

TUBERCULOSIS

Autor

Prof. Dr. Gregorio Kevorkof

Médico Cirujano MP 14963

Especialista en Neumonología CE 5547

Profesor Titular de Clínica Médica II. FCM. UNC

Profesor Titular de Semiología FCS. UCC

Jefe Servicio Neumonología. Clínica Universitaria Reina Fabiola

1. La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica, curable y prevenible de distribución universal. Continúa siendo un grave problema de salud pública a nivel mundial. Es una de las 10 primeras causas de mortalidad y la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso tan solo superado por la pandemia Coronavirus. Es causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) o Bacilo de Koch. El mecanismo de transmisión es la vía aerógena, el hombre enfermo, al hablar, cantar, reír, estornudar y sobre todo al toser elimina pequeñas microgotas en forma de aerosoles, cargadas de micobacterias.

La Pobreza, HIV y La resistencia a fármacos son las principales causas que mantienen activa la enfermedad.

Según la OMS, el 25 % de la población mundial está infectada. Un total de 1.5 millones de personas murieron de TB en 2020 (entre ellas 214.000 con VIH), enfermaron 9.9 millones de personas en todo el mundo de los cuales 8 % fueron personas que viven con VIH, 5,5 millones de hombres, 3.3 millones de mujeres y 1.1 millones de niños. La TB farmacorresistente sigue siendo un riesgo importante para la salud pública, a nivel mundial en 2019 cerca de medio millón de personas presentaron resistencia a Rifampicina (R) (TB-RR) de los cuáles el 78 % tenían tuberculosis Multi Drogo Resistente (TB-MDR)

Situación de la Tuberculosis en la Argentina

En Argentina, la carga promedio de TB es moderada, con notables diferencias regionales. Las Tasas más altas se registran en el norte del país, la ciudad autónoma de Buenos Aires y Buenos Aires. En 2020, se registró una tasa de notificación de 24/100.000. Se reportaron 10896 casos, de los cuales 10268 (94.2%) fueron casos incidentes (nuevos, recaídas o sin información del tipo de paciente) y 628 (5.8 %) casos no nuevos, entre los incidentes los casos nuevos aportaron el 75 %. Del total de casos el 77 % fue de localización pulmonar, 84 % fueron personas en edad productiva, 17 % menores de 20 años. El 56.7 % de los casos notificados fueron varones, hubo 656 defunciones, con una tasa de mortalidad de 1,4 /100.000, por último, entre 2019 y 2020 la tasa disminuyó 12.8 % este descenso se debe atribuir principalmente al impacto de la emergencia COVID-19 sobre la notificación de casos de TB en 2020.

En cuanto a la farmacorresistencia: En Argentina en 2019 se registró un total de 325 casos de TB-DR 2,8 % del total de casos notificados, 140 fueron TB MDR y 7 extensamente resistentes (XDR).

2. Cuadro Clínico

La TB es el paradigma de la interacción entre un agente exógeno y la respuesta inmunitaria del huésped. 5% al 10 % de las personas con infección desarrollaran enfermedad, un 5 % en los dos primeros años siguientes a la infección y el 5 % restante en el resto de la vida, el riesgo se incrementa a 19 % por año en personas que viven con VIH.

Debemos considerar y diferenciar: Infección de Enfermedad

Infección tuberculosa:

Las personas con Infección no están enfermas y no presentan síntomas. la baciloscopía y los cultivos son negativos y la radiografía de tórax es normal. No requieren aislamiento respiratorio ya que no pueden transmitir la infección. Habitualmente se diagnostican por una prueba de tuberculina positiva (PPD). No constituye un caso de tuberculosis. Su tratamiento se considera en determinadas circunstancias para evitar el desarrollo a enfermedad.

Tuberculosis Enfermedad.Según su localización

A. Pulmonar: 80% a 85 % de los casos

B. Extra Pulmonar: 15% a 20 % de los casos

Pulmonar:

Se caracteriza por tos y expectoración por más de 15 días, con o sin hemoptisis, acompañado, en la mayoría de los casos de síntomas generales como pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de apetito.

Todo paciente con tos y expectoración persistente por más de 15 días de duración se lo define como sintomático respiratorio, es un criterio temporal muy importante y debe ser estudiado para descartar TB.

En los niños son muy característicos la tos, el retraso en el desarrollo pondo estatural y desinterés por sus actividades.

La presencia de cualquiera de las siguientes manifestaciones clínicas: Tos, Hemoptisis, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso en contexto de TB tienen una S 71 % y E 64 %

En pacientes VIH reactivos la presencia de tos, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, se correlaciona con una S del 77 % y E del 68 %

Extrapulmonar

Suele manifestarse con síntomas constitucionales: fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna, acompañados de síntomas específicos relacionados al lugar de asiento de la infección y de su extensión. Puede involucrar a cualquier órgano, aunque son más comunes las formas pleurales: dolor pleurítico, derrame pleural generalmente unilateral, leve a moderado con exudado a predominio linfocitario; ganglionares: la adenitis intra torácica es más frecuente en niños menores de 14 años usualmente asociada con TB primaria, el compromiso cervical es la más frecuente seguido del mediastino y axilas, la TB cervical es también conocida como Escrófula, (adenomegalias asimétricas en ocasiones dolorosas con tendencia a la fistulización), meníngeas con : cefalea persistente, visión borrosa, síndrome confusional, meningismo, meningitis y coma, pericárdica (derrame pericárdico con exudado linfocítico) y otras: osteoarticular, abdominal , genitourinaria y TB diseminada

Diagnóstico: se inicia con la sospecha clínica, teniendo en cuenta antecedentes clínicos y epidemiológicos, se les debe solicitar una radiografía de tórax a fin de detectar lesiones compatibles, el diagnóstico definitivo se realiza con la detección del Mtb por medio del examen directo y cultivo de muestras pulmonares y extrapulmonares; pruebas moleculares rápidas de acuerdo a indicación y disponibilidad.

3. Estudios a solicitar:

Obligatorios:Imágenes:

La Radiografía de tórax (Rx Tx) es parte inicial de la aproximación diagnóstica, es muy útil para evaluar pacientes sintomáticos. S 87% a 98% %, E 46% al 89 %.

Examen Directo: (ED) 2 muestras S de 45% - 80 %, 20% a 30 % en pacientes con VIH, E > al 90 % en ambos grupos. La primera muestra debe ser tomada en el momento de la consulta (muestra inmediata) la segunda debe ser recolectada por el paciente en su casa por la mañana al despertar (muestra matinal)

Cultivo. Complementa al ED al evidenciar bacilos viables presentes en muestras con escasa cantidad, caracterizarlos y conocer la sensibilidad a drogas antituberculosas. Incrementa la confirmación diagnóstica entre el 15% al 20 % del total de casos y entre el 20 al 30 % de casos pulmonares.

El cultivo en medios sólidos y líquidos (BACTEC-MGIT: Mycobacterium growth indicator tube) constituyen el patrón de oro para el diagnóstico, los primeros continúan usándose como testigo frente a medios líquidos y automatizados más modernos y mantiene su condición como método de referencia frente a otros sistemas de diagnóstico, es económico, pero su desarrollo es más tardío 4 a 8 semanas, la principal ventaja de los medios líquido es la rapidez de los resultados, 1 a 2 semanas.

Pruebas de sensibilidad (PS)

Convencionales:

Método de las proporciones en medio de Löwenstein – Jensen (LJ) es el método de referencia frente a métodos genotípicos de base molecular por su sencillez y confiabilidad. la desventaja es la demora: 3 a 4 semanas a partir del aislamiento, otra alternativa es por medio de cultivos líquidos (BACTEC-MGIT) resultados a la semana

Indicaciones de PS:

Todos los casos con diagnóstico de TB confirmado bacteriológicamente deben tener acceso a PS, al menos para los fármacos que son claves para el tratamiento (H y R), por lo que se requiere también garantizar el acceso universal a las pruebas moleculares rápidas recomendadas. Priorizar las PS para los casos con riesgo de resistencia a fármacos: Fallas de tratamientos, antecedentes de tratamientos previos con abandonos o esquemas inadecuados, exposición a infección por TB resistente a fármacos, niños, pacientes inmunosuprimidos, residencia anterior en países con alto nivel de resistencia, personas que abusan de alcohol o drogas ilícitas.

Pruebas Moleculares Rápidas: Disponibles en laboratorios bacteriológicos de referencia para detección del Complejo Mycobacterium tuberculosis (CMBT) y pruebas de sensibilidad:

Gene Xpert/RIF con su versión Ultra, Xpert/MTB/XDR, BD-MAX, LPA:(Line probe Assay) Pruebas con sondas Lineales, para detección de resistencias a fármacos de Primera y segunda línea y LF-LAM: Inmunocromatografía de flujo lateral para Lipoarabinomananos (LAM), la detección del antígeno LAM en orina tiene su principal indicación es en pacientes con coinfección VIH-TB.

Laboratorio basal: Hemocitológico completo, VSG, glucemia (para evaluar Diabetes Mellitus), plaquetas, urea, úrico, creatinina, hepatograma (para monitoreo de toxicidad de fármacos) Serología para VIH para todo paciente con diagnóstico de TB

Opcionales. Serología VHB/VHC a pacientes con factores de riesgo. (Para monitoreo de toxicidad hepática)

Infección TB: PPD. Para diagnóstico de TB Infección. 0-4 mm. Prueba negativa; 5-9 mm. Prueba dudosa; > o igual a 10 mm. Prueba positiva. En pacientes con inmunocompromiso el punto de corte es > o igual a 5 mm. S 80 % E sin BCG > 95 % con BCG 59%

Opcional: IGRAs. (Ensayos de liberación del IFN Gamma). S 90 % E > 95 %, estas pruebas no cutáneas, de disponerse, pero de alto costo, son más S que PPD, su ventaja es no tener reacción cruzada con BCG ni a Micobacterias ambientales, salvo al Kansasii, Szulgai y Marimum

4. Conducta Inicial:

Tratamiento:

Objetivos:

El tratamiento efectivo logra curar la enfermedad, erradicar la infección, prevenir la transmisión del bacilo, las recaídas y el desarrollo de resistencia a fármacos, por lo tanto, es fundamental no solo para el paciente sino también para la comunidad. En la mayoría de las situaciones puede realizarse de forma ambulatoria en el primer nivel de atención.

Cuando derivar o internar a un paciente en centros de referencia: Formas clínicas graves o complicadas: meningitis, TB miliar, TB peritoneal, hemoptisis graves, empiema, formas diseminadas, insuficiencia respiratoria. Reacciones adversas graves a fármacos, comorbilidades de difícil manejo o que pongan en riesgo la vida del paciente (Diabetes Mellitus descompensada, trasplantados, inmunodeprimidos, hepatopatías graves, insuficiencia renal crónica), fracasos de tratamiento, TB resistente a fármacos de 1ra línea, fracasos en la adherencia, intolerancia a la vía oral, vulnerabilidad social.

Consta de dos fases:

Fase Intensiva: (primera fase) dos meses. El objetivo es lograr reducir rápidamente el número de bacilos activos y de esa forma disminuir la severidad de la enfermedad, previniendo la muerte y la transmisión. Consta de dos meses de tratamiento con cuatro drogas:

Isoniacida (H), Rifampicina(R) y Pirazinamida (R) (potente asociación bactericida) más Etambutol (E) (ayuda a prevenir la emergencia de cepas resistentes).

Fase de consolidación (segunda fase) cuatro meses. Con H+R, su objetivo es erradicar toda la población de bacilos presentes en el organismo, ya sin capacidad replicativa intensa, para alcanzar la curación y evitar la recaída de la enfermedad. Consta habitualmente de cuatro meses de tratamiento con dos drogas: Isoniacida más Rifampicina, aunque puede extenderse de acuerdo con ciertas circunstancias. El régimen recomendado tanto en la fase intensiva como en la fase de consolidación es de administración diaria. Tiempo de tratamiento 6 meses

Fármaco	Dosis diaria	Dosis máxima	Presentación	Acción
Isoniacida H	5mg/kg	300 mg	Comp. 100 y 300 mg	Bactericida
Rifampicina R	10mg/kg	600 mg	Cápsulas 300mg	Bactericida
Pirazinamida Z	25-30 mg/kg	2000 mg	Comp. 250 mg Comp. 500 mg	Bactericida
Etambutol E	15-20 mg/kg	1600 mg	Comp. 400 mg	Bacteriostático

Código de tratamiento: 2HRZE/4HR

Ambas fases deben ser supervisadas a fin de garantizar el cumplimiento del mismo.

El tratamiento directamente observado (TDO) recomendado por la OMS, es la forma más eficiente de garantizar un tratamiento adecuado y de maximizar la adherencia.

En determinadas circunstancias el tratamiento debe prolongarse a expensas de la segunda fase:

TB ósea o articular: 7 meses de consolidación. Total = 9 meses (2HRZE /7HR). TB con compromiso de SNC: 10 meses de consolidación. Total = 12 meses (2HRZE / 10 HR)

Los esquemas originales logran la curación en casi el 100 % de los enfermos, con 1 a 2 % de recaídas.

Importante: En todos los pacientes con Isoniacida es necesario suplementar con piridoxina 25 mg/día (vitamina B6) si presentan riesgo de polineuropatías (embarazo o lactancia, pacientes con VIH, diabéticos, consumo de alcohol, malnutrición e insuficiencia renal)

Reacciones Adversas a Fármacos. RAFA

La mayoría de los pacientes completa el tratamiento sin sufrir ningún efecto adverso, sin embargo, debe informarse y establecer pautas de alarma

Reacciones Adversas Menores:

Efectos Adversos Menores	Fármaco Responsable	Recomendación
Dolor abdominal, náuseas, anorexia	H, R, Z	Dar la medicación antes de acostarse o acompañada de comidas pequeñas. Si continúa y/o se acompaña de vómitos persistentes o síntomas de sangrado, considerar como efecto

		adverso mayor y referir para descartar hepatotoxicidad
Orina roja o anaranjada.	R	Efecto esperado sin impacto clínico, tranquilizar al paciente.
Artralgias	Z	AINES
Somnolencia	H	Dar medicación antes de acostarse, tranquilizar al paciente
Neuropatía sensitiva	H	Piridoxina 50 a 75 mg/día

Reacciones Adversas Mayores:

Retirar el fármaco y derivar al paciente a un centro de referencia para manejo hospitalario y cambio de esquema sin incluir el fármaco responsable.

Efectos Adversos Mayores	Fármacos Responsables
Exantema con o sin prurito	H-R-Z- Estreptomicina (S)
Vértigo-Nistagmus-Acúfenos-Hipoacusia	S.
Trastornos visuales (Neuritis óptica)	Etambutol
Hepatotoxicidad Severa	H-R-Z
Trombocitopenia severa, Púrpura, Anemia Hemolítica, Insuficiencia Renal	R

Un evento infrecuente pero potencialmente fatal, lo constituye el Síndrome de DRESS. (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Es una reacción de hipersensibilidad grave causada por fármacos y caracterizada por exantema cutáneo, alteraciones hematológicas (eosinofilia intensa y linfocitosis atípica), asociada a síntomas sistémicos como fiebre y compromiso multiorgánico, fundamentalmente hepatotoxicidad. Como todo efecto adverso mayor, requiere una sospecha temprana, la suspensión de todos los fármacos y derivación urgente a un centro de referencia.

Manejo de la Hepatotoxicidad.

Hasta un 20% de los pacientes tratados con los cuatro fármacos principales tienen elevaciones leves (menor a 2 Valores Máximos Normales) asintomáticas y transitorias de las transaminasas. En estos casos, el tratamiento no debe ser interrumpido porque se resuelve espontáneamente. En caso de evidenciar un aumento del nivel de transaminasas tres veces mayor al valor de referencia acompañado de síntomas (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o un aumento cinco veces mayor en ausencia de síntomas, es necesario suspender todos los fármacos y derivar a centro de referencia.

Tratamiento de la TB en situaciones especiales

TB – Diabetes Mellitus. Es la comorbilidad más frecuente, dada la inmunosupresión que implica se recomienda prolongar el tratamiento a expensas de la segunda fase: Total 9 meses. (2HRZE/7HR)

TB y Silicosis: dada la alteración inmunológica de los Macrófagos, se recomienda extender la segunda fase Total 9 meses. (2HRZE/7HR)

Embarazo y Lactancia: Tratamiento habitual. se pueden indicar todos los fármacos de primera línea, está contraindicado la Estreptomina, puede provocar ototoxicidad congénita. Los fármacos anti bacilares pueden estar presentes en pequeñas concentraciones en la leche materna, son bien tolerados por el lactante. La madre debe usar barbijo para amamantar si posee baciloscopia positiva en esputo. El recién nacido debe ser vacunado con BCG e iniciar quimioprofilaxis, luego de descartar la forma activa. No olvidar suplementar con piridoxina 25 mg/día a toda mujer embarazada y en período de lactancia bajo tratamiento con isoniácida.

Infección por VIH.

Se debe buscar activamente Tuberculosis en todo paciente con diagnóstico de VIH y realizar la prueba de VIH en todo paciente con sospecha o diagnóstico de Tuberculosis. Diagnóstico: la baciloscopia seriada continúa siendo útil para establecer el diagnóstico, pero presenta baja sensibilidad, por ende, todos los casos sospechosos de TB deberán contar también con cultivo y pruebas de sensibilidad a drogas. De estar disponible, Xpert MTB/RIF debe utilizarse como prueba diagnóstica inicial de elección en pacientes con VIH.

Conceptos claves para pacientes TB/VIH: Considerar: Interacciones farmacológicas entre ambos tratamientos y sus reacciones adversas, el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) y el tiempo de inicio del tratamiento antirretroviral (TAR). El tratamiento de la TB es prioritario respecto al (TAR), se utilizan los mismos fármacos siendo fundamental la R en el esquema.

La R es un potente inductor del citocromo P- 450 hepático, CYP3A, por lo que interactúa con los Inhibidores de la proteasa y de Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósido principalmente Nevirapina y Delarvidine provocando niveles sub terapéuticos. Manejo terapéutico en centros de referencia.

Insuficiencia renal: R e H son metabolizadas a nivel hepático, por lo que sus dosis no se modifican en insuficiencia renal ni en pacientes en diálisis. La Z se metaboliza al mismo nivel, pero sus metabolitos (ácidos pirazinoico e hidroxipirazinoico) se eliminan por orina, por lo que requiere ajustes de dosis. El E es metabolizado en un 80% a nivel renal. Solamente Z es removida significativamente por la hemodiálisis, aunque es preferible la administración de Z, E, y S post-hemodiálisis.

Tuberculosis resistentes.

Son formas de TB causadas por organismos que son resistentes a los fármacos utilizados habitualmente para tratar la enfermedad. Se transmiten de la misma manera que las formas sensibles y no son más infecciosas que estas, sin embargo, constituyen un gran problema de salud pública ya que la falta de reconocimiento y de tratamiento efectivo oportuno permite el avance de la enfermedad y el contagio persistente. TB-MDR es aquella causada por organismos resistentes a las drogas anti-TB más efectivas: Isoniácida y Rifampicina conjuntamente. TB pre-extensamente resistente (TB pre-XDR): resistencia como mínimo a H y R junto a resistencia por lo menos a una de las (FQ) anti-TB que son la levofloxacina (Lfx) y Moxifloxacina (Mfx). La TB - XDR es la TB pre-XDR a la que se agrega resistencia como mínimo a Bedaquilina (Bdq) y/o Linezolid (Lzd).

El tratamiento debe realizarse en un centro de referencia.

5. Seguimiento del paciente

De ser posible se recomiendan visitas mensuales. En cada una de ellas es importante registrar el peso del paciente (ajustar las dosis de acuerdo con el mismo), interrogar sobre la reaparición de síntomas, reforzar adherencia al tratamiento y prestar atención a posibles efectos adversos de los fármacos

El control bacteriológico en pacientes con TB pulmonar permite evaluar la respuesta al tratamiento. Se realiza de la siguiente forma:

Meses de tratamiento					
Fase intensiva		Fase de consolidación			
1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
ED inicial Cultivo inicial	ED fin de fase inicial. Si +,			Si ED +: considerar	ED de fin de tratamiento: si

PS	realizar cultivo y PS			fracaso. Realizar cultivo y PS	es +, considerar fracaso y realizar cultivo y PS
----	-----------------------	--	--	--------------------------------	--

El control con radiografía de tórax es útil al inicio, al pasar a la fase de consolidación y para evaluar las secuelas, una vez finalizado el tratamiento.

Antes de pasar a la fase de consolidación se debe asegurar la evaluación clínica, bacteriológica y radiológica. Los métodos moleculares NO sirven para realizar seguimiento ni control de tratamiento.

6. Riesgos de latrogenia: es necesario la detección y tratamiento del paciente enfermo y de sus contactos; es fundamental el aislamiento del agente causal por medio de las técnicas disponibles en nuestro entorno e indicar los tratamientos en dosis y tiempo necesarios. Estar alerta a las reacciones adversas, su manejo y derivación a centros de referencia. Es importante el seguimiento del tratamiento a fin de evitar abandonos y emergencia de resistencia a fármacos.

Bibliografía

1. Migliori G. B; Bothamley G, Duarte R, Rendon A. European Respiratory Monograph. Tuberculosis. Charlesworth Press, Wakefield. UK.2018
2. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Presidencia de la Nación. Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis y TBC. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con TB en el primer nivel de atención. 2019
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. World Health Organization: Geneva. 2021
4. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. Organización Mundial de la Salud. Ginebra. 14 de octubre, 2021
5. Ministerio de Salud Argentina. Boletín N° 5. Tuberculosis y Lepra en la Argentina. Buenos Aires. 2022
6. Símboli, N. F., Gonzalez, C.D. Diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Estado actual del conocimiento. Primera parte. Rev AM Med Resp 2022.22(3), 249-259
7. Palmero, D. J., Lagrutta, L., Inwentarz S.J., Vescovo, M., Aidar, O.J., González Montaner, P.J. Tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en adultos y niños. Revisión narrativa. Medicina (Buenos Aires),2022, 82(1),117-129
8. Sterling, T. R. Treatment of drug – susceptible Pulmonary tuberculosis in nonpregnant Adults without HIV Infection. UpToDate. Literature Review Current through: Jan 2023