

Santalla Martínez, Mariluz\*; Pérez Carral, Verónica\*\*; Marnotes González, Javier\*\*; Barbeyto Vales, Luis\*\*\*

\*Servicio de Neumología

\*\*Servicio de Medicina Interna

\*\*\* Servicio de Microbiología

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa multisistémica causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* con afectación principalmente pulmonar. Sin tratamiento produce la muerte hasta en un 50- 65% de los casos. Hoy en día es inusual en nuestro país la TBC por *M. bovis*, que se adquiere por la ingesta de leche no pasteurizada, y que se caracteriza por su resistencia intrínseca a la pirazinamida. La OMS estima que en el año 2009 hubo 9-11 millones de casos nuevos de TBC en el mundo y 1,5 millones de muertes por esta infección, con una prevalencia de 139 casos por 100.000 habitantes. Aunque en España ha disminuido la prevalencia de la TBC (17 casos / 100.000 hab /año) sigue siendo una de las más altas en los países de Europa Occidental. La transmisión se produce por medio de las gotas que se expulsan con la tos, el estornudo o la fonación de pacientes contagiosos. La mayor parte de los bacilos son expulsados por la mucosa ciliar de las vías aéreas superiores y menos del 10% llegan a los alvéolos donde son fagocitados por los macrófagos. El riesgo de adquirir la infección depende de factores exógenos: contactos estrechos, en zonas mal ventiladas, enfermos con esputos BAAR (+) y/o cavitaciones. El riesgo de desarrollar la enfermedad después de infectarse es un 10% a lo largo de la vida, un 8% anual en los enfermos VIH (+); depende más de factores endógenos relacionados con la inmunidad celular. La TBC primaria puede ser grave y diseminada en niños e inmunodeprimidos. La reinfección es frecuente en áreas de alta prevalencia de TBC, en países subdesarrollados. La TBC secundaria a reactivación suele ser más contagiosa por la formación de cavidades y viene favorecida por la edad avanzada, situaciones de inmunodepresión y estados de exclusión social.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA TUBERCULOSIS.

### TUBERCULOSIS PULMONAR.

La TBC es de localización exclusivamente pulmonar en el 70-80% de los casos.

- En la TBC primaria la infección puede progresar rápidamente a enfermedad clínica, más en niños e inmunodeprimidos, con derrame pleural, cavitación y diseminación hematogena. En la Rx de tórax se observa: adenopatías hiliares (derechas 50% o bilaterales 15%) que pueden ocasionar atelectasias, derrame pleural (más frecuente unilateral) e infiltrados en lóbulos medios e inferiores.

- En la reactivación de la TBC la clínica es en general subaguda con síntomas inespecíficos de semanas de evolución: tos, expectoración, en ocasiones hemoptoica, dolor torácico, fiebre, sudoración nocturna, astenia, anorexia y pérdida de peso. En la Rx de tórax se observa: infiltrados en los segmentos apical y posterior de lóbulos superiores y apical del inferior, con/sin cavitación única o múltiple, con/sin derrame pleural, en ocasiones un patrón miliar, en casos evolucionados pueden existir imágenes sugerentes de fibrosis.

### TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Puede afectar a cualquier órgano, con mayor frecuencia: pleura, ganglios linfáticos y aparato genitourinario. Los pacientes con infección VIH y otros inmunodeprimidos tienen mayor predisposición a la localización extrapulmonar.

*TBC ganglionar*: Más frecuente en ganglios cervicales, supraclaviculares, con hinchazón indolora. La fistulización y drenaje de "caseum" al exterior es inusual. El diagnóstico requiere de PAAF o biopsia quirúrgica (BAAR + en 50%, Lowenstein + en 70 % de los casos)

*TBC pleural*: es la localización extrapulmonar más frecuente en nuestro medio. La clínica suele ser subaguda con dolor torácico, disnea, fiebre con o sin síntomas generales. Características del líquido pleural: exudado de predominio linfocitario (en fases tempranas puede ser mayor el porcentaje de neutrófilos), proteínas altas, glucosa normal o baja, LDH > 500 UI/l, ADA > 40-60 UI/l. BAAR (+) en el 10-20%. Biopsia pleural: granulomas 50-98%, cultivo Lowenstein (+) en el 40-80%.

*TBC urinaria*. Es frecuente que curse de forma asintomática hasta que se den lesiones pielocaliciales, estenosis ureterales... Predominan los síntomas locales (disuria, polaquiuria, dolor en flanco) y en el 20%-30% de los casos se acompaña de TBC pulmonar. En el estudio de orina: piuria estéril, hematuria, BAAR (+) en el 30-40%, Lowenstein (+) en hasta el 90% (con 3-6 muestras de orina de la mañana)

*TBC genital*: es más frecuente en mujeres, con lesiones en las trompas de Falopio y endometrio. Puede cursar como enfermedad inflamatoria pélvica. La TBC es una causa de esterilidad. En el hombre puede afectar a la próstata (polaquiuria, urgencia miccional, hematoespermia) o causar epididimitis (dolor localizado, inflamación escrotal, nodulación irregular, fístula)

*TBC osteoarticular*: Es infrecuente, de evolución lenta, con molestias inespecíficas. La TBC vertebral (mal de Pott) a menudo afecta a varios cuerpos vertebrales, con destrucción del disco intervertebral. La artritis tuberculosa es inusual, a menudo monoarticular (cadera, rodilla). Es excepcional la enfermedad de Poncet, con poliartritis aguda, simétrica de pequeñas articulaciones. Los métodos de imagen TAC y RMN son

fundamentales para la sospecha diagnóstica que se debe confirmar con cultivo mediante punción y /o biopsia .

**TBC DEL SNC:** En nuestro medio representa < 5% de las formas extrapulmonares pero tiene gran importancia por su elevada mortalidad. La meningitis tuberculosa puede tener una clínica inicial larvada con cefalea , inatención y en 1-2 semanas progresar hasta el cuadro confusional, estupor y coma. Es frecuente la alteración de pares craneales .El examen del LCR muestra pleocitosis linfocitaria , aunque a veces predominan los neutrófilos, hipoglucorraquia e hiperproteorraquia; es orientador el ascenso de la enzima ADA. La tinción BAAR puede ser + en el 33 % ( varias muestras de LCR), el cultivo de Lowenstein en el 80% ,al igual que la PCR , pero ésta tiene menor especificidad. Las técnicas de imagen RMN/TAC pueden mostrar realce de las meninges basales con/sin tuberculomas . Ante la sospecha de TBC del SNC es crucial la instauración inmediata del tratamiento tuberculostático para disminuir su mortalidad.

**TBC gastrointestinal :** Puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca al ano. Es más frecuente la localización ileocecal con clínica de dolor abdominal, diarrea , obstrucción intestinal...similar a la enfermedad de Crohn. La peritonitis tuberculosa debe sospecharse ante un cuadro constitucional con fiebre-febrícula, malestar abdominal y ascitis. Una elevación de la ADA en líquido ascítico es orientadora , la tinción BAAR y cultivo tienen baja sensibilidad y puede ser necesaria la laparoscopia con biopsia.

**TBC pericárdica:** infrecuente pero puede causar severas complicaciones. El ascenso de ADA ó IFN ■ en líquido pericárdico orientan el diagnóstico. En ocasiones es precisa la biopsia pericárdica.

**TBC miliar:** se debe a la siembra hematógena de los bacilos tuberculosos por toda la economía . La clínica es en general subaguda con fiebre, sudoración y síndrome constitucional. Es una causa que siempre hay que considerar en la FOD. De forma excepcional puede cursar de forma aguda ,en relación con una diseminación masiva de bacilos tuberculosos o con complicaciones asociadas como el síndrome hemofagocítico. En la exploración buscar adenopatías hepatomegalia, esplenomegalia ; en la fundoscopia pueden verse tuberculomas coroideos.La radiografía de tórax puede mostrar un patrón miliar, intersticial o incluso ser normal .Hay que mantener una alta sospecha diagnóstica en nuestro medio, donde la TBC es endémica, aunque el test de la tuberculina sea negativo, y examinar fluidos corporales accesibles (esputo, LCR, lavado broncoalveolar, aspirado gástrico..) o si es preciso biopsias de hígado y/o médula ósea para alcanzar el diagnóstico. Se debe instaurar tratamiento tuberculostático empírico de forma precoz ante la sospecha de esta entidad.

#### DIAGNÓSTICO DE INFECCION TUBERCULOSA

La prueba cutánea con tuberculina –PPD- se utiliza ampliamente para la detección de infección latente por *M. tuberculosis* .Tiene baja sensibilidad y especificidad para diferenciar entre infección activa y latente. Son frecuentes falsos resultados negativos en inmunodeprimidos o pacientes con TBC graves. Hay falsos positivos en vacunados (BCG) o personas con infecciones por micobacterias no tuberculosas. Se considera positivo una induración:

- En personas no vacunadas  $\geq 5$ mm.

- En personas vacunadas con BCG se considera positiva  $\geq 5$  mm si además de vacunados son convivientes o mantienen contactos frecuentes con pacientes bacilíferos, si en la Rx de tórax hay lesiones sugestivas de TBC antigua y que nunca hubieran sido tratados, en la infección VIH, o enfermos de neumoconiosis. En el resto de vacunados con BCG, se considera PPD + y no reacción secundaria a la vacuna si induración  $\geq 15$ mm (la interferencia de BCG sobre reacción tuberculínica es escasa después de 10-15 años desde la vacunación).

- Reacciones con vesículas o necrosis son indicativas de infección independientemente del tamaño o del antecedente vacunal.

En los últimos años disponemos de análisis in vitro que miden la liberación de INF ■ por las células T ante estímulos antigénicos específicos para la TBC. Son más específicos que la PPD al tener menor reactividad cruzada con la BCG y micobacterias no tuberculosas, y evitan subjetividad en las mediciones. En la FIG 1 se dispone un esquema para la detección de TBC latente.

**FIG 1** Algoritmo de utilización conjunta de la PPD y técnicas in vitro ( QFT-GIT, T-SPOT.TB) de IFNG.

#### DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Recomendaciones respecto a las técnicas de imagen:

- Ante la sospecha de TBC pulmonar realizar Rx de tórax.
- La Rx de tórax normal va en contra del Dx pero no descarta la TBC.
- Tener en cuenta la TBC en el Dx diferencial de lesiones radiológicas no explicadas.

- TAC, RMN son más útiles en algunas formas de TBC extrapulmonar.

#### DIAGNOSTICO MICROBIÓLOGICO DE LA TBC:

- Microscopía: más sencilla y accesible para el diagnóstico rápido (Ziehl-Nielsen, Auramina) . Siempre es obligatorio confirmar con el cultivo de Lowenstein.
- El cultivo en medio de Lowenstein es la PRUEBA DE REFERENCIA. Debe realizarse en todo paciente con sospecha de TBC.
- Métodos moleculares (PCR): Técnica rápida de referencia, ya que tiene más sensibilidad (S) que la baciloscopia, pero menor S que cultivo de Lowenstein. Es un método coadyuvante de diagnóstico de TBC, junto con la clínica y resto de exploraciones
- Histología. Biopsias o piezas quirúrgicas: inflamación granulomatosa con necrosis central. Confirmación diagnóstica : observación de BAAR en centro necrótico y cultivo de Lowenstein.
- ADA: Prueba > S (80-90%) en todas las formas de TBC serosas, pero con baja especificidad.

#### Recomendaciones respecto al diagnóstico microbiológico y de laboratorio:

- TBC pulmonar: 3 muestras seriadas de secreciones respiratorias de 3 días distintos.
- TBC extrapulmonar: 3 muestras seriadas si no ha de hacerse de forma invasiva. Cuando se usen métodos invasivos se obtendrá más de una muestra si la sospecha clínica es elevada. Asegurar que dicho método de obtención permita la realización del cultivo.
- En toda sospecha de TBC deberán estudiarse las muestras mediante tinción ácido alcohol resistente ( Ziehl-Nielsen, Auramina ) y cultivo en medios líquidos más en un medio sólido.
- Las técnicas de amplificación genética (PCR) son coadyuvantes de la baciloscopia y el cultivo. Utilizar solo si sospecha moderada o alta de TBC para evitar falsos positivos.
- Realizar antibiograma a fármacos de 1ª línea a todos los aislamientos iniciales, confirmando resistencias. Si resistencia a H y R realizar estudio de sensibilidad a fármacos de segunda línea.

## TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

### 1. TRATAMIENTO INICIAL

- TBC pulmonar y extrapulmonar: Régimen estándar: 2HRZE\*, \*\*, \*\*\* / 4H Alternativas: 2HRZS / 4HR ó 2HRE / /HR
- Situaciones especiales (hepatopatía crónica grave, gota): 2HRE / 7HR
- Meningitis, tuberculomas: 2HRZE / 10 HR
- Silicosis, espondilitis TB con afectación neurológica: 2HRZE / 7 HR

\*Cuando el antibiograma demuestra sensibilidad a todos los fármacos, se podría retirar E. \*\*Si no es posible utilizar E, puede sustituirse por S (2HRZS / 4HR). \*\*\*Excepcionalmente, en casos paucibacilares, podría utilizarse tratamiento con 3 fármacos (HRZ) en la fase inicial.

**Dosis:** La medicación debe tomarse en dosis única diaria, por la mañana y en ayunas.

Fármaco	< 40Kg	40-90Kg	>90 Kg
Isoniazida (H)	5-7 mg/Kg	300 mg	450 mg
Rifampicina (R)	10 mg/Kg	600 mg	600mg (máximo)
Piracinamida (Z)	25-30g/Kg (máx 2500mg)		
Etambutol (E)	25 mg/Kg (máx 2000mg)*		
Estreptomina(S)	15 mg/Kg	750mg**	

\*Inicio del tercer mes de tratamiento: 15mg/Kg. \*\*Menores de 50 años y > 50 kg peso: 1000m g/d.

**Preparados en combinación fija:** son de elección ya que facilitan el adecuado cumplimiento del tratamiento.

**Fase inicial: 2 meses**

	<b>Rifater</b> ® (H50 +R120 + Z300) (Envase 100 comp)		<b>Rimstar</b> ® (H75+R150+Z400+E275) (Envase de 60 comp)	<b>Rimcure</b> ® (H75+R150+Z400).Env 100 cp.
< 40Kg	3 comp/d	30-50 Kg	3 comp/d	3 comp/d
40-50 Kg	4 comp/d	50-70 Kg	4 comp/d	4 comp/d
50-70Kg	5 comp/d	>70Kg	5 comp/d	5 comp/d
>70Kg	6 comp/d			
<b>Fase de continuación: 4 meses</b>				
	<b>Rifinah</b> ® ( H 150 + R 300)	<b>Rimactazid</b> ® (H 150 + R 300)	<b>Tisobrif</b> ® (H 300 + R 600)	
40-90Kg	2 comp/d	2 comp/d	1 comp/d	

**PAUTAS NO ESTÁNDAR DE TRATAMIENTO Y RETRATAMIENTOS:**

*Indicaciones:* intolerancia, toxicidad, interacciones o resistencia a uno o más fármacos.

*Aspectos generales:*

- Usar al menos 3-4 fármacos eficaces.
- En todos los casos la pauta no estándar debe cubrir un mínimo de 6 meses tras la negativización de los cultivos.

*Pautas más utilizadas:*

- Si no se puede usar H: sustituir H por E y mantener tratamiento 12 meses (2RZE + 10RE).
- Si no se puede usar R: sustituir R por E y mantener tratamiento 18 meses (2HZE + 16HE)
- Si no se puede usar Z: Mantener tratamiento 9 meses (2HRE + 7HR).
- Cepas multirresistentes (MDR-TB):
  - Tratamiento individualizado guiado por antibiograma.
  - Usar al menos 4 fármacos eficaces.
  - Recomendable un ATB inyectable durante los 6 primeros meses.
  - Incluir una fluoroquinolona durante todo el tratamiento.
  - Si la cepa es sensible a E incluirlo durante todo el tratamiento.
  - Duración: cumplir 18 meses de cultivos consecutivamente negativos

**FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA EN EL TRATAMIENTO DE LA TBC**

<b>Categoría</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>
Inyectables	<b>Capreomicina</b>	15 mg/Kg/d
	Amikacina	
	Kanamicina	
Fluoroquinolonas	<b>Moxifloxacino</b>	400mg/24h
	Levofloxacino	500mg/12h

	Ofloxacino	400mg/12h
Otros	<b>Protionamida</b>	8-12g/d (en 2-3 dosis)
	PAS	10-15mg/Kg/d ( 2 dosis)
	Cicloserina	15-20mg/Kg/d(2-3 dosis)
	Linezolid	1200mg/d
	Clofazimina	100-200mg/d

**TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES:**

1. Hepatopatía crónica: consideraciones escalonadas según gravedad.

- Intentar régimen estándar con control clínico y de función hepática.

- Si es necesario retirar uno de los fármacos potencialmente hepatotóxicos (H, R, Z).Retirar preferentemente Z procurando mantener R.

- Hepatitis aguda o hepatopatía crónica terminal: retirar todos los fármacos potencialmente hepatotóxicos. Tratamiento: Quinolona + Inyectable (aminoglucósido o Capreomicina) + E o Cicloserina.

2. Insuficiencia renal crónica:

- Ccr  $\geq$  30ml/min: régimen estándar.

- Ccr < 30ml/min o en hemodiálisis: tratamiento 3 días/semana a las mismas dosis. En caso de pacientes dializados, administrar tras finalizar cada sesión.

3. Meningitis y pericarditis TBC: indicado el uso concomitante de corticoides.

Metilprednisolona: 0.5-1mg/kg/d 1 mes. Luego disminuir progresivamente hasta retirarla al final del 2º mes.

Considerar su uso en: TBC pleural, ganglionar, estenosis urinaria y de trompas de Falopio, peritonitis, uveítis, formas miliares con mala evolución y formas muy extensas o diseminadas.

4. Administración de Piridoxina: profilaxis de neuropatía periférica inducida por H. Dosis: 10-50mg/d. Especial indicación en pacientes alcohólicos, desnutridos, embarazadas, diabéticos, insuficiencia renal, VIH.

5.CoinfecciónTBC-VIH:

Debe ser manejada siempre por expertos en ambas infecciones.

- Existe una mayor prevalencia de resistencias a múltiples fármacos.

- Las rifamicinas interaccionan con los inhibidores de proteasa (IP), disminuyendo sus niveles plasmáticos. Contraindicado el uso de R con IP

- Cronología del tratamiento: Lo prioritario es tratar la tuberculosis.

- Pacientes con CD4 > 350 cel/μl : completar primero los 6 meses de tratamiento TBC para luego comenzar TAR
- Pacientes con CD4 200-350 cel/μl: iniciar TAR tras 2 meses de tratamiento TBC.
- Pacientes con CD4 < 200 cel/μl: iniciar TAR tras 2 semanas de tratamiento TBC

6. Embarazo y lactancia: En general pauta estándar (2HRZE/4HR). Fármacos con toxicidad fetal, prohibidos en el embarazo: estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina.

#### **EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO:**

- Intolerancia digestiva: repartir la medicación en varias tomas unos días o añadir omeprazol o metoclopramida hasta conseguir tolerancia. En algunos casos puede ser necesario tratamiento parenteral.
- Toxicidad hepática:
  - Colestasis → R
  - Citolisis → H y/o Z
  - Leve (sin clínica y con elevación de GOT < 5 veces o de F. alcalina < 3 veces): No indicado suprimir medicación. Vigilancia clínica y analítica.
  - Grave (clínica de hepatitis con/sin ictericia y elevación transaminasas importante): Retirar toda la medicación durante 1 semana o sustituirla por fármacos no hepatotóxicos (S + E + Cicloserina o Moxifloxacino) para luego reintroducir los fármacos de primera línea uno a uno identificando el fármaco causante para cambiarlo por uno no hepatotóxico.
- Reacciones cutáneas (acné, exantema, urticaria): suelen ocurrir en el primer mes y no necesitar tratamiento específico ya que remite a las pocas semanas.
- Fiebre por fármacos: puede precisar tratamiento con corticoides en pauta descendente.
- Polineuritis por H.
- Otros: plaquetopenia, hemólisis, insuficiencia renal aguda por R, artralgias o fotosensibilidad por Z y neuritis óptica por E.

#### Efectos adversos más frecuentes:

H: exantema, elevación transaminasas, hepatitis, neuropatía periférica, interacción con antiepilépticos, artralgias.

R: exantema, hepatitis, trombopenia, fiebre, cuadros pseudogripales, hemólisis, coloración anaranjada de fluidos corporales (orina, heces, lágrimas)

P: malestar gastrointestinal, hiperuricemia, exantema, hepatitis, artralgias, gota.

E: neuritis óptica, disminución de agudeza visual, exantema.

S: toxicidad vestibular y auditiva, nefrotoxicidad.

#### **CONTROL DEL TRATAMIENTO:**

Nunca indicar un tratamiento sin organizar un sistema de controles periódicos.

En pacientes en los que se prevea incumplimiento o cuando el fracaso terapéutico pueda representar un grave impacto para la comunidad, está indicada TDO (Tratamiento Directamente Observado). *En Ourense disponemos de una Unidad de Tuberculosis (UTB) para realizar un correcto seguimiento del cumplimiento y eficacia del tratamiento y hacer estudio de contactos del caso índice.*

En enfermos contagiosos que rechacen el tratamiento, debería procederse a TDO obligatorio en un centro cerrado, ordenado por la autoridad sanitaria y judicial.

#### **TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA ( latente ) :**

Se ha demostrado su efectividad en:

- Infección reciente (contactos infectados y positividad PPD en 2 años)
- VIH
- Lesiones residuales en Rx tórax sin tratamiento previo
- Previo al inicio de tratamiento con anti-TNF $\alpha$
- Candidatos a trasplante

En caso de contactos íntimos con PPD negativa ésta debe repetirse a las 8-12 semanas para comprobar si hay conversión.

**Pautas:**

- Estándar: 6H (prolongar hasta 9 meses en VIH)
- Alternativas: 4R o 3HR

En contactos de TB multirresistente no se dispone de ninguna pauta que haya demostrado ser efectiva por lo que en general se prefiere la vigilancia.

**Quimioprofilaxis primaria:** inicio del tratamiento de contactos no infectados. Indicada en:

- Niños o adolescentes
- VIH o inmunodeprimidos

por ser los más susceptibles al desarrollo de TBC grave y rápidamente progresiva.

**MEDIDAS DE AISLAMIENTO Y PREVENCIÓN:**

- Evitar ingresos innecesarios.
- EN caso de ingreso: aislamiento aéreo del paciente con sospecha diagnóstica de TBC o TBC confirmada. El personal sanitario debe entrar en la habitación con mascarilla de partículas (FFP2). En caso de ser necesaria la salida del paciente de la habitación, éste debe llevar mascarilla quirúrgica.
- Podría suspenderse el aislamiento tras 3 semanas de tratamiento correcto si las baciloscopias son negativas.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- Alcaide F, Caylá JA. Update on tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29( Suppl 1). - García-Rodríguez JF, Álvarez- Díaz H, Lorenzo-García MV, Mariño Callejo A, Fernández-Rial A, Sesma-Sánchez P. Tuberculosis extrapulmonar :epidemiología y factores de riesgo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011 ; 29 : 502-9 - González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(5):255-74.
- Lawn SD, Zumia AI. Tuberculosis. *Lancet* 2011, 378: 57-72
- Arias Guillén M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol* 2011;47(10): 521-30.
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Normativa SEPAR :Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis . 2008. Disponible en <http://www.separ.es>