



Tuberculosis

Pablo Latorre Tortello, MD. Unidad de TBC. Profesor Asociado. Departamento de Medicina Interna. Ex-Decano Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios.

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis es una infección bacteriana crónica de distribución mundial. Es producida por tres organismos de la familia de las micobacterias, el *M. tuberculosis*, el *M. bovis* y *M. africanum*, fenotípica y genéticamente similares, pero sólo el *M. tuberculosis* tiene importancia ya que los otros raramente producen enfermedad en el humano.

Por definición, la tuberculosis pulmonar es la localización del *M. tuberculosis* en el tracto respiratorio, la forma más común y principal de la afección y la única capaz de contagiar a otras personas. El *M. tuberculosis*, descubierto por Robert Koch en 1882, el bacilo de Koch, es un bacilo delgado, inmóvil, de 4 micras de longitud media, aerobio obligado, que se tiñe de rojo por la tinción de Ziehl-Neelsen. Debido a la coraza lipídica de su pared, lo hace resistente a la decoloración con ácidos y alcohol, de ahí el nombre de bacilos ácido-alcohol resistente (BAAR). Su transmisión es directa, de persona a persona.

1. ETIOPATOGENIA

La tuberculosis es una enfermedad altamente infecciosa. Su ruta de entrada al organismo es el tracto respiratorio, vía inhalatoria. En algunos lugares, en los que aún no se pasteuriza la leche

de vaca, el *M. bovis* puede penetrar vía orodigestiva a través del tejido linfático de la faringe o de la mucosa intestinal. Las partículas infecciosas de los enfermos con tuberculosis pulmonar son liberadas al toser, hablar, cantar, reír y estornudar. Al ser expulsadas las gotas infecciosas, sufren un proceso de evaporación y algunas quedan constituidas solamente por un núcleo pequeñísimo con bacilos viables, que pueden permanecer suspendidas en el aire por períodos prolongados de tiempo.

Las partículas mayores de 10 micras no son infecciosas porque rápidamente caen al suelo, o si son inhaladas chocan contra las paredes de las vías aéreas superiores, llevadas a la orofaringe y posteriormente deglutidas o expectoradas. Las goticas de 1 a 5 micras de diámetro, aerolisadas y con bacilos tuberculosos pueden alcanzar el alvéolo y debido a la distribución del aire dentro de los pulmones, los campos medios e inferiores son usualmente el sitio de implantación inicial del bacilo. Por lo tanto, la transmisión de la infección tuberculosa requiere una combinación de factores, que son: 1) Bacilos viables en el esputo del enfermo; 2) Aerolización del esputo cuando el paciente tose; 3) Concentración suficiente de bacilos suspendidos en el aire; 4) Huésped susceptible; 5) Espacio de tiempo suficiente del huésped respirando aire contaminado.

Si las condiciones anteriores se conju-

gan, la tuberculosis pulmonar es altamente contagiosa.

Una vez en el espacio alveolar, los bacilos tuberculosos son ingeridos por macrófagos alveolares, y la mayoría son prontamente destruidos. Cuando el macrófago actúa eficazmente para destruir los bacilos, lo hace a través de su activación, tanto de los macrófagos alveolares como de los sanguíneos, como resultado de la estimulación de linfoquinas. El macrófago, habiendo exitosamente ingerido el bacilo, procesa antígenos bacterianos y los presenta a los linfocitos T específicos. Esos macrófagos activados adquieren una tremenda capacidad para engolfar y matar los bacilos tuberculosos, a través de la producción de sustancias derivadas del oxígeno como son el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno. La efectividad de este paso en el sistema inmune, es el determinante primario que asegura si la infección progresa o no a enfermedad. La tuberculosis permanece como el ejemplo clásico de una enfermedad que es controlada casi totalmente por el proceso inmune mediado por células, mostrando al macrófago como la célula causal y al linfocito T como la célula inmunorespondedora. Este tipo de inmunidad también es llamado resistencia celular adquirida. A través de la reacción inmune se forman granulomas, y en ellos los bacilos tienden a localizarse en su porción central, la cual a

menudo es necrótica (caseum). Linfocitos T del tipo CD4 y monocitos reclutados de la sangre rodean la lesión. Macrófagos tisulares derivados de los monocitos posteriormente se transforman en células epiteloides y se fusionan para formar células gigantes mononucleadas. Ese granuloma dentro de los pulmones y drenando a los ganglios linfáticos, es el llamado Complejo Primario o Complejo de Ghon.

La hipersensibilidad retardada (DTH), es responsable de algunos efectos deletéreos de la tuberculosis, como son la caseosis y la cavitación. La licuefacción de tejido pulmonar parece ser debida a la hidrólisis de proteínas, lípidos y componentes acidonucleicos de tejidos caseosos por las enzimas hidrolíticas de los macrófagos. Durante ese proceso de licuefacción, el bacilo se multiplica extracelularmente por primera vez, alcanzando un altísimo número. Posteriormente el caseum es expulsado a través de la vía aérea, resultando en la formación de cavernas en los pulmones y en la aerolización de los bacilos.

Por lo tanto, mientras la DTH se considera que tiene procesos en detrimento del huésped, la inmunidad mediada por células ejerce acciones benéficas. El balance entre DTH y la inmunidad mediada por células es diferente entre individuos y está genéticamente determinado. Este balance es un determinante importante de cómo un individuo responderá a una infección activa por el *M. tuberculosis*.

Antes de que se desarrolle la acción celular inmune, cuatro a seis semanas después de su implantación en el alvéolo, los bacilos tuberculosos crecen sin ningún impedimento, lo que les permite pasar a la corriente sanguínea y linfática sembrando entre otros sitios, los ápices de los pulmones, lo que explica que la localización característica de la tuberculosis de reactivación en el adulto, ocurra en un 95% de los casos en los segmentos apicales o posteriores de los lóbulos superiores

pulmonares. También a partir de la infección inicial, por medio de la siembra hematogena precoz, esos bacilos pueden albergar en cualquier órgano y producir otros focos de infección tuberculosa. Aproximadamente un 15% de los pacientes con tuberculosis activa tienen formas extrapulmonares de la enfermedad, y los sitios más comunes son aquellas áreas bien vascularizadas como los riñones, meninges, médula ósea y huesos largos, pero en general, ningún órgano de la economía es inmune a la siembra tuberculosa. La respuesta del huésped a la infección en esos sitios extrapulmonares es similar a la de los pulmones.

Por lo tanto, el primer encuentro con el bacilo tuberculoso es el hecho más importante en la historia natural de la enfermedad en un individuo. Una vez que los bacilos han hecho su entrada a los pulmones, ellos tienen cuatro destinos potenciales: a) la respuesta inicial del huésped puede ser tan completamente efectiva y matar todos los bacilos, de tal manera que la persona no podría desarrollar tuberculosis nunca en el futuro. b) los organismos pueden comenzar a multiplicarse, y por falta de una respuesta inmune adecuada, crecer inmediatamente después de la infección, causando enfermedad clínica conocida como Tuberculosis Primaria Progresiva. c) Los bacilos pueden quedar en estado latente dentro de los macrófagos y nunca causar enfermedad, de tal manera que la persona queda con una infección latente, pero de por vida, manifestada únicamente por una prueba cutánea positiva a la PPD y d) que esos organismos latentes en estado durmiente puedan eventualmente comenzar a crecer, dando como resultado una enfermedad clínica conocida como Tuberculosis de Reactivación.

Se ha calculado, que sólo una minoría de las personas que son infectadas con el bacilo de Koch son capaces de progresar a enfermedad clínica. Podemos

decir, en términos generales, que el 90% de las personas llevarán controlado por toda la vida los bacilos en estado latente, por medio de sus defensas inmunes; que 5% presentará la tuberculosis primaria progresiva y el otro 5% presentará la enfermedad en estados tardíos de la vida, la tuberculosis de reactivación. Por lo tanto, la importancia de la respuesta inmunológica del huésped es de suma trascendencia.

La inmunología genética ha identificado diferentes cepas de *M. tuberculosis*, y con ello se ha documentado la ocurrencia de diferentes episodios de tuberculosis en el mismo paciente, sugiriendo que ha sido reinfectado con cepas diferentes a la primera infección. La implicación de esos hallazgos indica que, aunque la primera infección tuberculosa proporciona resistencia considerable contra nuevas infecciones exógenas, esa protección no es completa en ciertas circunstancias excepcionales, ejemplo, en la coexistencia con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

2. HISTORIA NATURAL

A semejanza de la sífilis, la tuberculosis comienza con una lesión primaria, que cursa y desaparece rápidamente sin causar mayor deterioro orgánico, pero al no desarrollarse una respuesta inmunitaria adecuada, ambas entidades dan paso a las formas crónicas que usualmente no se presentan sino años y aún décadas después de las primarias. Lo anterior simplemente significa, que el período de incubación de la tuberculosis es indefinido, y por lo tanto hace muy compleja su historia natural.

Hay que mirar la tuberculosis como un proceso de dos etapas. La primera es la adquisición de la INFECCIÓN, y la segunda el desarrollo de la ENFERMEDAD. Dos fases tan completamente distintas que parecerían ser causadas por dos gérmenes diferentes.

La tuberculosis se diferencia de otras

enfermedades infecciosas, en que además de tener un período de incubación indefinido, la resistencia que se desarrolla después de pasada la primoinfección, generalmente no es suficiente para librar a la persona del organismo invasor. Como resultado, una desconocida pero significativa proporción de reactores tuberculínicos están en riesgo de reactivación por el resto de sus vidas, y uno de los retos actuales de la enfermedad, es que no existe ningún método para identificar con certeza entre los infectados, quiénes desarrollaran la enfermedad.

La historia natural de la enfermedad ha mostrado también, que los riesgos para desarrollar la infección son muy diferentes de los riesgos para desarrollar la enfermedad.

Se ha demostrado que los factores correlacionados con el riesgo de infectarse, como son principalmente el grado de contagiosidad y el estrecho y prolongado contacto con el caso fuente, son esencialmente EXTRÍNSECOS al huésped. Por el contrario, estudios, han demostrado que variables epidemiológicas como edad, sexo y raza, unidos a desnutrición, alteraciones hormonales (diabetes), silicosis, alcoholismo, neoplasias sanguíneas, gastrectomizados y sobre todo inmunosupresión de cualquier causa, especialmente el Sida, la ingestión de esteroides y otros medicamentos inmunosupresores, están altamente relacionadas con el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa. Como puede observarse, todos ellos son factores de carácter INTRÍNSECOS del huésped en contraste con los riesgos de infectarse que son EXTRÍNSECOS.

3. EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente un tercio de la población mundial, es decir, 1.700 millones está actualmente infectada con el bacilo tuberculoso. Esto equivale a que alrededor de la mitad de los individuos de más de 15 años de edad está infec-

tada en algunos países en desarrollo. En estos países, se ha calculado que cada año se presentan cuatro a cinco millones de casos tuberculosos infecciosos, que sumados a igual número de casos negativos a la baciloscopia, arrojan un total de 10 millones de personas que anualmente desarrollan la enfermedad, y que por lo menos, tres millones fallecen a causa de ella. El riesgo de desarrollar la enfermedad en algunas áreas empobrecidas del mundo es del 2 al 5%; es decir, una 50 veces mayor que en los países desarrollados. Como resultado tenemos hoy a la tuberculosis como la principal causa de mortalidad infecciosa en el mundo. Trescientos millones de personas se infectarán de tuberculosis en la próxima década; cerca de 300 mil niños morirán de tuberculosis este año, y para el año 2000 aparecerán 90 millones de casos nuevos, y de ellos, Asia y África tendrán el 81%, Latinoamérica el 17% y los países industrializados solamente el 2%. Las muertes por tuberculosis corresponden al 25% de la mortalidad evitable en países en desarrollo, y el 75% de los casos de tuberculosis en esos países ocurre en la población económicamente productiva, 15-50 años de edad.

En América se calculan 400 mil casos nuevos cada año, y entre 60 mil y 75 mil personas mueren de tuberculosis anualmente. Menos de dos tercios de los casos nuevos se notifican; la mayor parte de los que no se notifican reciben tratamientos inadecuados o ningún tratamiento. Se calcula que nueve países en Latinoamérica presentan tasas de incidencia de tuberculosis consideradas graves (85 por 100 mil habitantes o más), y algunos de ellos tienen tasas similares a los países africanos y asiáticos.

Durante el año de 1996 se reportaron en Colombia un total de 9.733 casos nuevos de tuberculosis, que corresponden a una incidencia de 26.5 por 100 mil habitantes; 785 de estos casos eran bacilíferos, y el 10% correspondían a

forma extrapulmonares. La mortalidad por tuberculosis en Colombia entre 1991 y 1995 osciló entre 3.40 y 3.82 por 100 mil habitantes.

Todas estas cifras, demuestran el grave problema de la tuberculosis en nuestro país y en todas partes del mundo, y está relacionado con tres incapacidades para manejar la situación tuberculosa: 1) Incapacidad para identificar los enfermos; 2) Incapacidad para incluirlos en un sistema de tratamiento una vez identificados; 3) Incapacidad para mantenerlos bajo tratamiento una vez incluidos.

4. DIAGNÓSTICO

Un apropiado enfoque diagnóstico para la tuberculosis debe incluir una completa historia clínica, un exhaustivo examen físico, una prueba cutánea a la tuberculina, una radiografía del tórax, y un examen apropiado bacteriológico o histológico.

4.1. Tuberculina: la prueba cutánea de la tuberculina está basada en el hecho que la infección produce hipersensibilidad retardada e indica que el sistema T linfocitos/macrófagos de un individuo es capaz de reconocer y ser atraído por el antígeno. Ese reconocimiento (inmunidad mediada por células) es el resultado de exposición previa del huésped al antígeno, usualmente a través de infecciones previas. Por tanto, en el caso de la prueba cutánea con la tuberculina, una respuesta positiva indica infección previa con esos organismos. El material desarrollado por Koch y llamado tuberculina vieja (OT) fue posteriormente reemplazado por uno más seguro y específico, el derivado proteico purificado (PPD). Tiempo después un lote de ese material, el 49.608, fue designado PPDS y adoptado como referencia internacional estándar. Posteriormente se le añadió un material antiabsorbente, el polisorbato 80 o Tween 80.

Hay tres preparaciones de PPD: fuerza con 1 unidad de tuberculina por 0.1 ml;

fuerza intermedia con 5 unidades por 0.1 ml (5 UT) y la fuerza con 250 unidades por 0.1 ml (250 UT). La de fuerza intermedia es la recomendada internacionalmente. La técnica estándar de aplicación de la tuberculina es la inyección intradérmica (prueba de Mantoux) de 0.1 ml de PPD de 5 UT en la superficie anterior del antebrazo. Es de anotar, que en Colombia y en casi todos los países de Latinoamérica, se usa la preparación de tuberculina llamada RT 23 que trae 2 UT por 0.1 ml.

La prueba debe ser practicada aplicando intradérmicamente 0.1 ml de PPD en la cara anterior del antebrazo. La inyección debe ser hecha con una jeringa de tuberculina desechable, exactamente por debajo de la piel, con el bisel hacia arriba y con el eje longitudinal de la aguja lo más paralelo posible al del antebrazo. Ello debe producir una discreta y pálida elevación de la piel de 6 a 10 mm en diámetro.

El resultado de la aplicación del PPD se debe leer a las 48 ó 72 horas después de la inyección, determinando la presencia o ausencia de induración de la piel y midiéndola transversalmente a lo largo del axis. El eritema sin induración no tiene valor. Los estudios recopilados indican que una reacción de 10 mm o más es significativa cuando se estudian poblaciones. Cuando se evalúan pacientes con VIH, drogadictos, o sospechosos con imágenes radiológicas compatibles con tuberculosis o contactos cercanos de pacientes bacilíferos, una reacción de 5 mm o más se puede considerar significativa. Una reacción positiva a la tuberculina indica la presencia de infección, pero no necesariamente concluye la presencia de enfermedad. La prueba sólo es una ayuda diagnóstica en la evaluación de un paciente individual. Es invaluable cuando es repetida periódicamente en la vigilancia de personas tuberculonegativas, con exposición frecuente a tuberculosis, y

en ese sentido, un "convertor" es definido como una persona cuya reacción tuberculínica ha aumentado por lo menos 6 mm, de menos de 10 mm de diámetro a 10 mm o más, en un lapso de 12 a 24 meses. Cuando se estudian personas que puedan tener exposición ocupacional a la tuberculosis, el punto de corte apropiado para interpretar la reacción a la tuberculina depende de los factores de riesgo individuales para la tuberculosis y la prevalencia de tuberculosis en el sitio de trabajo.

La ausencia de una reacción cutánea al PPD no excluye totalmente el diagnóstico de tuberculosis. Cualquier respuesta mediada por células, como la PPD, podrá disminuir o desaparecer temporalmente durante varias circunstancias: enfermedad febril, sarampión, vacunación reciente con virus vivos, sarcoidosis, enfermedades linfoproliferativas, tuberculosis hematogena superaguda y cualquier causa que disminuya la respuesta orgánica inmune como la ingesta de esteroides y especialmente el VIH. La vacunación con BCG usualmente lleva al desarrollo de sensibilidad a la tuberculina, aunque su grado es altamente variable, dependiendo en parte de la cepa de BCG usado y de la población vacunada. No hay ningún método para distinguir una reacción tuberculínica causada por vacunación por BCG, de las producidas por una infección micobacteriana natural, sin embargo, cuando se estudian contactos de enfermos tuberculosos o personas con sospecha clínica y/o radiológicas de la enfermedad, la positividad del PPD, aún en vacunados, debe interpretarse como infección natural.

4.2. Radiografía del tórax: la radiografía es de primera importancia en la sospecha de todos los estados de tuberculosis pulmonar. En 98% de los casos, los primeros hallazgos radiológicos de reactivación tuberculosa están en los segmentos apicales y posteriores de los pulmones. Sin embargo, las lesiones pueden aparecer en

cualquier otro sitio. Las imágenes radiológicas compatibles con tuberculosis son variables; oscilan desde opacidades alveolares hasta nódulos y atelectasias con pérdida de volumen pulmonar.

A medida que la infección progresa se desarrollan otras anomalías radiológicas. La expulsión de material caseoso a través de un bronquio deja una cavidad dentro de los pulmones, la caverna tuberculosa. Con las siembras hematógenas pueden presentar en la radiografía nódulos difusos, pequeños, de tamaño uniforme y con distribución simétrica. Es importante resaltar que ninguna de las imágenes mencionadas anteriormente son específicas de tuberculosis, y que otras enfermedades como micosis, carcinoma broncogénico, sarcoidosis, neumonía bacteriana, etc., pueden presentar signos radiológicos semejantes.

4.3. Bacteriología: un diagnóstico seguro requiere usualmente la confirmación bacteriológica. El bacilo tuberculoso puede ser detectado por el extendido directo o por el cultivo. La manera más simple es obtener una muestra de esputo en las primeras horas de la mañana y seleccionar una serie de por lo menos tres muestras matutinas en días sucesivos. Las técnicas de tinción por el método de Ziehl-Neelsen son rápidas, no requieren equipos sofisticados y la sola positividad al examen directo efectúa el diagnóstico y controla el tratamiento. El cultivo, que da la seguridad de la etiología tuberculosa y que descarta la presencia de otras micobacterias, tiene el inconveniente (por el lento crecimiento) de tardar de cuatro a seis semanas y requiere técnicas de laboratorio más complejas. Idealmente, la tinción directa y el cultivo son procedimientos complementarios, pero este último es perentorio practicarlo en dos situaciones: en pacientes con alta sospecha clínico-radiológica y con varios extendidos directos negativos, y para investigar sensibilidad del bacilo a las drogas

en pacientes que no presenten mejoría clínico-radiológica, con persistencia de extendidos positivos a pesar de una quimioterapia aceptable. Finalmente, se debe señalar que si bien un diagnóstico definitivo de tuberculosis requiere la evidencia del *M. tuberculosis*, como en todas las áreas de la medicina clínica, cierta constelación de hallazgos clínicos, tuberculínicos y radiológicos soportan un juicio con suficiente probabilidad para garantizar el diagnóstico y una acción terapéutica.

Dado que la sensibilidad de la baciloscopia no es la ideal (65%), y el cultivo es tan dispendioso y tardío sus resultados, hoy en día la tendencia es implementar otros métodos diagnósticos más rápidos y seguros. El método radiométrico (BACTEC) al acortar el cultivo en 10 a 14 días no justifica su alto costo.

4.4. Otros métodos. Los métodos serológicos, técnica de ELISA, al no diferenciar entre infección y enfermedad y su variable sensibilidad y especificidad, lo han prácticamente descartado. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mediante la cual se identifican fragmentos específicos de ácido nucleico del bacilo, es el método más prometedor; sin embargo, la alta tecnología que requiere, lo hace por ahora no aplicable para su uso masivo. La adenosín deaminasa (ADA), enzima presente en alta concentración en exudados tuberculosos de pleura, meninges, pericardio y peritoneo, lo hace muy valioso para el diagnóstico en esas localizaciones. El polimorfismo de fragmentos de restricción (RFLP), un método de huella de DNA, es usado para identificar cepas del *M. tuberculosis*, muy útil para localizar fuente tuberculosa de transmisión nosocomial.

5. SINTOMATOLOGÍA

La tuberculosis es una enfermedad diseminada proteiforme que remeda mucha otras condiciones en cualquier par-

te del cuerpo. Hasta que la infección está suficientemente avanzada, los síntomas y signos son generalmente mínimos o son atribuidos a otras causas. La primoinfección tuberculosa puede ser asintomática y sólo ser descubierta al investigar contactos con enfermos conocidos.

Si el foco primario se extiende al espacio pleural puede ocurrir pleuresía con derrame; de esta manera ese síndrome, sobre todo en niños y adolescentes, debe ser considerado como manifestación de tuberculosis. Además del espacio pleural, en otras cavidades serosas como el pericardio, meninges y peritoneo, la localización tuberculosa se acompaña de exudados ricos en proteínas y con un neto predominio linfocitario en sus elementos celulares. En los adultos, entre los síntomas generales más comunes está la fiebre, baja al comienzo pero más alta a medida que la enfermedad progresa; casi siempre es vespertina con defervescencia durante el sueño y por tanto, acompañada de sudores nocturnos. Además, hay malestar general, debilidad y pérdida de peso. Las manifestaciones pulmonares incluyen tos, expectoración, hemoptisis, dolor torácico y algunas veces disnea. En la tuberculosis hematogena, los pacientes pueden presentar un cuadro agudo con fiebre, cianosis y disnea o estar crónicamente enfermos con formas larvadas, "tuberculosis críptica", sin mayores molestias y aun con radiografía del tórax normal. En ese sentido, debe recordarse el valor epidemiológico y diagnóstico de la búsqueda activa del llamado SINTOMÁTICO RESPIRATORIO, como aquella persona que relata tos por más de dos semanas, sea cual sea la patología por la cual consulta, y la obligatoriedad de practicarle baciloscopia seriada del esputo.

Aproximadamente el 15% de las formas tuberculosas son de localización extrapulmonar, y sus síntomas dependen del sitio afectado. La localiza-

ción en el sistema nervioso central podría manifestarse como una masa expansiva (tuberculoma) o como un síndrome meníngeo. La localización vertebral desde una simple dorsalgia hasta una compresión medular, y la localización renal puede causar hematuria. Por lo tanto, la tuberculosis extrapulmonar debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de todo enfermo con síntomas sistémicos y que se encuentre en alto riesgo de tuberculosis.

6. TRATAMIENTO

A partir de los estudios llevados a cabo por los ingleses en la India en 1956, quedó establecido que factores como hospitalización, reposo, alimentación, clima y aún la severidad de la enfermedad tuberculosa eran secundarios, y que para el éxito del tratamiento sólo son indispensables dos hechos: prescribir una buena quimioterapia y asegurar la adherencia del paciente a toda la duración del tratamiento. El poder de la quimioterapia es tan eficaz que, asumiendo que el bacilo sea sensible a las drogas suministradas, su administración correcta por el tiempo indicado cura el 100% de los casos tuberculosos. Además, la efectividad es tal, que el tratamiento convierte en no infecciosos a los pacientes después de dos a cuatro semanas de su inicio. En la actualidad se disponen de varias drogas de primera línea, bactericidas, como Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Estreptomina (S) y medicamentos de segunda línea, bacteriostáticos, como Etambutol (E), Etionamida (ETH), Tiacetazona (TB1). Dos características biológicas del bacilo tuberculoso son de suma importancia para comprender los aspectos del tratamiento: una, el lento crecimiento bacilar, que explica porque la infección tiende a ser crónica y el tratamiento debe ser prolongado, y la otra, la población de mutantes resistentes a las drogas que existe en toda población

tuberculosa virgen, que hace indispensable la combinación medicamentosa, pues la monoterapia engendra poblaciones bacterianas resistentes que llevan al fracaso del tratamiento. En ese orden de ideas, hay dos poblaciones bacilares diferentes en toda enfermedad tuberculosa. La primera está en multiplicación activa, localizada en las paredes de las cavernas, que producen la positividad bacteriológica, la cual es necesario destruirlas rápidamente con drogas bactericidas, ya que es la causal de contagio a otras personas; la segunda menos numerosa pero de multiplicación más lenta y para erradicarla es necesario que la terapia se prolongue, para evitar recaídas por bacilos persistentes. Lo anterior explica el tratamiento de dos fases: una inicial intensa, diaria y corta (H+R+Z+S por ocho semanas) y otra menos intensa, bisemanal y más prolongada (H+R por 18 semanas). Estos esquemas, usados en Colombia y en otros países latinoamericanos, enteramente gratuitos por el Estado, han demostrado una eficacia de curación del 100% .

Sin embargo, para conseguir esas tasas de curación, es indispensable que el paciente no abandone el tratamiento. Se sabe que con sólo dos semanas de tratamiento, el paciente mejora de casi todos sus síntomas, y aún en los mejores Programas existe una tasa de abandono cercana al 20%. Esa es la principal causa de recaída con bacilos multirresistentes, casi siempre incurable. Lo anterior constituye hoy en día uno de los principales escollos en la lucha para erradicar la tuberculosis. El aumento constante de la multirresistencia, llevó en 1992 a la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha adoptar la estrategia del llamado TRATAMIENTO ACORTADO DIRECTAMENTE SUPERVISADO (DOTS), que en resumen, indica que todo Programa de lucha contra la Tuberculosis debe implementar, de acuerdo a sus circunstancias propias, un método que asegure la ingesta, por todo

el tiempo necesario, de una manera supervisada, de los medicamentos antituberculosos.

Siempre que se presenten recaídas infecciosas de pacientes que no hallan cumplido previos tratamientos, debe siempre sospecharse tuberculosis multirresistente (internacionalmente aceptada como resistencia por lo menos a la Isoniazida y Rifampicina), y prescribir un esquema que además de las cuatro drogas bactericidas clásicas (H+R+Z+S), debe incluir por lo menos dos o tres medicamentos que nunca hubiese recibido el paciente (Ethambutol, Etionamida, Ciprofloxacina, Amikacina, etc.), mientras se obtienen los estudios de resistencia a los medicamentos. Frente a esos casos de multirresistencia, la duración del tratamiento es especialmente prolongado, y se recomienda por lo menos hasta 18 meses después de la negativización del cultivo. En algunos de esos casos, principalmente cuando se pone en evidencia lesiones cavitarias, causales de la persistencia de la baciloscopia positiva, la cirugía de extirpación pulmonar podría tener cabida, siempre y cuando la enfermedad esté localizada, se asegure un cubrimiento bactericida y una necesaria reserva funcional respiratoria.

Objetivos del tratamiento medicamentoso en tuberculosis: 1) Dar el tratamiento más efectivo en el menor tiempo posible; 2) Usar combinación de medicamentos bactericidas; 3) Negativizar los esputos para cortar la cadena de transmisión; 4) Prevenir la aparición de cepas resistentes; 5) Asegurar la adherencia al tratamiento, en

lo posible con supervisión directa (Tabla 1).

7. TUBERCULOSIS Y LA INFECCIÓN POR EL VIH

Comparadas con las personas con su sistema inmune intacto y que están infectadas con el *M. tuberculosis*, las personas infectadas y que están simultáneamente inmunosuprimidas, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad tuberculosa; estudios sugieren que el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa es 10% por año para personas coinfectadas con el *M. tuberculosis* y el VIH, mientras es sólo del 10% por toda la vida para aquellas infectadas únicamente por el *M. tuberculosis*. Hoy en día se considera la tuberculosis como un marcador de SIDA en pacientes serológicamente positivos. En esas personas infectadas por el VIH, los pulmones son el sitio más común de enfermedad tuberculosa, frecuentemente de presentación no usual, con cuadros clinicoradiológicos de formas tuberculosas primarias (adenopatías mediastinales, derrames pleurales), y de formas pulmonares basales y miliares. Generalmente tuberculosos negativos y el 50% baciloscópicos negativos. En un porcentaje mayor que en la población general, desarrollan formas extrapulmonares y la forma hematógena es frecuente. Es común recurrir a procedimientos invasivos (fibrobronoscopias y biopsias abiertas) para llegar al diagnóstico. El tratamiento de la tuberculosis en esos pacientes es tan efectivo como en el inmu-

Tabla 1. Medicamentos, dosis y efectos colaterales.

Medicamento	Dosis diaria	Efectos tóxicos
Isoniazida	300 mg	Polineuritis, hepatitis
Rifampicina	600 mg	Hepatitis
Estreptomina	1 gm	Vértigo, Sordera
Pirazinamida	1.5 - 2 gm	Hiperuricemia
Ethambutol	800 - 1200 mg	Neuritis óptica
Etionamida	500 - 750 mg	Molestias digestivas

nocompetente, pero debe recordarse que su duración es de 12 meses, y además, el abandono, la multirresistencia y el compromiso por micobacterias no tuberculosas es frecuente en ese tipo de pacientes.

8. PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS

Vacunación con BCG (bacilo de Calmette - Guerin), derivada de una cepa de *M. bovis* atenuada. Hoy en día persiste la controversia en relación a su efecto protector, ya que estudios han demostrado resultados variables, que han oscilado desde 80% (Inglaterra) al 0% (India). Subsecuentemente, varios estudios sugieren que la vacunación con BCG, protege al recién nacido y niños, de las formas graves de tuberculosis, especialmente la meníngea, aunque la capacidad de la BCG de prevenir formas adultas de tuberculosis permanece cuestionable. La OMS recomienda su aplicación al recién nacido en sitios con alta incidencia de tuberculosis, y en ese sentido es usada en Colombia y en otros países de Latinoamérica. Recordar que la inmunodepresión por el VIH o por ingestión de drogas inmunosupresoras, es contraindicación para la aplicación de la BCG.

Terapia preventiva. Se presume que ella actúa erradicando una pequeñísima población bacilar en focos cicatrizados. La isoniazida es la única droga, que en forma preventiva, ha tenido seguimiento a largo plazo. Dosis de 300 mg diarios por 6 a 12 meses, administrada a personas infectadas (PPD positivas) pero sin enfermedad tuberculosa, presuntamente da una protección de por vida. Cuando se administra a personas expuestas pero aún no infectadas (PPD negativas), puede proteger mientras la persona toma la droga. Dado la hepatotoxicidad potencial de la

isoniazida, ella está contraindicada en personas con lesión hepática antigua o actual, en ancianos y en alcohólicos, ya que en ellos el riesgo puede ser mayor que el beneficio. Cuando se decide su administración en forma preventiva, deben controlarse los signos de intolerancia digestiva, aparición de ictericia y periódicamente controlar las pruebas de función hepática. Recientes estudios, en pequeñas poblaciones, recomiendan el uso de la Rifampicina, o la combinación de Etambutol + Pirazinamida.

Recordando que la prioridad de todo Programa contra la tuberculosis es la búsqueda y tratamiento de los enfermos, la terapia preventiva con isoniazida debe ser considerada para los siguientes grupos, después de haberle descartado enfermedad activa tuberculosa: personas con infección por VIH, contactos cercanos de pacientes con tuberculosis contagiosa, convertidores recientes de la PPD, y personas en las siguientes condiciones médicas con alto riesgo para tuberculosis: terapia prolongada con esteroides u otros inmunodepresores, leucemia y linfoma, diabéticos insulino dependientes, y personal médico y paramédico en instituciones de salud con alta incidencia de tuberculosis.

9. MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Micobacterias diferentes al *M. tuberculosis*, generalmente llamadas no tuberculosas o atípicas, raramente causan enfermedad en el hombre. Su importancia ha aumentado recientemente debido a su asociación en pacientes con Sida. Las especies más conocidas son el *M. avium* intracelular y el *M. kansasii* que se reconocen pueden causar enfermedad; otras como *M. marinum*, *xenopi*, *fortuitum* infrecuentemente son patógenos. Los

criterios para el diagnóstico, régimen de tratamiento y duración, permanecen controvertidos. Han sido aisladas del agua y del suelo, y la mayoría de autores les niega la transmisión directa de persona a persona. El *Avium* y el *Kansasii* generalmente albergan en pulmones previamente comprometidos por EPOC, bronquiectasias y fibrosis pulmonar, y sus síntomas son similares a los causados por el *M. tuberculosis*. Su apariencia radiológica no difiere tampoco, con formas cavitarias crónicas, y las formas extrapulmonares han sido informadas. La tinción de Ziehl-Neelsen no diferencia entre el *M. tuberculosis* y las no tuberculosas, por lo tanto, cuando se sospeche su etiología deben practicarse métodos apropiados para su identificación. Aunque *in vitro* pueden mostrar resistencia a varias drogas antibacilares, clínicamente responden a los medicamentos convencionales. Algunos estudios recomiendan el uso de derivados de la Rifampicina, como el rifapentine, además de macrólidos y quinolonas. Cuando la enfermedad pulmonar está localizada puede estar indicada la resección quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Raviglione M, Snider DE, Kochi A.** 1995. Global epidemiology of tuberculosis. *JAMA* 273: 220-226.
2. **Schluger, Rom WN.** 1998. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 679-691.
3. **Latorre P.** Tuberculosis. Lecciones derivadas del conocimiento de su historia natural. *Acta Med Colomb* 1988;13:101-105.
4. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142: 725-735.
5. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-1374.
6. Ministerio de Salud. Guía de Atención Integral. Prevención y control de la tuberculosis. Santa Fe de Bogotá. Marzo de 1998.