de salud para cubrir las necesidades y expectativas razonables de los pacientes. Los componentes de los servicios de salud óptimos incluyen una localización geográfica adecuada, un programa que responda a las necesidades de los pacientes, canales funcionales de comunicación entre los pacientes y sus profesionales de salud (p. ej., un sistema de mensajes cortos telefónicos, capacidad para llamadas de audio/video, visitas domiciliarias o laborales) y personal dispuesto y competente para atender a personas con TB, resolver sus preocupaciones y fundamentar sobre estándares éticos sólidos la atención que proporcionan.

Tercero, es crucial ofrecer al paciente una opción adecuada para la administración del tratamiento que minimice la probabilidad de mal apego terapéutico. Por lo general, tales opciones incluyen el tratamiento autoadministrado sin supervisión, tratamiento observado directamente en persona (DOT, *directly observed therapy*) y DOT no diario (p. ej., supervisión no de cada dosis, pero sí semanal o unas cuantas veces por semana) en un sitio acordado por el paciente y el profesional de salud, con delegación de la responsabilidad supervisora a una persona

calificada. La supervisión directa de la observancia es crucial en vista de la falta de herramientas para predecir con exactitud la observancia con el tratamiento autoadministrado y de la importancia de la TB en la salud pública. La OMS, junto con la ATS, los CDC y la IDSA, señala que lo ideal es que todos los pacientes tengan supervisión directa del tratamiento, en particular durante la fase inicial, con apoyo social apropiado basado en una estrategia centrada en el paciente, como se describió antes. En varios países, el personal que supervisa el tratamiento casi siempre está disponible a través de programas de control de TB de los departamentos de salud pública local, a menudo incluye miembros de la comunidad aceptados por el paciente y que reciben el entrenamiento y educación apropiados de los trabajadores de salud para realizar el papel de supervisor. Está demostrado que la supervisión directa con apoyo social aumenta en forma significativa la proporción de pacientes que completan el tratamiento en todas las instituciones y reduce la probabilidad de falla terapéutica, recaída e incumplimiento. En general, se recomienda el DOT en la comunidad o en casa sobre el DOT en una institución o el tratamiento no supervisado; se recomienda el DOT administrado por proveedores legos entrenados o trabajadores de la salud sobre el DOT administrado por familiares. En fecha reciente, una comparación de tratamiento observado por video con DOT en persona mostró resultados similares. El tratamiento observado por video puede reemplazar al DOT cuando el acceso a Internet es bueno y se cuenta con tecnología de comunicación por video (p. ej., teléfonos inteligentes, tabletas, computadoras). El sistema puede ser organizado y operado en forma adecuada por profesionales de salud y pacientes. Otras herramientas digitales para la salud facilitan la vigilancia del cumplimiento, como los monitores digitales de medicamentos; estos monitores registran cuando se abre la caja del fármaco, con opciones para emitir señales audibles o un mensaje corto para recordar a los pacientes que tomen el medicamento. Estas herramientas se personalizan a las necesidades y preferencias del paciente individual y del profesional.

Además de las medidas mencionadas para favorecer la observancia, se recomienda la entrega de productos combinados en dosis fijas que reducen el número de tabletas que el paciente debe deglutar, en lugar de formulaciones separadas de los fármacos. Existen productos combinados con dosis fijas (p. ej., isoniazida/rifampicina, isoniazida/rifampicina/pirazinamida e isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol). Las combinaciones en dosis fijas aumentan la satisfacción del paciente y son muy recomendables para minimizar la probabilidad de errores en la prescripción y de desarrollo de resistencia farmacológica como resultado de la monoterapia si un fármaco está agotado o si el paciente prefiere un medicamento sobre otros. Además, estas combinaciones facilitan la gestión programática de la procuración y suministro. Antes, en algunas formulaciones de estos productos combinados, la biodisponibilidad de la rifampicina era inferior a la estándar. Las autoridades regulatorias estrictas deben asegurar que los productos combinados son de buena calidad. Sin embargo, este tipo de aseguramiento de calidad no siempre opera en los países con ingresos bajos. Los médicos que prescriben deben estar conscientes de este problema potencial.

## VIGILANCIA DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y DE TOXICIDAD FARMACOLÓGICA

La valoración bacteriológica mediante sistemas de cultivo líquido comerciales (o cuando no se cuenta aún con la capacidad para el cultivo líquido, mediante microscopía del frotis) es esencial para vigilar la respuesta al tratamiento de la TB. Además, debe pesarse al paciente con regularidad y ajustar la dosis farmacológica ante cualquier cambio ponderal significativo. En los pacientes con enfermedad pulmonar debe hacerse una valoración mensual del esputo hasta que los cultivos sean negativos para permitir la detección oportuna de la falla terapéutica. Con el régimen estándar de primera línea de 6 meses, más del 80% de los pacientes tiene cultivos de esputo negativo al final del segundo mes de tratamiento. Para el final del tercer mes, el esputo de todos los pacientes debe ser negativo. En algunos casos, sobre todo aquellos con enfermedad cavitaria extensa y grandes cantidades de microorganismos, la conversión del frotis AFB puede retrasarse respecto a la conversión del cultivo. Se supone que este fenómeno se debe a la expectoración y visualización microscópica de bacilos muertos. Por tanto, conforme aumenta la capacidad, la microscopía del frotis debe abandonarse en forma gradual como herramienta de vigilancia en favor del cultivo líquido. Como se indicó antes, los pacientes con enfermedad cavitaria en los que la conversión del cultivo de esputo no se logra en 2 meses, requieren pruebas inmediatas para resistencia farmacológica. Cuando

los cultivos de esputo de un paciente se mantienen positivos luego de 3 meses o más, es probable que haya la falla terapéutica y resistencia farmacológica o inobservancia del tratamiento, y las pruebas de resistencia farmacológica deben guiar la elección de la mejor alternativa terapéutica (véase más adelante). Hay que obtener una muestra de esputo al final del tratamiento para documentar la curación. Si los cultivos micobacterianos aún no están disponibles, debe realizarse la vigilancia mediante frotis de AFB a los 2, 5 y 6 meses. La vigilancia bacteriológica de los pacientes con TB extrapulmonar es más difícil y a menudo, imposible. En estos casos, la respuesta terapéutica debe valorarse con los datos clínicos y radiográficos.

La vigilancia de la respuesta al tratamiento farmacológico mediante tecnología de amplificación de ácido nucleico, como la prueba Xpert MTB/RIF, no es adecuada porque estas pruebas pueden tener resultados positivos en presencia de bacilos no viables. Tampoco se recomiendan las radiografías en serie porque los cambios radiográficos pueden retrasarse con respecto a la respuesta bacteriológica y no son muy sensibles. Después de completar el tratamiento, no se recomienda el examen de esputo ni la radiografía torácica para el seguimiento sistemático. Sin embargo, una radiografía torácica obtenida al final del tratamiento puede tener utilidad comparativa, en caso que el paciente desarrolle síntomas de TB recidivante meses o años después. Es preciso instruir a los pacientes para que acudan pronto a una valoración médica en caso que se presenten tales síntomas.

Durante el tratamiento, se vigila el posible desarrollo de efectos secundarios originados por los fármacos. La reacción secundaria más importante es la hepatitis. Los pacientes deben conocer en detalle los síntomas de la hepatitis inducida por los fármacos (p. ej., orina oscura, pérdida de apetito), y siempre que se presenten esos síntomas hay que aconsejarles interrumpir el tratamiento de inmediato y acudir a su médico. Aunque no se aconseja sistemáticamente la vigilancia bioquímica, todos los pacientes adultos deben tener unos valores basales de las pruebas funcionales hepáticas (p. ej., análisis de las aminotransferasas hepáticas y de la bilirrubina sérica). Los pacientes mayores, los que tienen antecedente de hepatopatía (especialmente hepatitis C) y los que consumen alcohol a diario deben estar vigilados de modo estricto (es decir, cada mes), con determinaciones repetidas de las aminotransferasas durante la primera fase del tratamiento. Hasta 20% de los pacientes experimenta ligeras elevaciones de la aspartato aminotransferasa (hasta el triple del límite superior normal) sin síntomas asociados ni consecuencia alguna. El tratamiento debe interrumpirse en los pacientes con síntomas de hepatitis y en los que tienen elevaciones intensas (cinco o seis veces lo normal) de la aspartato aminotransferasa, para volver a administrar los fármacos, uno a uno, después de que la función hepática se haya normalizado. Las reacciones de hipersensibilidad suelen obligar a suspender todos los fármacos y a probar nuevamente su tolerancia para descubrir al medicamento causante. Puesto que hay muchos esquemas terapéuticos, no suele ser necesario desensibilizar al paciente (aunque se puede hacer). La hiperuricemia y las artralgias causadas por la pirazinamida en general se pueden tratar con ácido acetilsalicílico; sin embargo, la pirazinamida debe suspenderse si se desarrolla artritis gótica. Los pacientes que presentan trombocitopenia autoinmunitaria secundaria al tratamiento con rifampicina no deben tomar ese fármaco en lo sucesivo. Igualmente, la presencia de neuritis óptica debida al etambutol es un signo que obliga a interrumpir definitivamente los fármacos correspondientes. Otras manifestaciones frecuentes de intolerancia a los fármacos, como el prurito y las molestias digestivas, se pueden tratar como de costumbre sin necesidad de interrumpir el tratamiento. La farmacoterapia de segunda línea para la TB resistente se acompaña de diversas reacciones farmacológicas adversas que son más frecuentes y graves que en pacientes tratados con regímenes de primera línea para TB (véase adelante). La probabilidad de interacciones entre los fármacos también es mayor cuando se usan los regímenes de segunda línea.

## FRACASOS TERAPÉUTICOS Y RECIDIVAS

Como ya se ha señalado, se debe sospechar fracaso terapéutico cuando los cultivos (o los frotis de esputo cuando no se cuenta con cultivos) se mantienen positivos después de 3 meses de tratamiento. Para tratar a tales personas, es obligatorio repetir de manera urgente la prueba del aislado actual (o evaluarlo por primera vez si por alguna razón no se realizó una prueba de susceptibilidad molecular al inicio del tratamiento) a fin de conocer la susceptibilidad a los fármacos de primera línea y si se detecta resistencia a rifampicina, también la susceptibilidad a los

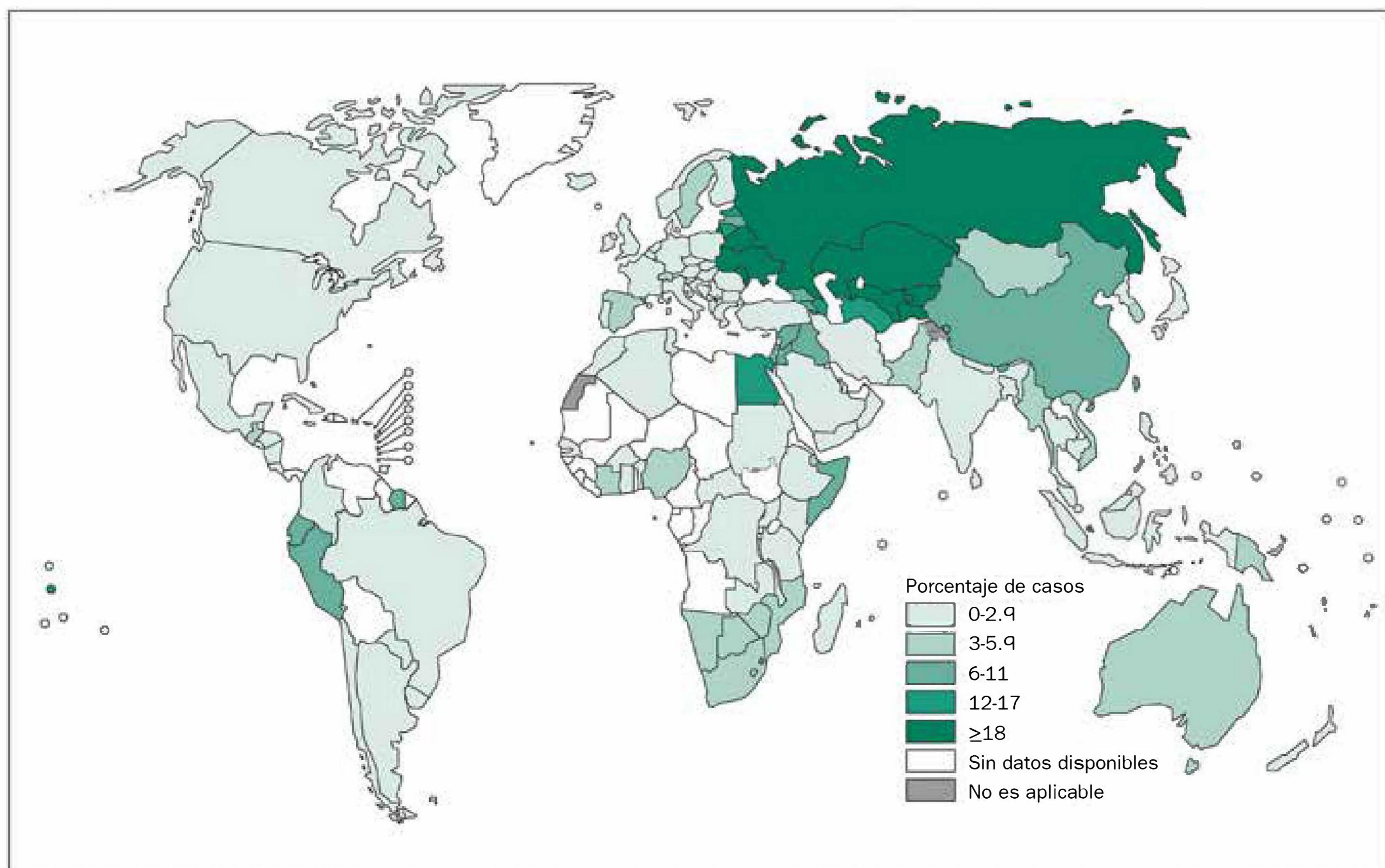
de segunda línea. La estrategia terapéutica debe comenzar con pruebas moleculares para valorar la resistencia al menos a la rifampicina e isoniazida. Como se espera que los resultados se obtengan en unos cuantos días, los cambios en el régimen deben posponerse hasta entonces. Sin embargo, si la situación clínica del paciente se deteriora de forma rápida, quizá convenga realizar un primer cambio de tratamiento. En este último caso se añade siempre, por norma, más de un fármaco al esquema que ha fracasado; de preferencia dos o tres juntos al régimen fallido; en la práctica, está indicado iniciar un régimen empírico para MDR-TB (véase "TB resistente a fármacos" más adelante). El paciente puede seguir tomando isoniazida y rifampicina junto con los nuevos fármacos hasta que se obtengan los resultados de las pruebas de sensibilidad.

En las personas que muestran recidiva después de que, al parecer, se obtuvieron buenos resultados con el tratamiento (recidivas), son menores las posibilidades de que tengan cepas farmacorresistentes, que los pacientes en que ha sido ineficaz el tratamiento. La resistencia adquirida es infrecuente entre las cepas de pacientes en los que la recaída sigue a la culminación adecuada de un régimen estándar de 6 meses. La decisión terapéutica depende de una valoración general del riesgo de resistencia farmacológica, la gravedad del caso y los resultados de las pruebas rápidas de susceptibilidad. Los individuos en quienes el tratamiento fue ineficaz o con recurrencia con una alta probabilidad de MDR-TB, deben recibir un esquema terapéutico que incluya fármacos de segunda línea con base en sus antecedentes de tratamiento antituberculoso y los perfiles de resistencia a medicamentos en esa población (cuadro 173-3). Una vez que se cuente con los resultados de los estudios de susceptibilidad a fármacos, habrá que hacer ajustes en el esquema medicamentoso con base en tales datos.

#### TB RESISTENTE A FÁRMACOS

 Las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos individuales surgen por mutaciones puntuales espontáneas en el genoma micobacteriano que ocurren con tasas bajas, pero predecibles ( $10^{-7}$ - $10^{-10}$  para los fármacos clave). La resistencia a la rifampicina se

relaciona con mutaciones en el gen *rpoB* en 95% de los casos, la resistencia a isoniazida con mutaciones sobre todo en el gen *katG* (50-95% de los casos) y la región promotora del gen *inhA* (hasta 45%), la resistencia a pirazinamida en el gen *pncA* (hasta 98%) y al etambutol en el gen *embB* (50-65%), la resistencia a las fluoroquinolonas en los genes *gyrA-gyrB* (75-95%) y a los aminoglucósidos sobre todo en el gen *rrs* (hasta 80%); la mutación C-12T es la más frecuente en la región promotora *eis*, relacionada con resistencia a aminoglucósidos, sobre todo en países de Europa Oriental. Como no hay resistencia cruzada entre las clases de fármacos de uso frecuente, la probabilidad de que una cepa sea resistente a dos clases farmacológicas es el producto de las probabilidades de resistencia a cada clase y por tanto, es baja. El desarrollo de TB resistente a fármacos casi siempre ocurre después de la monoterapia; es decir, la falla del médico para prescribir al menos dos fármacos a los que los bacilos tuberculosos sean susceptibles; de que el paciente absorba o tome en forma adecuada el tratamiento prescrito; o de la biodisponibilidad de fármacos o preparaciones de mala calidad (p. ej., debido a la trituración de las tabletas). La TB resistente a fármacos puede ser primaria o adquirida. En la resistencia farmacológica primaria, el paciente está infectado desde el principio con una cepa resistente a fármacos. La resistencia adquirida se desarrolla en la cepa infectante durante el tratamiento. En Norteamérica, Europa Occidental, la mayor parte de Latinoamérica y estados del Golfo Pérsico, las tasas de resistencia primaria suelen ser bajas y la resistencia a la isoniazida es la más frecuente. Aunque en Estados Unidos las tasas de resistencia primaria a isoniazida se han mantenido estables en casi 7-8%, la tasa de MDR-TB primaria ha disminuido de 2.5% en 1993 a <1% desde 2000. Como se describió antes, la MDR-TB es un problema cada vez más grave en algunas regiones, sobre todo en los países de la antigua Unión Soviética y algunos países de Asia (fig. 173-11). Aún más grave es la presencia de cepas MDR que también son resistentes a los fármacos de segunda línea adicionales usados en el tratamiento. Éstas incluyen cepas XDR-TB, que por definición son resistentes a cualquiera de las fluoroquinolonas y a cualquier agente inyectable de segunda línea. La creación de resistencia a fármacos puede prevenirse con el cumplimiento de los principios de tratamiento sólido: inclusión de al menos dos fárma-



**FIGURA 173-11** Porcentaje de nuevos casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos/rifampicina en todos los países encuestados por la OMS/Global Drug Resistance Surveillance Project durante el periodo 1994 a 2016. Las cifras se basan en el año más reciente para el que se informaron datos, lo cual varía de un país a otro. Los datos informados antes de 2002 no se muestran. (Véase también el pie de la figura 173-2. Por cortesía del Global TB Programme, OMS; con autorización.)

cos bactericidas de calidad asegurada a los que el microorganismo sea susceptible; uso de regímenes combinados efectivos; supervisión del tratamiento con apoyo al paciente y verificación de que los pacientes completen el ciclo terapéutico prescrito. El uso de productos en combinación con dosis fijas puede prevenir el uso selectivo de medicamentos y por tanto, quizás pueda proteger contra el desarrollo de resistencia farmacológica. La transmisión de cepas resistentes a fármacos puede prevenirse con la implementación de medidas para control de infección respiratoria (véase más adelante) y con la detección temprana de personas con TB activa, seguida del inicio inmediato del tratamiento con un régimen efectivo.

**TB resistente a isoniazida** Para el tratamiento de pacientes con enfermedad resistente a isoniazida se recomienda una combinación de rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina por 6 meses. Este régimen que contiene fluoroquinolona no debe usarse hasta que se haya descartado la resistencia a rifampicina mediante una prueba diagnóstica confiable, a fin de evitar el tratamiento inadvertido de MDR-TB con un régimen inapropiado. Lo ideal es que también se realice una prueba de laboratorio de susceptibilidad para las fluoroquinolonas y pirazinamida. Si la fluoroquinolona está contraindicada por intolerancia o resistencia, el paciente puede recibir un régimen de 6 meses de rifampicina, etambutol y pirazinamida. Es probable que la isoniazida no contribuya al resultado exitoso en estos regímenes, pero puede conservarse (también para facilitar el tratamiento con la formulación con dosis fijas de los cuatro fármacos). Es improbable que otros fármacos, como los aminoglucósidos inyectables, tengan un sitio en el tratamiento de la mayoría de los casos de TB resistentes a isoniazida. Sin embargo, pueden considerarse en presencia de resistencia adicional (p. ej., a pirazinamida o etambutol) o de intolerancia farmacológica.

**RR-TB, MDR-TB y XDR-TB** La MDR-TB, en la que los bacilos son resistentes (al menos) a isoniazida y rifampicina, es más difícil de tratar que la enfermedad causada por organismos susceptibles a fármacos porque estos dos bactericidas son los agentes de primera línea más potentes disponibles y porque no es infrecuente que también haya resistencia relacionada a otros fármacos de primera línea (p. ej., etambutol). El tratamiento para RR-TB y MDR-TB siempre ha sido tema de gran debate por su complejidad, larga duración, toxicidad y eficacia limitada, así como por el costo de la mayor parte de los fármacos de segunda línea y por la falta de estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo para respaldar las combinaciones. Hasta hace poco, las recomendaciones se basaban sobre todo en evidencia de baja calidad de estudios de observación y en el consenso de los expertos sobre la mejor práctica. Los avances recientes, incluida la acumulación de conjuntos de datos individuales de pacientes tratados en todo el mundo y la publicación de hallazgos de dos estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo (el estudio STREAM Etapa 1 que compara un régimen más corto de 9 meses para MDR-TB con el régimen previo de la OMS y el estudio 213 fase 3 de Otsuka 213 que compara la adición del nuevo fármaco delamanida al régimen previo optimizado de la OMS con la adición de placebo), condujo a la actualización a mediados de 2018 en la guía de la OMS para el tratamiento de MDR-TB y todos los demás casos de RR-TB en los que la resistencia a la isoniazida está ausente o se desconoce. Las recomendaciones fueron informadas sobre todo mediante un metaanálisis de los datos agrupados de los estudios más recientes.

Con base en esta revisión reciente y la revisión subsiguiente a las recomendaciones previas, ahora la OMS recomienda dos estrategias: 1) un régimen más largo de 18-20 meses de duración, consistente en una combinación óptima de fármacos orales elegidos según un enfoque racional derivado de la información más reciente; y 2) en pacientes elegibles, un régimen estandarizado más corto de 9-12 meses de duración. Aunque es probable que cualquier recomendación cambie con los nuevos datos que surjan en el futuro próximo, el régimen más largo es la opción preferida en la actualidad, ya que se administra por vía oral y tiene menor probabilidad de falla terapéutica o recaída que el régimen más corto, si se completa según lo recomendado. Sin embargo, es necesario que los pacientes estén bien informados y bajo vigilancia estrecha, ya que la intolerancia farmacológica y los efectos colaterales se mantienen como preocupaciones sustanciales y este régimen es dos veces más prolongado que el régimen corto, con un riesgo mayor consecuente de interrupción terapéutica.

**Régimen largo para MDR-TB** En pacientes con MDR/RR-TB, en particular aquellos cuyas cepas infectantes tienen resistencia adicional co-

nocida o supuesta (p. ej., resistencia a fluoroquinolonas, los fármacos inyectables o ambos [XDR-TB]), o que por alguna otra razón no califican para un régimen corto (véase más adelante), se recomienda un régimen más largo. El cuadro 173-4 muestra el agrupamiento de fármacos que recomienda la OMS hoy en día y la estrategia para diseñar un régimen más largo para niños. El nuevo régimen, compuesto en lo posible sólo por fármacos del grupo A y el grupo B, tiene diferencias importantes con los recomendados antes. Se fomenta el uso de bedaquilina y linezolid, junto con una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina), siempre que sea posible en todos los pacientes. La clofazimina y la cicloserina (grupo B) son las dos opciones preferidas para agregar a los medicamentos del grupo A. Los fármacos del grupo C pueden sustituir a los de los grupos A y B que no pueden usarse y la elección debe basarse en las pruebas de susceptibilidad farmacológica, niveles de resistencia farmacológica en la población, antecedentes de uso previo de estos fármacos en el paciente y la posible intolerancia o toxicidad. Los compuestos inyectables (p. ej., amikacina, estreptomicina y los carbapenémicos) tienen una prioridad menor; la implicación es que un régimen completamente oral es la primera elección y la opción más deseable para la mayoría de los pacientes. La kanamicina y la capreomicina se retiraron de la lista de fármacos potenciales, ambos se relacionan con mayor riesgo de falla y recaída en los regímenes más largos en los que se usaron. Se recomienda un ciclo terapéutico de al menos 18-20 meses, pero la duración depende de la respuesta del paciente. Las consideraciones importantes cuando se trata a pacientes con MDR-TB incluyen la seguridad y efectividad de la bedaquilina por más de 6 meses, que por ahora se desconocen. Cuando este fármaco se administró además de un régimen optimizado para MDR-TB durante las primeras 24 semanas, aceleró la conversión del esputo en estudios clínicos fase 2B. Tampoco está clara la duración ideal del uso de linezolid, que es muy efectiva cuando se administra durante al menos 6 meses, aunque también causa toxicidad con mucha frecuencia (p. ej., neuropatía periférica y óptica y supresión de la médula ósea). Otras consideraciones se refieren al uso de pirazinamida y de los aminoglucósidos amikacina y estreptomicina, que ahora se limita a casos con susceptibilidad comprobada a esos compuestos.

El papel de la delamanida en el tratamiento de MDR-TB aún está por valorarse, aunque como se indicó antes, los datos del estudio clínico fase 3 con este compuesto como adición al régimen más largo recomendado antes por la OMS no mostraron una tasa más alta de éxito terapéutico con respecto al régimen de fondo más placebo. Además, la evidencia sobre la seguridad y efectividad de delamanida administrada por más de 6 meses todavía está incompleta. La información sobre el uso simultáneo de delamanida y bedaquilina todavía es insuficiente para una recomendación; por tanto, es prudente limitar el uso de esta combinación a estudios clínicos o a situaciones en las que no hay otra opción disponible.

**Régimen más corto para MDR-TB** Los resultados del estudio STREAM Etapa 1 mostraron que, en pacientes elegibles, la eficacia del régimen estandarizado de 9 a 12 meses es similar a la del régimen recomendado antes por OMS de 18 a 24 meses. Estos hallazgos son consistentes con los datos de estudios de observación, aunque el riesgo de falla o recaída puede ser mayor que para los regímenes más prolongados que incluyen fármacos más potentes, como bedaquilina y linezolid. Por tanto, en el contexto de un programa que ya usa el régimen estandarizado más corto para MDR-TB con buenos resultados y tiene todos los fármacos disponibles y cuando es posible vigilar la toxicidad farmacológica, aún puede ofrecerse a los pacientes con MDR o RR-TB un régimen más corto estandarizado de siete fármacos para la MDR-TB que se administra por 9-12 meses. Los criterios usados para definir a los pacientes elegibles se listan en el cuadro 173-5. A los adultos y niños elegibles para el régimen más corto aún puede dárseles la opción de un nuevo régimen más largo, si existe un apoyo adecuado para el cumplimiento de la duración completa. Con el régimen más largo, la probabilidad de curación-recaída puede aumentarse y la administración es completamente oral. El régimen más corto recomendado consiste en 4-6 meses de amikacina (en lugar de kanamicina), moxifloxacina, clofazimina, protoniamida (o etionamida), pirazinamida, isoniazida en dosis alta (10-15 mg/kg al día) y etambutol, seguidos por 5 meses de moxifloxacina, clofazimina, pirazinamida y etambutol. Como con cualquier régimen antituberculoso, el riesgo de generar resistencia adicional es alto si el régimen se usa en forma incorrecta. Además, dada la falta de evidencia, no deben hacerse variaciones al régimen más corto estandarizado mediante el reemplazo de cualquiera de los siete fárma-

**CUADRO 173-4 Grupos de fármacos recomendados para usar en regímenes prolongados para MDR-TB y estrategia para el diseño de un régimen más prolongado para adultos y niños**

GRUPO	FÁRMACO
Grupo A: Fármacos que deben priorizarse e incluirse en todos los regímenes, a menos que no puedan usarse	Levofloxacina o moxifloxacina Bedaquilina Linezolid
Grupo B: Fármacos que se agregan en todos los regímenes, a menos que no puedan usarse	Clofazimina Cicloserina o terizidona
Grupo C: Fármacos que se usan para completar el régimen y cuando los fármacos de los grupos A y B no pueden usarse	Etambutol Delamanida Pirazinamida Imipenem-cilastatina o meropenem Amikacina (o estreptomicina) Etionamida o protionamida Ácido p-aminosalicílico

Fuente: Adaptado a partir de la World Health Organization, 2018.

cos (p. ej., el fármaco inyectable amikacina con bedaquilina u otros compuestos orales), excepto como parte de un estudio.

Como en las recomendaciones pasadas, debe obtenerse el consentimiento informado de los pacientes tratados con todos los regímenes para MDR-TB y se recomienda la vigilancia activa de la seguridad de los fármacos para TB. Los pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo QT (bedaquilina, delamanida, clofazimina y fluoroquinolonas) deben mantenerse bajo vigilancia estrecha, con electrocardiografía al inicio del tratamiento y repetida durante éste; los pacientes con intervalo QTc >500 ms o antecedente de arritmias ventriculares no deben recibir estos compuestos. Las personas que toman amikacina deben someterse a audiometría periódica para detectar cualquier pérdida auditiva en forma temprana. Los incentivos y otras formas de apoyo pueden alentar a los pacientes a no interrumpir su tratamiento.

Los pacientes con patrones complejos de MDR-TB y aquellos con XDR-TB (N.B., una definición que podría cambiar en el futuro, dadas las nuevas recomendaciones de la OMS que redujeron a los compuestos inyectables a un papel secundario en el tratamiento) tienen menos opciones terapéuticas y un peor pronóstico. Sin embargo, el nuevo régimen más largo ofrece más opciones para un régimen tolerable con efectividad y tolerancia razonables. El diseño de los regímenes para patrones complejos de MDR-TB sigue los mismos principios descritos en el cuadro 173-4, con selección de los compuestos con efectividad y tolerancia probable. Los estudios de observación mostraron que el tratamiento intensivo de los pacientes con XDR-TB, con pruebas tempranas de susceptibilidad farmacológica, que usan una combinación racional de al menos cinco fármacos efectivos, observancia estricta con tratamiento bajo observación directa, vigilancia bacteriológica mensual y apoyo intensivo al paciente, pueden aumentar la probabilidad de curación y prevención de la muerte, aparte de interrumpir la transmisión. Para personas con enfermedad localizada y reserva pulmonar suficiente, la lobectomía o la resección en cuña pueden considerarse como parte del tratamiento. Un nuevo régimen compuesto por bedaquilina, el compuesto nitroimidazol pretomanida y linezolid (BPAL) está en valoración por parte de la Global Alliance for TB Drug Development en Sudáfrica en pacientes con XDR-TB, así como en pacientes con MDR-TB que no toleran el tratamiento o que tuvieron falla terapéutica. La tasa de curación ha estado entre 85 y 90% después de un ciclo terapéutico de 6 meses. Si los resultados finales para la cohorte completa de pacientes (disponible a mediados de 2019) confirmaran la tasa actual de éxito, este régimen prometedor puede volverse una opción terapéutica importante en el futuro. Otro régimen que evalúa la Global Alliance está compuesto por bedaquilina, pretomanida, moxifloxacina y pirazinamida (BPAMZ). En un estudio fase 2B, los pacientes con MDR-TB tuvieron cultivos negativos luego de 8 semanas de tratamiento, tres veces más rápido que los pacientes con TB sensible a fármacos tratados con el régimen estándar. El régimen BPAMZ está en estudio para MDR-TB y para TB susceptible a fármacos con la finalidad de reducir la duración del tratamiento a 6 y 4 meses, respectivamente. Los resultados se esperan en 2021.

Como el tratamiento de la MDR-TB y otras formas complejas de MDR-TB se complica por factores sociales y médicos, lo ideal es que la atención de los pacientes graves se realice en centros especializados o en su defecto, en el contexto de programas con recursos y capacidad adecuados, incluido el apoyo comunitario. Cuando los pacientes se encuentran en condiciones estables, debe priorizarse el tratamiento y el cuidado ambulatorios en una instalación de salud descentralizada, ya que esta estrategia puede aumentar el éxito terapéutico y reducir la pérdida en el seguimiento. Sin embargo, este enfoque no debe descartar la hospitalización cuando sea necesaria. Las medidas para control de infección respiratoria deben aplicarse en todo momento. Como parte de un enfoque centrado en el paciente, los cuidados paliativos y del final de la vida deben ser una prioridad cuando se agotan todas las opciones terapéuticas recomendadas.

#### TB RELACIONADA CON VIH

Varios estudios observacionales y estudios con grupos testigo y asignación al azar mostraron que el tratamiento de la TB relacionada con VIH con antituberculosos y ART simultáneo se relaciona con un descenso significativo en el riesgo de muerte y fenómenos relacionados con el sida. La evidencia de estudios con grupos testigo y asignación al azar muestra que el inicio oportuno del ART durante el tratamiento antituberculoso se relaciona con una reducción de 34 a 68% en las tasas de mortalidad, con resultados buenos sobre todo en pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ <50/ $\mu$ L. Por tanto, el objetivo principal en el tratamiento de la TB asociada con VIH es iniciar el régimen antituberculoso y de inmediato considerar el inicio o continuación del ART. Todos los pacientes con TB y VIH, cualquiera que sea su conteo de linfocitos T CD4+, son candidatos para ART y lo ideal es iniciarla en cuanto sea posible después del diagnóstico de TB y en las primeras 8 semanas del tratamiento antituberculoso. Sin embargo, el ART debe iniciarse en las primeras 2 semanas del tratamiento para TB en cuanto la cifra de linfocitos T CD4+ sea <50/ $\mu$ L. En general, el tratamiento diario estándar de 6 meses tiene la misma efectividad en pacientes con o sin VIH en la TB susceptible a fármacos. Como en cualquier otro paciente con TB, no deben usarse regímenes intermitentes en personas infectadas con VIH. En cuanto a cualquier otro adulto con VIH (cap. 197), el ART de primera línea para pacientes con TB debe consistir en dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) más un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (NNRTI, *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor*) o un inhibidor de la integrasa. Aunque las modalidades terapéuticas para TB son similares a las de pacientes sin VIH, los efectos farmacológicos secundarios pueden ser más intensos en pacientes con VIH. Al respecto, deben hacerse tres consideraciones importantes: una mayor frecuencia de reacciones paradójicas; interacciones entre los componentes del ART y las rifamicinas; y desarrollo de resistencia a rifampicina con el tratamiento intermitente. El IRIS (exacerbación de síntomas y signos de la TB) ya se describió antes. La rifampicina, un potente inductor de enzimas del sistema citocromo P450, reduce la concentración sérica de muchos inhibidores de la proteasa de VIH y algunos NNRTI, fármacos esenciales en el ART. En tales casos, la rifabutina, que tiene mucho menor actividad enzimática, se ha usado en lugar de la rifampicina. Sin embargo, todavía se valoran los ajustes en las dosis de rifabutina y los inhibidores de la proteasa. Varios estudios clínicos encontraron que los pacientes con TB relacionada con VIH con inmunosupresión avanzada (p. ej., cifra de linfocitos T CD4+ <100/ $\mu$ L) tienden a la falla terapéutica y la recidiva con microorganismos resistentes a la rifampicina cuando se tratan con tratamientos "muy intermitentes" (o sea, una o dos veces a la semana) que incluyen rifampicina. Por consiguiente, se recomienda que todos los pacientes con TB infectados con VIH reciban sólo un esquema terapéutico con rifampicina si se administra a diario. Como las recomendaciones se actualizan con frecuencia se aconseja consultar los siguientes sitios: [www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv), [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb), [www.cdc.gov/hiv](http://www.cdc.gov/hiv) y [www.cdc.gov/tb](http://www.cdc.gov/tb).

#### SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

Aunque los estudios clínicos comparativos de tratamiento para TB extrapulmonar son limitados, la evidencia disponible indica que la mayoría de las formas de enfermedad puede tratarse con el tratamiento de 6 meses recomendado para pacientes con enfermedad pulmonar. Para la meningitis tuberculosa, la ATS, los CDC y la IDSA recomiendan extender la fase de continuación por 7-10 meses. La OMS y la American Academy of Pediatrics recomiendan que los niños con TB ósea y ar-

ticular, meningitis tuberculosa o TB miliar reciben hasta 12 meses de tratamiento. La terapéutica antituberculosa puede complicarse por trastornos médicos subyacentes que ameriten consideración especial. Por lo regular, los pacientes con insuficiencia renal crónica no deben recibir aminoglucósidos, y sólo deben tratarse con etambutol si puede vigilarse la concentración sérica del fármaco. La isoniazida, rifampicina y pirazinamida pueden administrarse en las dosis usuales en la insuficiencia renal leve a moderada, pero las dosis de isoniazida y pirazinamida deben reducirse en todos los pacientes con insuficiencia renal grave, salvo los que se mantienen con hemodiálisis. Los sujetos con enfermedad hepática representan un problema especial por la hepatotoxicidad de isoniazida, rifampicina y pirazinamida. Aquellos con insuficiencia hepática grave pueden tratarse con etambutol, estreptomicina y quizás otro fármaco (p. ej., una fluoroquinolona); si es necesario, la isoniazida y rifampicina pueden administrarse bajo supervisión estrecha. No debe usarse pirazinamida en pacientes con insuficiencia hepática. La silicotuberculosis amerita extensión de al menos 2 meses en el tratamiento.

El tratamiento de elección para embarazadas (cuadro 173-3) es de 9 meses con isoniazida y rifampicina complementadas con etambutol durante los primeros 2 meses. Aunque la OMS recomienda el uso habitual de pirazinamida para embarazadas, este fármaco no se recomienda en Estados Unidos porque no hay datos suficientes que documenten su inocuidad en el embarazo. La estreptomicina está contraindicada porque causa daño del VIII par craneal en el feto. El tratamiento para TB no es contraindicación para amamantar; la mayoría de los fármacos administrados se encuentran en pequeñas cantidades en la leche materna, aunque en concentraciones demasiado bajas para tener cualquier beneficio terapéutico o profiláctico para el lactante.

Los U.S. CDC Regional Training and Medical Consultation Centers ([www.cdc.gov/tb/education/rtdmc/](http://www.cdc.gov/tb/education/rtdmc/)) reciben consultas sobre casos de difícil tratamiento.

## PREVENCIÓN

La mejor forma de evitar la TB es diagnosticar y aislar rápidamente los casos infecciosos y emprender el tratamiento apropiado hasta que los pacientes sean calificados como no infectantes (por lo común 2 a 4 semanas después de comenzar el tratamiento apropiado) y se considere que la enfermedad ya curó. Otras estrategias consisten en la vacunación con BCG y el tratamiento de la infección tuberculosa latente en los individuos muy proclives a avanzar hasta la enfermedad activa.

## VACUNACIÓN CON BCG

La BCG se obtuvo de una cepa atenuada de *M. bovis* y se administró por primera vez al ser humano en 1921. En todo el mundo se dispone de diversas vacunas BCG; todas se derivan de la cepa original, pero las vacunas varían en eficacia, que va desde 80% hasta prácticamente cero en estudios clínicos con asignación al azar y comparados con placebo. En los recientes estudios observacionales (estudios de casos y grupos testigo, de cohortes históricas y transversales) se ha encontrado una gama igualmente amplia de eficacia en las regiones donde los lactantes se vacunan al nacer. Estos estudios y un metaanálisis también han demostrado que, con la vacunación, los lactantes y los niños pequeños quedan muy protegidos frente a las formas relativamente graves de la TB, como la meningitis tuberculosa y la TB miliar. La vacuna BCG es inocua y rara vez causa complicaciones graves. La respuesta hística local comienza 2 o 3 semanas después de la vacunación, con formación de cicatrices y curación en un plazo de 3 meses. En 1 a 10% de las personas vacunadas se presentan efectos secundarios; el más frecuente una úlcera en el sitio de la vacunación y una linfadenitis regional. Las cepas de las vacunas han producido osteomielitis casi una vez por cada millón de dosis, aproximadamente. La infección diseminada ("BCGitis") y la muerte debida a la BCG han ocurrido en uno a 10 casos por cada 10 millones de dosis administradas, aunque estos problemas han afectado casi exclusivamente a las personas con deficiencia inmunitaria, como los niños con el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave o los adultos infectados por el VIH. Tras la vacunación con BCG se produce positividad a la prueba de TST, que tiende a desvanecerse con el tiempo. La positividad o el tamaño de las reacciones cutáneas a la TST que se observan después de la vacunación no permiten prever el grado de protección conseguida.

En los países con gran prevalencia de TB se aconseja la vacunación sistemática con BCG al nacer. Sin embargo, en Estados Unidos y otros países de altos ingresos, dado el escaso riesgo de transmisión de la TB y el carác-

ter inseguro de la protección conferida por la BCG, nunca se ha recomendado su empleo generalizado. Los adultos y niños infectados con VIH no deben recibir la vacuna BCG. Tampoco deben recibirla los lactantes de quienes se desconoce su estado en relación con VIH, pero que tienen signos y síntomas compatibles con la infección por dicho virus o que nacieron de madres infectadas.

En el último decenio, se renovaron los esfuerzos de investigación y desarrollo para una nueva vacuna de TB y se han desarrollado y evaluado varios prospectos. La vacuna MVA-85A (una vacuna con virus de la viruela modificado como vector que expresa el antígeno 85A de *M. tuberculosis* inmunodominante), desarrollada en la University of Oxford, fue la primera vacuna en ser probada en un estudio fase 2B para prueba de concepto en lactantes de Sudáfrica. El objetivo era evaluar la eficacia de un nuevo prospecto de vacuna preventiva de la TB contra la TB clínica o la infección con *M. tuberculosis*. Los resultados se publicaron a principios de 2013: MVA-85A fue bien tolerada y tuvo un efecto inmunógeno modesto, pero no otorgó protección significativa contra la TB clínica o la infección con *M. tuberculosis*.

Apenas en 2017, había 12 prospectos de vacuna en varias etapas de estudios clínicos. Incluían células completas, células completas micobacterianas o lisados, vacunas con vector viral y otras con proteína recombinante adyuvante. Deben enfrentarse varias dificultades en el desarrollo de una vacuna contra TB. Por ejemplo, la falta de modelos animales predictivos y correlaciones de protección hacen que los estudios sean prolongados y costosos. Además, la decisión sobre si un prospecto de vacuna debe desarrollarse para prevenir una infección (antes de la exposición) o para prevenir la reactivación (posterior a la exposición) sin una comprensión exacta de su mecanismo de acción, es compleja. Por tanto, no es probable la introducción de una nueva vacuna a gran escala en un futuro cercano. Este paso necesitará una inversión intensificada y mucho mayor en investigación y desarrollo.

## TRATAMIENTO

### Infección tuberculosa latente

Se calcula que 1 700 millones de personas, más de la cuarta parte de la población humana, han sido infectadas con *M. tuberculosis*. Aunque sólo una pequeña fracción de estas infecciones evoluciona a la enfermedad activa, continuará el surgimiento de casos activos nuevos de esta reserva de personas con infección "latente". Desafortunadamente, por ahora no hay una prueba diagnóstica que sea el estándar de referencia que pueda confirmar la infección real (a diferencia de la memoria inmunitaria de la exposición previa) o que prediga cuáles individuos con LTBI desarrollarán TB activa. Pueden identificarse por TST o IGRA en las personas de los grupos de alto riesgo. Para la prueba cutánea se inyectan cinco unidades de tuberculina de PPD estabilizado con polisorbato por vía intradérmica en la superficie anterior del antebrazo (método de Mantoux). No se recomiendan las pruebas con punciones múltiples. Las reacciones se leen 48 a 72 h después como el diámetro (en milímetros) de induración, no se considera el diámetro del eritema. En algunas personas, la reactividad de la TST se desvanece con el tiempo, pero puede retirarse con una segunda prueba aplicada 1 semana o más después de la primera (o sea, prueba en dos pasos). Para personas que se someten de manera periódica a la prueba, como los trabajadores de salud e individuos que ingresan a instituciones de cuidados prolongados, la prueba inicial de dos pasos puede impedir la clasificación errónea subsiguiente de los que tienen reacciones reforzadas como si hubieran experimentado una conversión. El límite para una TST positiva (y por tanto, para tratamiento) se relaciona con la probabilidad de que la reacción representa una infección verdadera y con la probabilidad de que si el sujeto en verdad está infectado, desarrolle TB. El cuadro 173-6 muestra un límite posible para el grupo con riesgo. Por tanto, las reacciones positivas en personas con VIH, con contactos cercanos recientes y casos infecciosos, receptores de trasplantes, personas sin tratamiento previo cuya radiografía muestre lesiones fibróticas consistentes con TB antigua e individuos que reciben fármacos inmunosupresores se definen como un área de induración  $\geq 5$  mm de diámetro. Se usa un límite de 10 mm para definir las reacciones positivas en la mayoría de las demás personas con riesgo. Para sujetos con riesgo muy bajo de desarrollar TB en caso de estar infectados se usa un límite de 15 mm. (Salvo con fines de contratación, cuando se anticipa una detección longitudinal, la TST no está indicada en estas personas de bajo riesgo.) Una IGRA positiva se basa en las recomendaciones del fabricante. Sin

**CUADRO 173-5 Criterios para ofrecer el régimen más corto estandarizado a pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos o resistente a rifampicina (MDR/RR) Tuberculosis**

- Ausencia confirmada de resistencia o falta de sospecha de ineffectividad de un fármaco del régimen más corto para MDR-TB (excepto la resistencia a isoniazida)
- Ausencia de antecedente de exposición a uno o más fármacos de segunda línea usados en el régimen corto para MDR-TB por >1 mes (a menos que se confirme la susceptibilidad a estos fármacos de segunda línea)
- Ausencia de intolerancia a fármacos del régimen corto para MDR-TB o riesgo de toxicidad (p. ej., interacciones farmacológicas)
- Ausencia de embarazo
- Ausencia de TB diseminada, meníngea o del sistema nervioso central
- Ausencia de evidencia de enfermedad extrapulmonar en una persona infectada con HIV
- Disponibilidad de todos los fármacos del régimen corto para MDR-TB.

Fuente: Adaptado a partir de la World Health Organization, 2018.

embargo, la buena práctica clínica requiere la inclusión de los factores epidemiológicos y clínicos como guía para decidir si se implementa tratamiento para LTBI y para descartar de manera definitiva la TB activa antes de iniciar la quimioprofilaxis. La OMS recomienda las pruebas sistemáticas y el tratamiento de LTBI en los siguientes grupos de alto riesgo: personas con VIH; contactos adultos y pediátricos de pacientes con TB pulmonar infecciosa; pacientes que se preparan para trasplante orgánico o hematológico; pacientes con silicosis; personas que inician tratamiento anti-TNF, y enfermos que se someten a diálisis. Las prue-

**CUADRO 173-6 Tamaño de la reacción a la tuberculina y tratamiento de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis***

GRUPO DE RIESGO	TAMAÑO DE LA REACCIÓN A TUBERCULINA, MM
Personas infectadas con VIH	≥5
Contactos recientes de un paciente con TB	≥5 <sup>a</sup>
Receptores de trasplante	≥5
Personas con lesiones fibróticas consistentes con TB antigua o radiografía torácica	≥5
Personas immunodeprimidas; p. ej., por uso de glucocorticoides o inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa	≥5
Personas con trastornos médicos de alto riesgo <sup>b</sup>	≥5
Inmigrantes recientes (≤5 años) de países con alta prevalencia	≥10
Consumidores de drogas intravenosas	≥10
Personal de laboratorio micobacteriológico; residentes y empleados de instituciones congregadas de alto riesgo <sup>c</sup>	≥10
Niños <5 años de edad, niños y adolescentes expuestos a adultos de las categorías de alto riesgo	≥10
Personas con bajo riesgo <sup>d</sup>	≥15

<sup>a</sup> Los contactos negativos a tuberculina, en particular los niños, deben recibir profilaxis durante 2 a 3 meses después del final del contacto y deben someterse a TST repetidas. Los que tienen resultados negativos persistentes deben suspender la profilaxis. Los contactos infectados con VIH deben recibir un curso terapéutico completo, cualquiera que sea el resultado de la TST.

<sup>b</sup> Estos trastornos incluyen silicosis y nefropatía en etapa terminal tratada con hemodiálisis.

<sup>c</sup> Estas instituciones incluyen correccionales, asilos, refugios para indigentes y hospitales, así como otras instituciones de salud.

<sup>d</sup> Excepto para fines de contratación, en los que se anticipa la detección longitudinal con TST, ésta no se indica para personas de bajo riesgo. La decisión de omitir el tratamiento debe basarse en el riesgo y beneficio individuales.

Fuente: Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention: TB elimination – treatment options for latent tuberculosis infection (2011). Disponible en <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintestresults.pdf>

bas sistemáticas y el tratamiento para LTBI también deben considerarse en prisioneros, inmigrantes de países con alta prevalencia de TB, personas indigentes y consumidores de drogas ilegales.

Algunas personas con TST e IGRA negativas también son candidatas al tratamiento. Una vez que la valoración clínica apropiada descarta la TB activa, los lactantes y niños que entran en contacto con casos infecciosos deben tratarse para supuesta LTBI. Los sujetos infectados con VIH que se expusieron a un paciente con TB infecciosa deben recibir tratamiento, sin importar el resultado de la TST. Cualquier persona con VIH que sea prospecto para tratamiento de LTBI debe valorarse con cuidado para descartar la TB activa, en cuyo caso necesitaría tratamiento completo. El uso de un algoritmo clínico basado en cuatro síntomas (tos activa, fiebre, pérdida de peso y transpiración nocturna) ayuda a definir cuál paciente con VIH amerita tratamiento para LTBI. La ausencia de los cuatro síntomas tiende a descartar la TB activa. La presencia de alguno de esos síntomas amerita una búsqueda adicional de TB activa antes de iniciar el tratamiento para LTBI. Aunque la realización de la TST es prudente, no es indispensable debido a las dificultades logísticas en las personas con VIH en localizaciones con alta incidencia de TB y bajos recursos.

Entre las personas que viven con VIH y reciben ART, la conversión de la TST de negativa a positiva puede ocurrir durante los primeros meses de tratamiento. Las conversiones (de negativa a positiva) y las reverisiones (de positiva a negativa) son más frecuentes en las IGRA que en las TST entre los trabajadores de la salud que se practican pruebas en serie en Estados Unidos.

El objetivo del tratamiento de personas con LTBI seleccionadas es evitar la enfermedad activa. Los posibles prospectos para el tratamiento de LTBI se listan en el cuadro 173-6. Esta intervención (*farmacoterapia preventiva* o *quimioprofilaxis*) se basa en los resultados de un gran número de estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo en los que se demuestra que un curso de 6-9 meses de isoniazida reduce hasta en 90% el riesgo de TB activa en personas infectadas. El análisis de los datos disponibles indicó que la duración óptima del tratamiento con este fármaco era ~9 meses. En ausencia de reinfección, se cree que el efecto protector es de por vida. Los estudios clínicos mostraron que la isoniazida reduce las tasas de TB entre personas con TST positiva e infección por VIH. Los estudios en pacientes con VIH también demostraron la efectividad de cursos terapéuticos más cortos basados en rifampicina. Pueden usarse varios regímenes para tratar la LTBI ([cuadro](#)

**CUADRO 173-7 Regímenes recomendados y dosis farmacológicas para el tratamiento de la infección latente por *M. tuberculosis*<sup>a</sup>**

RÉGIMEN	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS
Isoniazida sola por 6 o 9 meses	Adultos: 5 mg/kg (máx., 300 mg) por día Niños: 10 mg/kg por día	Lesión hepática inducida por fármaco, náusea, vómito, dolor abdominal, exantema, neuropatía periférica, mareo, somnolencia, convulsión
Rifampicina sola por 3-4 meses	Adultos: 10 mg/kg por día Niños: 10 mg/kg (máx.: <45 kg, 450 mg; >45 kg, 600 mg) por día	Síndrome gripal, exantema, lesión hepática inducida por fármaco, anorexia, náusea, dolor abdominal, neutropenia, trombocitopenia, reacciones renales (p. ej., necrosis tubular aguda y nefritis intersticial)
Isoniazida más rifampicina por 3-4 meses	Igual al anterior	Igual al anterior
Rifapentina más isoniazida por 3 meses	Adultos y niños: Isoniazida: 15 mg/kg (900 mg) cada semana Rifapentina: 15-30 mg/kg (900 mg) cada semana	Reacciones de hipersensibilidad, exantema petequial, lesión hepática inducida por fármacos Anorexia, náusea, dolor abdominal Reacciones hipotensivas

<sup>a</sup> Véase el texto para obtener una descripción completa de la evidencia y las limitaciones de estos regímenes.

Fuente: Organización Mundial de la Salud.

**173-7).** El más usual se basa en isoniazida sola en dosis diaria de 5 mg/kg (hasta 300 mg/día) durante 9 meses. Con base en los análisis de rentabilidad y las preocupaciones sobre la factibilidad, hoy en día la OMS recomienda un periodo terapéutico de 6 meses. La isoniazida puede administrarse de manera intermitente (dos veces a la semana) en dosis de 15 mg/kg (hasta 900 mg), pero sólo como tratamiento observado de manera directa. Un tratamiento alternativo para adultos es rifampicina diaria durante 3 a 4 meses. En algunos países (p. ej., Reino Unido) se usa un tratamiento de 3 a 4 meses de isoniazida y rifampicina diarias, tanto en niños como en adultos sin infección por VIH. Un esquema recomendado antes de 2 meses con rifampicina y pirazinamida se relaciona con hepatotoxicidad grave, incluso letal, y ahora no suele recomendarse. Los tratamientos con rifampicina deben considerarse para personas con probabilidad de estar infectados con una cepa resistente a isoniazida. Un estudio clínico reciente mostró que un tratamiento de isoniazida (900 mg) y rifapentina (900 mg) administradas una vez a la semana por 12 semanas es tan efectivo como el tratamiento estándar de isoniazida por 9 meses. Este esquema se relacionó con un porcentaje más alto de culminación (82 frente a 69%) y menor hepatotoxicidad (0.4 frente a 2.7%) que la isoniazida sola, aunque la tasa de suspensión permanente por algún evento secundario fue más alta (4.9 frente a 3.7%).

En la actualidad, el tratamiento con isoniazida y rifapentina no se recomienda para niños menores de 2 años de edad, y embarazadas. La rifampicina y la rifapentina están contraindicadas en sujetos infectados con VIH que reciben inhibidores de la proteasa y la mayoría de los NNRTI. (El efavirenz es el fármaco más inocuo de esta clase de antirretrovirales para administración simultánea con una rifamicina.) Los estudios clínicos para valorar la eficacia de la administración prolongada de isoniazida (o sea, durante al menos 3 años) a personas con VIH en situaciones con alta transmisión de TB mostraron que este esquema terapéutico es más efectivo que uno de isoniazida por 9 meses, por lo que se recomienda en tales circunstancias. No debe administrarse isoniazida a personas con enfermedad hepática activa. A todas los individuos con riesgo alto de hepatotoxicidad (p. ej., los que abusan del alcohol a diario o tienen antecedente de enfermedad hepática) se les debe realizar una valoración inicial y luego mensual de la función hepática. Todos los pacientes deben informarse con cuidado acerca de la hepatitis y se les instruye para suspender de inmediato el uso del fármaco en caso de presentar algún síntoma. Además, durante todo el tratamiento debe verse y cuestionarse a los pacientes cada mes acerca de reacciones secundarias; no se debe entregar un suministro para más de 1 mes en cada visita.

El tratamiento de LTBI en las personas con probabilidad de estar infectadas con una cepa resistente a múltiples fármacos es difícil porque ningún tratamiento se ha valorado en estudios clínicos. Una alternativa es la observación estrecha para detectar signos iniciales de enfermedad. Sin embargo, en algunos contactos domésticos de alto riesgo de pacientes con MDR-TB (p. ej., niños, receptores de tratamiento inmunosupresor), puede considerarse el tratamiento preventivo con base en la valoración individualizada del riesgo y los criterios clínicos. Cuando no hay evidencia de eficacia de ningún régimen, los factores importantes en la decisión terapéutica incluyen la intensidad de la exposición, la certeza sobre un caso fuente, la información sobre el patrón de resistencia farmacológica del caso índice y los posibles efectos adversos. La selección del fármaco debe basarse en el perfil de susceptibilidad farmacológica del caso índice. Es necesario confirmar la infección con pruebas para LTBI.

A veces es más difícil asegurar el cumplimiento cuando se tratan pacientes con LTBI que con TB activa. Si los familiares de los casos activos están en tratamiento, la observancia y la vigilancia pueden ser más sencillas. Cuando es posible, el tratamiento supervisado aumenta la probabilidad de que se complete. Como en los casos activos, también puede ser útil la entrega de incentivos. Por ahora, ninguna evidencia muestra que el tratamiento de la LTBI conduzca al desarrollo significativo de resistencia farmacológica. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento para LTBI, es obligatorio descartar con cuidado la TB activa para prevenir el desarrollo de resistencia.

## ■ PRINCIPIOS PARA EL CONTROL DE LA TB

La mayor prioridad en cualquier programa de control de TB es la detección oportuna de casos y el suministro de un curso corto de tratamiento farmacológico a todos los pacientes con TB en las condiciones apropiadas para cada caso, incluido el tratamiento bajo observación directa y con apoyo social. Además, se recomienda la detección de grupos de alto riesgo,

incluidos inmigrantes de países con alta prevalencia, trabajadores migratorios, prisioneros, indigentes, drogadictos y personas seropositivas para VIH. Las personas con alto riesgo y TST o IGRA positivas deben tratarse para LTBI como se indicó antes. La investigación de contactos es un componente importante del control eficiente de la TB. En Estados Unidos y otros países se ha dado mucha atención a la transmisión de la TB (sobre todo en presencia de infección por VIH) en instituciones como hospitales, refugios para indigentes y prisiones. Las medidas para limitar esta transmisión incluyen aislamiento respiratorio de personas con sospecha de TB hasta que se compruebe que no son infecciosas (al menos por frotis AFB de esputo negativo), ventilación apropiada en habitaciones de pacientes con TB infecciosa, uso de radiación ultravioleta en áreas con mayor riesgo de transmisión de TB y detección periódica del personal que puede entrar en contacto con casos confirmados o sospechosos de TB. Antes, para identificar casos se recomendaban las pruebas radiográficas, en particular las realizadas con equipo portátil e imágenes en miniatura. Sin embargo, ahora la prevalencia de TB en países industrializados es lo bastante baja para que la "radiografía miniatura en masa" no sea rentable.

En países con prevalencia alta, la mayoría de los programas para control de TB han hecho un progreso notable para reducir la morbilidad y mortalidad desde mediados del decenio de 1990 mediante la adopción e implementación de la estrategia promovida por la OMS. Se calcula que entre 2000 y 2016 se salvó un estimado de 52.5 millones de vidas. Los elementos esenciales de la atención y control adecuados de la TB se establecieron a mediados de los años 1990 y consisten en intervenciones bien definidas que fueron la base de la "estrategia DOTS": detección temprana de casos mediante pruebas bacteriológicas de calidad asegurada; administración de tratamiento farmacológico estandarizado con curso corto, supervisión directa para asegurar la observancia terapéutica y el apoyo al paciente; un suministro de calidad comprobada, y sistemas efectivos de gestión de fármacos; y un sistema de vigilancia y valoración, con medición de impacto (incluida la valoración de resultados terapéuticos; p. ej., curación, culminación del tratamiento sin prueba bacteriológica de curación, muerte, falla terapéutica e incumplimiento en todos los casos registrados y notificados, así como medición del impacto de los métodos de control en los indicadores típicos de TB, como mortalidad, incidencia, prevalencia y resistencia farmacológica).

En 2006, la OMS indicó que aunque estos elementos esenciales se mantienen como los componentes fundamentales de cualquier estrategia de control, deben tomarse medidas adicionales para llegar a los objetivos de control de TB internacional. Estos pasos incluyeron solución de la TB relacionada con VIH y MDR-TB con medidas adicionales; operación en armonía con los servicios de salud generales; participación de todos los profesionales de salud, además de los proveedores públicos; empoderamiento de las personas con TB y sus comunidades; y activación y promoción de la investigación. Los International Standards for Tuberculosis Care basados en evidencia, enfocados en el diagnóstico, tratamiento y responsabilidades de salud pública, se introdujeron para su adopción difundida entre las sociedades médicas y profesionales, instituciones académicas y todos los médicos del mundo.

La atención y control de la TB relacionada con VIH son muy difíciles en los países en desarrollo porque las intervenciones existentes requieren la colaboración entre los programas de VIH/sida y de TB, además de los servicios estándar. Aunque los programas de TB deben realizar pruebas para VIH a todos los pacientes para proporcionar acceso a la profilaxis con trimetoprim-sulfametoaxazol contra las infecciones comunes y ART. Los programas de VIH/sida deben realizar detecciones periódicas a las personas infectadas con este virus para identificar la TB activa, proporcionar tratamiento para LTBI y asegurar el control de la infección en situaciones en que las personas viven con VIH.

La detección oportuna y activa de casos se considera una intervención importante, no sólo entre personas con VIH/sida, sino también en otras poblaciones vulnerables, ya que reduce la transmisión en una comunidad y proporciona una atención efectiva temprana. Están indicadas medidas adicionales para el tratamiento de la MDR-TB, RR-TB y otras formas de TB resistente a fármacos; incluyen incrementos en la capacidad de los laboratorios para realizar DST rápidas y asegurar la vigilancia de la resistencia farmacológica; disponibilidad de los regímenes farmacológicos recomendados para RR/MDR-TB, con calidad asegurada de los fármacos; y medidas de control de la infección en todas las instituciones en las que pueden congregarse pacientes con formas resistentes de TB. En la nueva era de los United Nations Sustainable Development Goals (2016-2030), la estrategia para el control y atención de la TB necesita evolucionar aún más, abarcar múltiples sectores y volverse holística. Ahora es esencial la participación más allá de los programas específicos e incluso del sector salud. Por tan-