



PROCEEDIMIENTOS

Procedimientos
en enfermedades
respiratorias

Tuberculosis

José Gallardo Carrasco
Jesús Redondo Sánchez



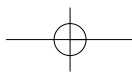
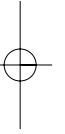
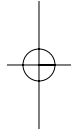
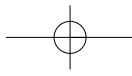
SP/S0545-Mayo 2008

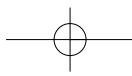
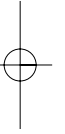
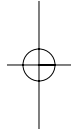
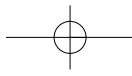
Ars Medica

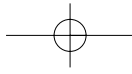


SINERGIA EPOC

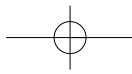
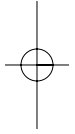


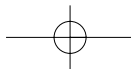






Tuberculosis





Procedimientos en enfermedades respiratorias

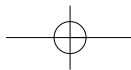
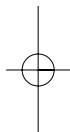
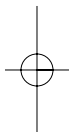
PROCEDER

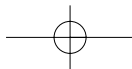
Directores de la serie

Pilar de Lucas Ramos
NEUMOMADRID

Yolanda Ginés Díaz
SOMAMFYC

Juan Carlos Colmenarejo Hernando
SEMERGEN Madrid





Tuberculosis

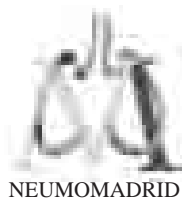
Coordinadores

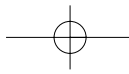
José Gallardo Carrasco (NEUMOMADRID)

Neumólogo, Hospital Universitario de Guadalajara; Coordinador del Área de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias, NEUMOMADRID

Jesús Redondo Sánchez (SOMAMFYC)

Médico de Familia, EAP Ramón y Cajal,
Servicio Madrileño de Salud, Alcorcón, Madrid





El Editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivadas de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada por este libro.



Reservados todos los derechos.

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos.

© 2008. NEUMOMADRID
© 2008. SOMAMFYC
© 2008. SEMERGEN Madrid
© 2008. Grupo Ars XXI de Comunicación, S.L.
Passeig de Gràcia 84, 1.ª pl. – 08008 Barcelona (España)
www.ArsXXI.com

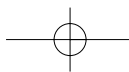
ISBN 978-84-9751-175-9

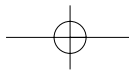
Depósito Legal: M-5336-2008

Composición y compaginación: A.PG. Estudi Gràfic, S.L. - Sant Antoni Maria Claret 428 - Barcelona (2008)

Impresión: EGRAF, S.L. – Luis I, 3-5 – Madrid (2008)

Printed in Spain





Colaboradores

Javier García Pérez

Médico Adjunto, Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Amador Ramos Martos

Facultativo Especialista de Área de Neumología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid

Mercedes Ricote Belinchón

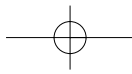
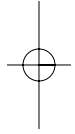
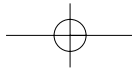
Médico de Familia, Coordinadora Médica del CS Mar Báltico, Área 4, Madrid

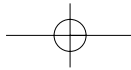
Ricardo Rodríguez Barrientos

Médico de Familia, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Área 5, Madrid

Manuel Gómez García

Médico de Familia, CS Mirasierra, Área 5, Madrid





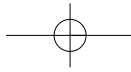
Presentación

La colección PROCEDER (Procedimientos en enfermedades respiratorias), elaborada de forma conjunta por las Sociedades Madrileñas de Neumología y Cirugía Torácica, Medicina de Familia y Comunitaria, y Medicina Rural y Generalista (NEUMOMADRID, SOMAMFYC y SEMERGEN Madrid), posibilita que los profesionales de la salud de la Comunidad de Madrid implicados en la atención a pacientes con enfermedades respiratorias dispongan de unas guías de actuación práctica que garanticen una continuidad en la asistencia de excelencia suministrada a dichos pacientes.

No es casual que una de las obras de la colección se dedique a la tuberculosis pulmonar, ya que en la actualidad esta enfermedad reviste características del mayor interés para la salud pública. Aunque la evolución en las curvas de incidencia registradas en el tercer cuarto del siglo pasado permitía pronosticar la erradicación de la enfermedad, hoy en día la tuberculosis se encuentra entre las enfermedades infecciosas más importantes y, según la Organización Mundial de la Salud, ha de considerarse una emergencia mundial de salud pública.

Sin duda, esta evolución está marcada por tres hechos fundamentales: la existencia de enormes zonas de pobreza y hacinamiento poblacional en nuestro planeta, la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y, por último, los movimientos migratorios que dan lugar a la globalización del problema. España no ha sido ajena a este proceso, y así, la Comunidad de Madrid, aunque con cifras por debajo de la media nacional, presenta tasas de incidencia en la franja alta de las de Europa Occidental.

Pese a que disponemos de herramientas diagnósticas precisas y medios de tratamiento eficaces, sorprende el retraso en el primer paso, el diagnóstico, y lo inadecuado del segundo paso, el tratamiento, sobre todo por la mala adhesión de los pacientes. Para resolver estos problemas, es necesario el trabajo conjunto de la administración sanitaria y de los profesionales de la salud. En Madrid, el Plan Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis (desarrollado por la Dirección General de Salud Pública, pero en el que colaboran de forma activa



profesionales pertenecientes a las sociedades científicas de la comunidad) lleva a cabo una importante labor de registro de casos, control epidemiológico y planificación de lucha contra el problema. Sin embargo, es fundamental que los profesionales de la salud directamente implicados en la asistencia a los pacientes, fundamentalmente neumólogos y médicos de atención primaria, trabajen de forma coordinada, como única manera de realizar un diagnóstico precoz, posibilitar un tratamiento adecuado y con suficiente control, y prevenir la aparición de nuevos casos.

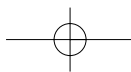
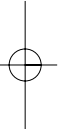
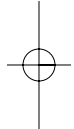
La política de alianzas establecida ya hace años por nuestras tres sociedades, NEUMOMADRID, SOMAMFYC y SEMERGEN Madrid, se revela como la mejor forma de encarar el proceso, y esta nueva obra de la colección PROCEDER no pretende otra cosa que constituir una herramienta adecuada para facilitar la actuación conjunta.

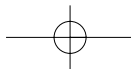
Confiamos en que las aportaciones que esta obra pueda realizar satisfagan las necesidades de nuestros profesionales, siendo el deseo de las tres sociedades continuar esta trayectoria de colaboración, que sólo puede ofrecer resultados satisfactorios para la prevención, promoción y protección de la salud respiratoria de los ciudadanos de la Comunidad de Madrid

PILAR DE LUCAS RAMOS
NEUMOMADRID

YOLANDA GINÉS DÍAZ
SOMAMFYC

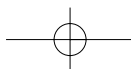
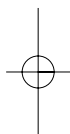
JUAN CARLOS COLMENAREJO HERNANDO
SEMERGEN Madrid





Índice de capítulos

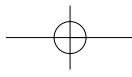
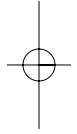
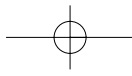
1. INTRODUCCIÓN	1
2. DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA	5
Características del bacilo tuberculoso	7
3. EPIDEMIOLOGÍA	9
Situación internacional	11
Situación en España	11
Situación en la Comunidad de Madrid	11
4. DIAGNÓSTICO	13
Introducción	15
Breve reseña histórica	15
Retraso diagnóstico: ¿pensamos en la posibilidad de tuberculosis?	15
¿Cuándo sospechar una tuberculosis?	16
Procedimientos diagnósticos ante un caso sospechoso de tuberculosis pulmonar	18
5. PRUEBA DE LA TUBERCULINA	25
Diagnóstico	27
Prueba de la tuberculina: técnica de administración y dosis	27
Detección en grupos de riesgo	30
Nuevos métodos diagnósticos	32
Estudio de contactos y convivientes	32
6. TRATAMIENTO PREVENTIVO: QUIMIOPROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE	35
Indicaciones de la quimioprofilaxis	37
Indicaciones de la quimioprofilaxis secundaria o tratamiento de la infección tuberculosa latente	38



Contraindicaciones del tratamiento preventivo	38
Pautas de tratamiento de la infección latente	39
Seguimiento	41
Casos que deben derivarse a consulta especializada	41
7. TRATAMIENTO	43
Pautas de tratamiento	46
Toxicidad del tratamiento	49
Retratamiento	50
Tuberculosis multirresistente	51
Nuevas terapias	52
8. TUBERCULOSIS E INMIGRACIÓN	55
Características especiales de la tuberculosis en inmigrantes	57
Control de la tuberculosis en los inmigrantes	58
Diagnóstico precoz de la enfermedad tuberculosa en inmigrantes	59
Cumplimiento terapéutico	59
Infección tuberculosa y quimioprofilaxis en los inmigrantes	59
Conclusiones	60
9. BIBLIOGRAFÍA	61
ÍNDICE ALFABÉTICO DE MATERIAS	69

Introducción

1



La tuberculosis aún no es una enfermedad erradicada. Tiene el «desgraciado privilegio» de estar entre las enfermedades infecciosas más importantes del mundo. La infección por el bacilo de Koch sigue siendo un problema de salud pública de primer orden (*Emergencia Mundial*, según la Organización Mundial de la Salud [OMS]), dado que más de un tercio de la población del planeta, es decir, unos 2.000 millones de personas, está infectado actualmente por este bacilo. Se estima, además, que cada año siguen apareciendo unos 8 millones de casos nuevos en el mundo.

Sorprende ver cómo, a pesar de que hoy en día la tuberculosis es una enfermedad ampliamente conocida, con pautas de diagnóstico y tratamiento perfectamente establecidas, asistimos con relativa frecuencia a errores en conceptos elementales en la práctica clínica diaria, como la interpretación de la prueba de la tuberculina o los criterios de instauración de quimioprofilaxis. Del mismo modo, observamos esquemas de tratamiento no del todo adecuados, que no se ajustan a las recomendaciones y consensos de las sociedades nacionales e internacionales. *Desde una perspectiva de salud pública, el tratamiento de la tuberculosis mal prescrito o incompleto es peor que ningún tratamiento.* No debe olvidarse tampoco el carácter de esta enfermedad emergente o, mejor, *reemergente*, con un incremento de los casos en nuestro medio, probablemente a expensas de la población inmigrante. Estas dudas, creencias no del todo correctas, tratamientos incorrectos, errores de concepto, etc. son los que han venido jalonando la evolución de esta enfermedad en los tiempos actuales.

Los condicionantes decisivos de esta situación son la pérdida de atención hacia esta enfermedad, la ruptura de los sistemas de salud pública, el descenso de los presupuestos destinados a su control, el incremento de las poblaciones indigentes y de las «bolsas de pobreza» en la periferia de las grandes ciudades, junto con el gran incremento de la inmigración (procedente de países con alta endemia tuberculosa) y la emergencia de tuberculosis multirresistente; estos factores están contribuyendo al agravamiento del impacto de esta enfermedad.

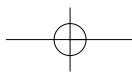
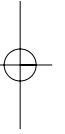
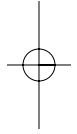
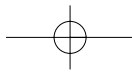
Recientemente (Madrid, agosto de 2005) se celebró el curso *Tuberculosis en el siglo XXI: realidad y compromiso* con la participación de expertos nacionales e internacionales de la OMS, quienes han destacado que esta dolencia sigue siendo en España un problema prioritario de salud pública, ya que el número anual de nuevos casos por cada 100.000 habitantes que se registran en nuestro país es muy superior al que presentan otros países de nuestro entorno, como Francia, Italia, Holanda, etc. Asimismo, en España el manejo de los pacientes con tuberculosis puede ser especialmente complicado debido a la asociación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y toxicomanías, y a que también un porcentaje importante de casos se da en inmigrantes procedentes de países endémicos con elevada prevalencia de resistencia a los fármacos antituberculosos. De dicho curso surgió la llamada Declaración de Miraflores (para un mejor control de la tuberculosis en España) en cuyos puntos tercero y cuarto se afirmaba:

Se precisa el compromiso político de las autoridades sanitarias para:

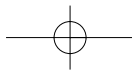
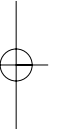
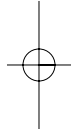
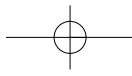
a) desarrollar un Plan interautonómico de tuberculosis (PTB), basado en las recomendaciones de la OMS (estrategia DOTS) y que suponga la evaluación anual de su ejecución; b) mejorar la coordinación interinstitucional entre programas, niveles asistenciales y servicios sociales; c) promover talleres de educación sanitaria y mejorar la formación en tuberculosis de los profesionales sanitarios (pregrado, posgrado, formación continuada), y d) impulsar la creación de unidades para el estudio de casos y contactos en cada centro con más de 20 casos/año. Consensuar protocolos y definiciones.

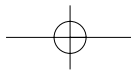
De acuerdo con lo anterior, se precisa un abordaje coordinado entre los diferentes niveles asistenciales de nuestra comunidad.

El objetivo de este documento científico es ayudar a establecer conceptos claros y pautas de actuación bien definidas a todos los profesionales de la salud interesados en esta enfermedad, para un mejor diagnóstico y tratamiento y, en definitiva, para un mejor control de la tuberculosis en la Comunidad de Madrid.



Definición y etiología **2**



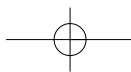
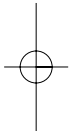
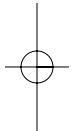


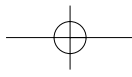
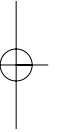
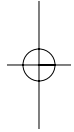
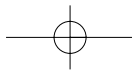
La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa, granulomatosa, que afecta fundamentalmente al pulmón, que se propaga a través del aire y que está producida por una micobacteria, *Mycobacterium tuberculosis*, integrada en el complejo del mismo nombre que también incluye a *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium microti*. Dicho agente puede provocar lesiones en cualquier tejido del organismo humano y de otros mamíferos. No obstante, y como es lógico (transmisión aérea), el órgano diana en el hombre es el pulmón.

▼ CARACTERÍSTICAS DEL BACILO TUBERCULOSO

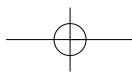
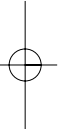
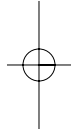
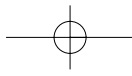
El bacilo tuberculoso es delgado, ligeramente curvado, de 1 a 4 μ de longitud media, que se tiñe de forma irregular, dando un aspecto en cuentas de rosario. Tiene una serie de características estructurales que lo hacen poco vulnerable a la mayoría de agentes químicos y lo protegen de los mecanismos de defensa naturales del huésped. Es un microorganismo de crecimiento lento que da lugar a una clínica crónica e inespecífica, y que tiene una inigualable capacidad de adaptación a medios adversos, lo que ha condicionado su persistencia en nuestra especie. Además es muy resistente al frío, la desecación y la congelación, y muy sensible al calor, la luz solar y la luz ultravioleta. Ante circunstancias metabólicas adversas, puede entrar en estado latente o durmiente, pudiendo permanecer así durante muchos años.

El reservorio del bacilo tuberculoso es el hombre, bien sea sano o infectado, aunque otros animales también pueden serlo. La fuente de infección la constituye casi exclusivamente el ser humano.





Epidemiología **3**



▼ SITUACIÓN INTERNACIONAL

Según los últimos datos de la Organización de Naciones Unidas (ONU) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la población mundial se compone de 6.300 millones de personas, de las cuales 2.100 millones están infectadas por el *Mycobacterium tuberculosis*. Este gran reservorio garantiza la prolongación de la epidemia durante décadas e incluso siglos, siendo responsable de que anualmente aparezcan 8,8 millones de nuevos casos. Éstos, unidos a las recaídas y casos no curados de años anteriores, representan una estimación de 15 millones de enfermos actualmente, de los que 2 millones mueren por tuberculosis. El 98 % de estas muertes se producen en las zonas más pobres del planeta, donde viven el 95 % de los enfermos. La tuberculosis sigue siendo la cara amarga de la pobreza en cualquier parte del mundo y por eso nunca representa una prioridad para ningún país.

La coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) representa del 3 al 5 % de los casos. Se estima que entre los años 2005 y 2020 se infectarán aproximadamente 1.000 millones de personas, que enfermarán más de 150 millones, y que 36 millones de ellas morirán por tuberculosis si no se fortalecen las medidas de control.

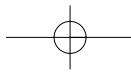
▼ SITUACIÓN EN ESPAÑA

En nuestro país, según datos de 1996 del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT), se producían cada año entre 16.000 y 18.000 nuevos casos, lo que suponía unas tasas de 38,48 nuevos casos por 100.000 habitantes. Según datos más recientes, en la actualidad las tasas de tuberculosis en España pueden oscilar en alrededor de 25 nuevos casos por 100.000 habitantes por año, aunque la influencia de la inmigración en nuestro país ha sido determinante para que, en ciudades como Madrid y Barcelona, el porcentaje de casos de esta enfermedad que corresponde a inmigrantes supere el 35 %, y en determinadas zonas incluso el 50-70 %. Esto hace que España tenga una de las tasas más elevadas de la Unión Europea (UE) y de los países desarrollados.

De cualquier forma, la evolución de la tuberculosis no ha sido tan desfavorable para España en los últimos 10 años, con un descenso mantenido en este período, ligado fundamentalmente a tres situaciones ventajosas que ha tenido el país: a) importante mejora de las condiciones socioeconómicas; b) marcado descenso del impacto del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y c) los buenos programas de control. No obstante, en España seguimos careciendo de un buen programa de control nacional que unificase todos los buenos esfuerzos de muchas comunidades autónomas, lo que nos mantiene en los puestos de cola, en cuanto a tasas de enfermedad se refiere, dentro de los países de nuestro entorno socioeconómico (Unión Europea).

▼ SITUACIÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Desde 1995, la Comunidad de Madrid tiene un Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis de la Comunidad de Madrid, con una Comisión Regional del Programa responsable, entre otras tareas, de la elaboración del boletín epidemiológico para su publicación en distintas fases; actualmente se está elaborando la fase del programa hasta el año 2009. En el marco del Programa, el Registro Regional de Casos de Tuberculosis es la estrategia fundamental para la vigilancia epidemiológica y forma parte de las tareas encomendadas a la Subcomisión del mismo nombre. El Registro está implantado en la Comunidad de Madrid desde el año 1994.



12 Tuberculosis

PROCEDER

La fuente de información que más casos ha permitido detectar han sido las enfermedades de declaración obligatoria (EDO) (78 %). La combinación del registro de las EDO, las aportaciones de los laboratorios de microbiología y el conjunto mínimo básico de datos ha permitido detectar el 98,5 % de los casos.

En el año 2004 se registraron 1.000 casos en la Comunidad de Madrid, de los que 18 eran residentes en otras comunidades autónomas, por lo que se registraron realmente 982 casos. Esta incidencia es media-baja en relación con la registrada en otros ámbitos del Estado Español, pero alta en comparación con la registrada en otras regiones de Europa Occidental. El incremento en la magnitud de los flujos migratorios de los últimos años está produciendo un cambio en el patrón de presentación de esta enfermedad.

La incidencia anual de tuberculosis estimada para 2004 en la Comunidad de Madrid ha sido de 16,9 casos/10⁵ habitantes. La incidencia anual de tuberculosis está disminuyendo desde 1995, si bien en los últimos años de forma moderada. El grupo de edad más afectado es el de los mayores de 74 años, con una incidencia de 27,1 casos/10⁵, seguido del de mayores de 25-34 años, donde se ha registrado una incidencia de 22,8 casos/10⁵ habitantes. La incidencia registrada en menores de 15 años ha sido de 9,1 casos/10⁵ habitantes.

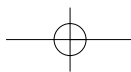
Por área sanitaria, la incidencia ha variado entre 8,6 casos/10⁵ habitantes y 22,8, registrada en las áreas 5 y 7, respectivamente. El distrito con mayor incidencia ha sido Usera, con 35,5 casos/10⁵ habitantes. La incidencia registrada en el municipio de Madrid ha sido de 19,5 casos/10⁵ habitantes.

En primer lugar, el haber nacido fuera de España es el factor de riesgo de enfermedad tuberculosa que se presenta con mayor frecuencia, estando presente en el 35,6 % de los casos. En segundo lugar se sitúa el alcoholismo, que afecta al 10,8 % de los casos, y en tercer lugar, la infección por el VIH/SIDA, presente en el 10,2 % de los casos (Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid, 2006).

Según datos provisionales correspondientes al último cuatrimestre de 2005, la tasa de incidencia bajó hasta situarse en 15,43 casos/10⁵ habitantes, de los cuales 690 (75 %) son de localización pulmonar, siendo el grupo etario de mayor prevalencia el correspondiente a los 25 a 44 años, con el 49,3 % de los casos (tabla 3-1).

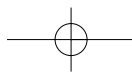
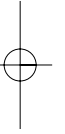
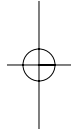
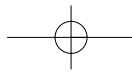
Tabla 3-1. Número de casos de tuberculosis detectados en la Comunidad de Madrid en 2005, salvo residentes en prisiones (datos provisionales)

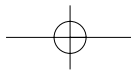
	<i>n</i>	%	Tasa de incidencia por casos/10 ⁵ habitantes
Casos detectados	920	100	15,43
Género:			
masculino	554	60,2	19,2
femenino	361	39,2	11,7
desconocido	5	0,6	
De localización pulmonar	690	75,0	11,6
Grupos de edad:			
0-14 años	61	6,6	7,0
15-24 años	114	12,4	15,9
25-44 años	454	49,3	21,2
45-64 años	140	15,2	10,1
> 65 años	127	13,8	15,0



Diagnóstico

4





▼ INTRODUCCIÓN

El objetivo final en el manejo de la tuberculosis pulmonar es conseguir la curación de todos los casos de esta enfermedad. Para ello, la estrategia a seguir es, en primer lugar, realizar un diagnóstico precoz; en segundo lugar, implantar un tratamiento también precoz y sobre todo correcto, y por último, pero no menos importante que las dos condiciones anteriores, conseguir una buena adhesión del paciente al tratamiento establecido de tal manera que lo cumpla estrictamente desde el primero hasta el último día.

▼ BREVE RESEÑA HISTÓRICA

En 1921 se inicia la vacunación infantil con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), obtenido por Calmette y Guérin en el Instituto Pasteur de París. La carrera para encontrar un tratamiento eficaz concluye con los descubrimientos de la estreptomina del ácido paraaminosalicílico y posteriormente de la isoniazida y la pirazinamida, y la posibilidad de iniciar tratamientos combinados con varios fármacos, que alumbraron los principios de la moderna quimioterapia de la tuberculosis y que cambiaron drásticamente su pronóstico. A principios de la década de 1950, Zorini describe la eficacia del papel profiláctico de la isoniazida, ya que evita la progresión de la infección a enfermedad tuberculosa. Así pues, estos tres elementos descritos (vacunación BCG y tratamiento eficaz tanto de la infección como de la enfermedad) permitieron marcar las líneas maestras de las intervenciones necesarias, en función de la situación epidemiológica y económica de cada país, para el control y eliminación de la tuberculosis, siendo la medida más eficaz la rápida identificación de los pacientes potencialmente contagiosos para la comunidad. Como conclusión debe señalarse que diagnosticar en el período más breve posible a los pacientes con formas respiratorias de tuberculosis, y en especial a los que presentan baciloscopia positiva (que constituyen la fuente más potente de transmisión), se convierte así en el objetivo prioritario.

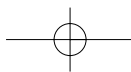
▼ RETRASO DIAGNÓSTICO: ¿PENSAMOS EN LA POSIBILIDAD DE TUBERCULOSIS?

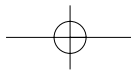
En la práctica clínica diaria observamos un alarmante retraso diagnóstico y terapéutico que algunos autores achacan, en la actualidad, a la falta de experiencia de determinados profesionales médicos (esto ocurre en todos los países) ante el problema de la tuberculosis.

Mantener un alto nivel de sospecha clínica es una actitud básica en el correcto manejo de la enfermedad, sobre todo teniendo en cuenta la sutil, confusa o atípica presentación clínica de la tuberculosis, que dificulta su diagnóstico en algunas situaciones y, por tanto, de forma indirecta, el inicio del tratamiento. En ocasiones, este último hecho es independiente y más frecuente que el primero, lo que ilustra la necesidad de mejorar la educación y formación de los médicos acerca del manejo adecuado de los problemas relacionados con la enfermedad.

Esta dificultad puede verse agravada en circunstancias específicas que impiden o limitan el acceso al sistema sanitario por parte de algunos pacientes en situaciones de precariedad vital o laboral (inmigrantes, paro, exclusión social), y que justifican la adopción de medidas que faciliten la accesibilidad de consulta a estas poblaciones de especial riesgo por su mayor fragilidad social, lo que plantea no pocos quebraderos de cabeza para su control.

En nuestro país, Altet y cols. analizaron el problema del retraso diagnóstico de la tuberculosis de forma prospectiva en un grupo de 287 pacientes analizando factores demográficos, de riesgo, síntomas, formas de presentación radiológica, comorbilidad, bacteriología, y su influencia en la responsabilidad





del paciente y del sistema sanitario en las distintas etapas del proceso desde la sospecha clínica hasta el inicio del tratamiento, con conclusiones contundentes: el retraso debido al sistema sanitario fue de > 60 días en el 18,5 %, y en el 75 % se debió a la baja sospecha diagnóstica inicial por parte del médico.

El problema no es menor, sobre todo cuando el retraso diagnóstico puede constituir por sí solo un factor de riesgo de mayor transmisibilidad con aparición de brotes comunitarios y nosocomiales de tuberculosis por demora en la adopción de medidas preventivas (aislamiento, quimioprofilaxis, etc.) o inadecuación de éstas.

Para paliar estas deficiencias del sistema sanitario respecto a la tuberculosis, la British Thoracic Society y algunos autores en nuestro país recomiendan que el manejo de los enfermos tuberculosos sea realizado por médicos y personal de enfermería con experiencia en el manejo de la enfermedad en unidades especializadas, pero estas recomendaciones, lamentablemente, no se han generalizado.

En la Comunidad Autónoma de Madrid, nuestro entorno inmediato de trabajo, la demora diagnóstica total desde el inicio de los síntomas hasta el comienzo del tratamiento de los casos de tuberculosis pulmonar con frotis positivo presentó una mediana de 38 días en el año 2000; 3 años más tarde su valor era de 34 días, aunque el percentil 75 había pasado de 90 a 73 días. Aunque no disponemos de datos que analicen la demora en el inicio del tratamiento, una vez confirmado el diagnóstico (que en nuestro medio sanitario debería ser, salvo excepciones, inmediato y simultáneo) podemos asumir razonablemente que el «grueso» del retraso se debe probablemente a la demora diagnóstica por baja sospecha clínica inicial por parte del médico.

La solución para esta situación (huyendo de la actitud resignada que a veces nos tienta) reside en insistir en la formación pregrado y posgrado acerca del problema de la tuberculosis, no siempre bien manejado en nuestro país y que por una u otra razón sigue estando de actualidad.

▼ ¿CUÁNDO SOSPECHAR UNA TUBERCULOSIS?

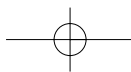
El problema del retraso diagnóstico de la tuberculosis pulmonar o respiratoria (incluidas las presentaciones laríngeas, que constituyen las formas potencialmente contagiosas) se debe en parte a la absoluta falta de especificidad de los síntomas y de experiencia de muchos médicos en su manejo. El elemento clave para un diagnóstico y tratamiento precoces consiste en mantener la posibilidad diagnóstica de la enfermedad ante un cuadro clínico sugerente.

El mensaje «*pensar en la tuberculosis*» debería recordarse a los profesionales sanitarios de forma cíclica, fundamentalmente (pero no sólo a ellos) al colectivo que constituye la primera línea de encuentro del paciente con el sistema sanitario formado por la medicina de familia, sobre todo, cuando la evidencia nos demuestra consistentemente que es el sistema el que «falla» en la mayoría de casos.

CRITERIOS CLÍNICOS DE SOSPECHA DE TUBERCULOSIS PULMONAR

Básicamente, la sospecha se basa en la «*posibilidad clínica*» y, como apoyo secundario a ella, «*un ambiente epidemiológico favorable a la tuberculosis*», cuando aparece en el contexto ambiental y temporal del paciente.

Se asume que ante un cuadro clínico sugerente de infección respiratoria de más de 2-3 semanas de duración se plantee la posibilidad de tuberculosis pulmonar en el diagnóstico diferencial del paciente. La posibilidad de realizar (no siempre se hace) una anamnesis breve que nos oriente acerca de la situación del paciente respecto a la tuberculosis, y que lo sitúe bien por circunstancias epidemiológicas (contacto de caso bacilífero, convertor tuberculínico reciente, profesional sanitario, inmigrante de país



con alta endemia, etc.), o bien por la existencia de factores de riesgo (infección por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], silicosis, alcoholismo, lesiones fibróticas previas no tratadas, etc.) en un escenario donde el riesgo teórico de tuberculosis esté elevado potencialmente, podría aumentar el grado de evidencia de nuestra sospecha (tabla 4-1).

Desde el punto de vista clínico, la tuberculosis pulmonar puede presentarse de forma aguda, simulando un episodio de neumonía comunitaria, o de forma más solapada, con síntomas subagudos o crónicos. Los síntomas locales (tos, expectoración mucopurulenta, esputos hemoptoicos, hemoptisis franca, dolor pleurítico y disnea [formas pleurales], disfonía [formas laríngeas]) y los generales (fiebre, febrícula, astenia, anorexia, pérdida de peso y sudoración nocturna) en pacientes previamente sanos pueden sugerir el diagnóstico antes.

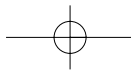
Sin embargo, cuando la clínica es menos florida o existe comorbilidad asociada (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, insuficiencia cardíaca congestiva, etc.), como ocurre sobre todo en ancianos, los síntomas son indistinguibles de los debidos a estas patologías crónicas y las de sus frecuentes exacerbaciones, o simplemente no son tenidos en cuenta, lo que plantea más dificultades y retraso en el diagnóstico.

Existen formas graves de diseminación hematogena (miliares) cuya única manifestación clínica puede ser un síndrome febril de origen desconocido acompañado de síntomas generales, y por ello, en ocasiones, éstas plantean grandes dificultades diagnósticas.

Tabla 4-1. Clasificación de la tuberculosis

Clase	Tipo	Descripción
0	Sin exposición a la TB Sin infección	Sin historia de exposición Mantoux negativo
I	Exposición a la TB Sin evidencia de infección	Historia de exposición Mantoux negativo
II	Infección de TB sin enfermedad	Mantoux positivo Cultivo negativo para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> * Sin evidencia clínica, bacteriológica ni radiográfica de TB
III	TB activa clínicamente	Cultivo positivo para <i>M. tuberculosis</i> * Evidencia clínica, bacteriológica o radiográfica de TB
IV	TB inactiva	Historia de episodio(s) previos de TB o hallazgos radiográficos sugerentes de TB, pero estables Mantoux positivo Cultivo para <i>M. tuberculosis</i> negativo* y sin evidencia clínica de enfermedad
V	Sospecha de TB	Pendiente confirmación diagnóstica La enfermedad debería ser confirmada o descartada en un plazo máximo de 3 meses

*Si se ha realizado.
TB, tuberculosis.



Finalmente, cabe comentar que debido a su inespecificidad, la exploración física, salvo determinadas excepciones (adenopatías, eritema nodoso), y la analítica son de escaso valor y ayuda en el diagnóstico de la tuberculosis. Quizá la excepción a esta afirmación la constituye la tuberculosis pleural, donde la determinación de adenosindesaminasa, con sensibilidad y especificidad según el valor de corte entre 77-100 y 81-97 %, respectivamente, y el interferón γ , con una sensibilidad del 74-100 % y una especificidad del 91-100 % han demostrado su utilidad.

Todo lo comentado respecto a la tuberculosis pulmonar (la forma de presentación con mayor impacto epidemiológico) es extensible a las formas extrapulmonares, en las que la sospecha diagnóstica es menor, con retrasos diagnósticos superiores a las formas de localización pulmonar.

▼ PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS ANTE UN CASO SOSPECHOSO DE TUBERCULOSIS PULMONAR

Planteada la posibilidad clínica de tuberculosis pulmonar, debemos realizar pruebas complementarias que permitan aumentar el grado de sospecha y, en este caso, lograr la confirmación diagnóstica con el mayor grado de evidencia y en el tiempo más breve posible. En este aspecto, se produce en ocasiones una actitud errática en la solicitud de pruebas, con plazos excesivamente dilatados hasta la obtención de resultados que suelen demorar el diagnóstico. Conocer el valor de estas pruebas de uso rutinario y su utilidad es fundamental para reducir los tiempos diagnósticos achacables al sistema sanitario (fig. 4-1).

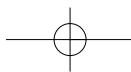
¿ES ÚTIL LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS?

Aunque inicialmente la prueba de la tuberculina fue utilizada como test para el diagnóstico de la enfermedad activa, la interferencia con el BCG, la sensibilización por micobacterias ambientales, la posibilidad de falsos positivos y negativos, los errores de lectura por desconocimiento de la técnica y sobre todo su incapacidad para discriminar infectados de enfermos limitaron su utilidad diagnóstica.

En un estudio realizado en la década de 1950 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 3.600 pacientes diagnosticados de tuberculosis, la sensibilidad de la prueba varió entre un 78 y un 93 % para un punto de corte ≥ 14 y ≥ 10 mm, respectivamente, disminuyendo hasta el 50 % en determinados enfermos, entre ellos pacientes con formas incluso más graves de enfermedad.

Existe cierta confusión entre médicos con escasa experiencia en tuberculosis acerca del papel de la prueba de la tuberculina en el diagnóstico. Por los motivos anteriormente mencionados, desde un punto de vista práctico esta prueba informa, y no siempre (posibilidad de falsos negativos), de los pacientes infectados de tuberculosis, pero no es útil en absoluto para diferenciar la posibilidad de enfermedad. Quizá, la excepción la constituiría el colectivo de niños menores de 5 años, por la baja prevalencia de infección tuberculosa a esta edad en países desarrollados, donde debido al bajo riesgo anual de infección la prueba tendría su mayor valor predictivo positivo (VPP), indicador de enfermedad tuberculosa cuando existe clínica y/o hallazgos radiológicos sugerentes.

Las técnicas (Quantiferon y ELISPOT) para la determinación del interferón γ por linfocitos T sensibilizados frente a antígenos micobacterianos codificados en la región del genoma RD1 y específicos de *Mycobacterium tuberculosis* (*early secretory antigen target-6* [ESAT-6] y *culture filtrate protein 10* [CFP-10]), parecen presentar mejor sensibilidad y especificidad que el Mantoux, ya que se encuentran influidas por el BCG, la presencia de micobacterias ambientales ni por el efecto *booster*. Sin embargo, sesgos de interpretación aparte, el problema para distinguir entre infección y enfermedad sigue sin solucionarse.



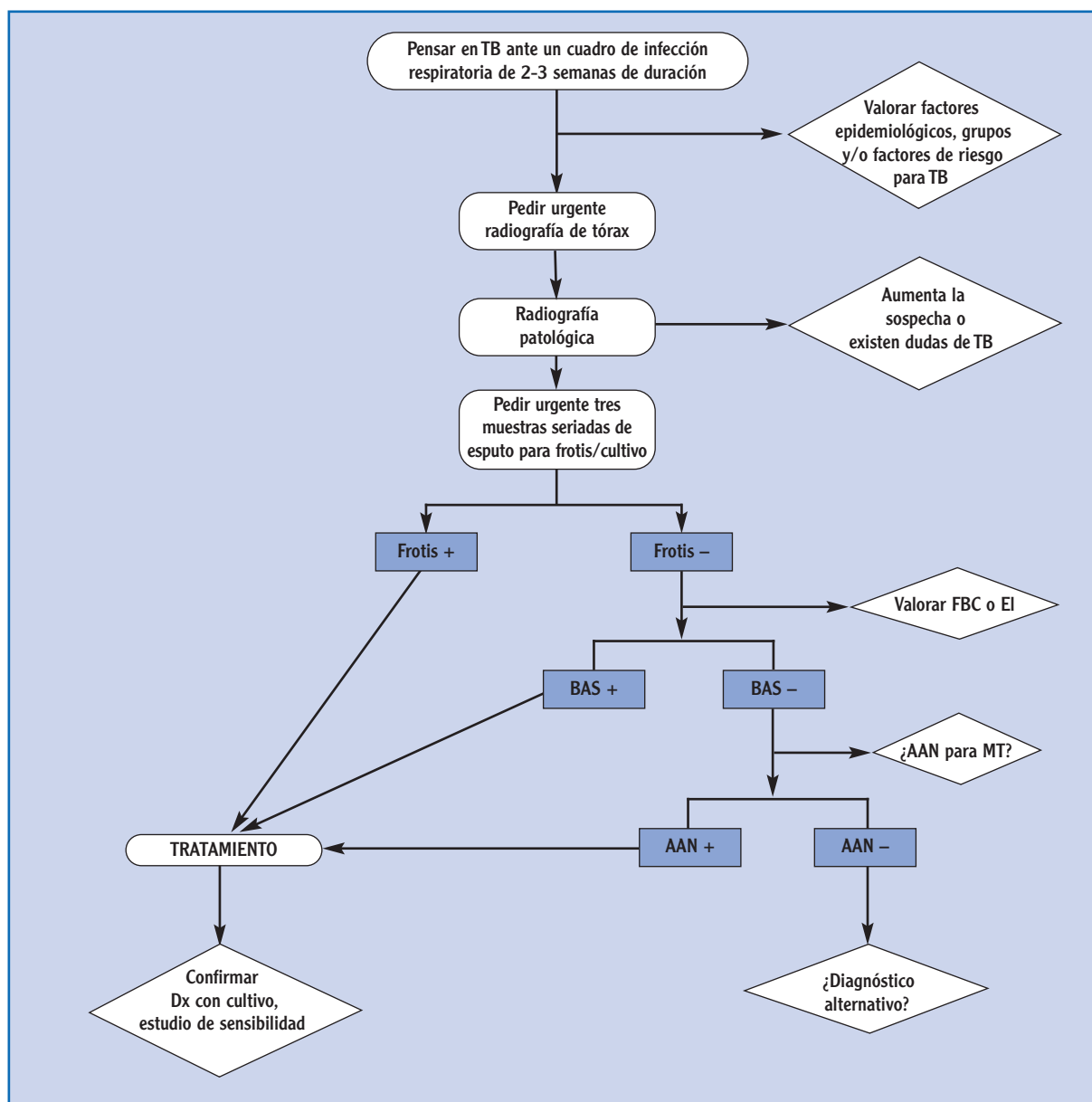


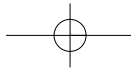
Figura 4-1. Diagrama de procedimientos en el diagnóstico de la tuberculosis.

AAN, amplificación de ácidos nucleicos; BAS, broncoaspirado; Dx, diagnóstico; EI, esputo inducido; FBC, fibrobroncoscopia; MT, *Mycobacterium tuberculosis*; TB, tuberculosis.

PRUEBAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

Por su alta sensibilidad en pacientes inmunocompetentes, la radiografía de tórax constituye la prueba de imagen más rentable por su alta sensibilidad para confirmar la sospecha clínica de tuberculosis pulmonar; y ésta determinará la necesidad de confirmar el diagnóstico con la obtención de muestras microbiológicas.

La única excepción serán aquellos pacientes con inmunodepresión grave (infectados por el VIH) o formas precoces de tuberculosis primaria, en quienes se puede encontrar una radiografía de tórax normal. En



estas circunstancias, la tomografía computarizada (TC) puede poner de manifiesto patrones miliare, infiltrados mínimos o adenopatías no detectadas con la radiografía de tórax convencional, y constituiría la única indicación de esta técnica en el diagnóstico de la enfermedad excepto en formas extrapulmonares, donde la TC (gastrointestinal, genitourinaria) y la resonancia magnética (RM) (ósea, sistema nervioso central) pueden aportar información adicional que aumente el grado de sospecha clínica.

En general, la tuberculosis pulmonar puede originar cualquier patrón radiológico, pero ninguno de ellos es exclusivo de la enfermedad, y esta inespecificidad limita su utilidad diagnóstica. Las formas primarias se presentan con consolidaciones acompañadas de adenopatías a nivel hilar o mediastínico, aunque estas dos manifestaciones radiológicas pueden presentarse independientemente. El derrame pleural y la atelectasia por compresión bronquial de las adenopatías, aunque menos frecuentes, no son excepcionales.

En las formas posprimarias, las imágenes características (fig. 4-2), como los infiltrados apicales en lóbulos superiores de localización apicoposterior; la cavitación frecuente, el patrón de diseminación broncogena, las imágenes nodulares de tuberculomas, la pérdida de volumen y el derrame pleural en un contexto epidemiológico y/o clínico adecuados, son altamente sugerentes de tuberculosis.

Pero lo que hay que tener claro es que, planteada la posibilidad clínica de tuberculosis, el estudio radiológico debe realizarse inmediatamente para evitar demoras innecesarias que sólo contribuirían a aumentar el retraso diagnóstico, debiendo crearse, si no existen, vías de derivación rápida de estos pacientes por parte del sistema sanitario.

En un intento de analizar la probabilidad de tuberculosis pulmonar bacilífera para mejorar la política de aislamiento en los pacientes con sospecha de la enfermedad, en un grupo prospectivo de 211 pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar se diseñó un modelo teórico predictivo para el diagnóstico de tuberculosis con frotis positivo, basándose en puntuaciones asignadas según la probabilidad de tuberculosis, la presencia de determinados antecedentes clínicos, factores sociales, síntomas e imágenes radiológicas. El análisis de la curva ROC (*receiver operating characteristics*) derivada para este modelo determinó un nivel

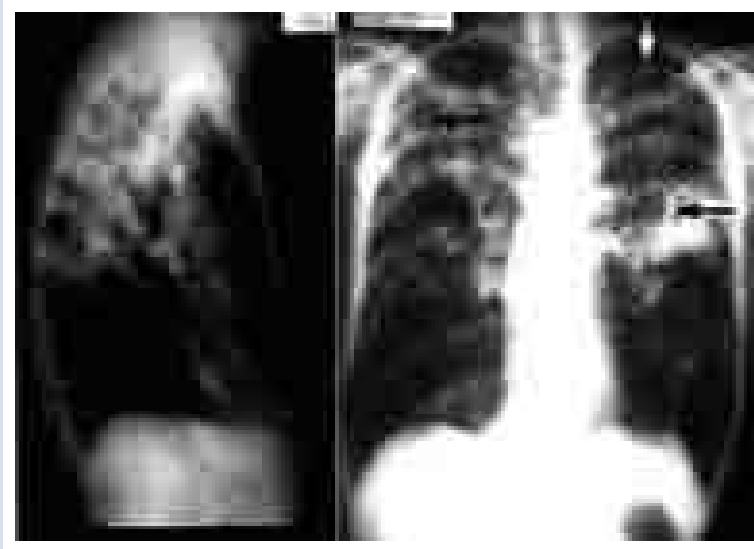
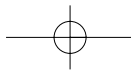


Figura 4-2. Radiografía de tórax de una tuberculosis pulmonar cavitada bilateral.



(18 puntos) con una sensibilidad del 100 %, una especificidad del 48,4 % y un valor predictivo positivo del 25 % para la predicción de tuberculosis pulmonar con frotis positivo. Aunque el modelo fue menos exacto cuando se aplicó a otros dos grupos de pacientes retrospectivamente, la sensibilidad del 91,1 % y del 82,4 % fue superior a la de las medidas adoptadas en la práctica clínica diaria, que es del 71,1 %.

Estos datos hacen hincapié en que, a pesar de su inespecificidad, los datos clinicorradiológicos en un contexto epidemiológico determinado (contacto reciente, inmigrantes de países donde la tuberculosis es endémica, infectados por VIH, etc.) pueden aumentar su sensibilidad evitando demoras diagnósticas. Pensar en la tuberculosis como posibilidad diagnóstica cuando hay motivos para ello (no siempre investigados) es la medida básica que nos permitirá acortar el retraso diagnóstico.

LA BACTERIOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

En la actualidad, el estándar de referencia para el diagnóstico de certeza de la tuberculosis continúa siendo la identificación de *M. tuberculosis* en cultivo de muestras biológicas, incluidas las de biopsias con granulomas caseosos, que, aunque típicas, no son exclusivas de esta enfermedad. En la práctica diaria, una alta sospecha clinicorradiológica y una baciloscopia positiva, aunque menos sensible, son lo suficientemente específicas de entrada para considerarse criterios diagnósticos suficientes y justificar el inicio del tratamiento, pero siempre debe intentarse la confirmación diagnóstica mediante el cultivo positivo de las muestras obtenidas.

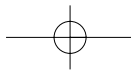
En este punto, los datos del Registro de la Comunidad nos muestran una situación «impropia» de nuestro nivel de desarrollo sanitario. En el año 2003, en 237 (27,3 %) de 867 casos de tuberculosis pulmonar no se dispuso de información del resultado del cultivo; de éstos, 91 presentaban frotis positivo, que fue el único criterio diagnóstico utilizado. Aunque cueste creerlo, estas cifras revelan un bajo nivel de exigencia en el diagnóstico de esta enfermedad por parte de los profesionales, o una infranotificación del resultado de los cultivos al Registro, esto es más probable y fácil de creer, pero no justificable.

FROTIS DE ESPUTO: Y SI ES NEGATIVO ¿QUÉ?

La muestra de esputo obtenida espontáneamente para la realización de un frotis tiene una sensibilidad que oscila entre el 34 y 80 % según el tipo de lesión radiológica: mayor sensibilidad en lesiones cavitarias, pero menor en pacientes con enfermedad menos avanzada, debido a que para su detección se precisan entre 5.000 y 10.000 bacilos por mililitro en la muestra.

La utilidad de las dos técnicas de tinción disponibles (la convencional y considerada estándar de Ziehl-Neelsen y la tinción con fluorocromos [auramina]) está ampliamente demostrada. La tinción de fluorocromos es más rápida y costosa que la tinción de Ziehl-Neelsen; sin embargo, ésta es más precisa para confirmar y analizar la morfología del bacilo y recomendada para demostrar la presencia de *M. tuberculosis* en caso de dudas.

Ante la imposibilidad de obtener una muestra de esputo o de que el frotis del mismo sea negativo, existen dos alternativas: confiar en la calidad de la muestra obtenida y esperar el resultado del cultivo, dejando la decisión de iniciar tratamiento al arbitrio particular del médico responsable del paciente; o bien obtener una muestra por otros métodos como inducción de esputo, realización de fibrobroncoscopia y el lavado gástrico, este último en población infantil. La sensibilidad, el coste y la utilidad, sobre todo de los dos primeros, han sido objeto de debate, pero en nuestro entorno sanitario el «debate coste» no debería ser determinante, sobre todo teniendo en cuenta que la rentabilidad diagnóstica de ambos procedimientos varía según series y que la fibrobroncoscopia aporta el valor añadido de la visión endoscópica, que puede aportar diagnósticos «inesperados» o acelerar el de la tuber-



culosis pulmonar con la utilización de técnicas complementarias (broncoaspirado, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial, esputo recolectado tras broncoscopia) o con la realización de biopsia transbronquial, que puede poner de manifiesto la existencia de granulomas caseificantes típicos, aunque no exclusivos de tuberculosis, a la espera del resultado del cultivo.

Esto no significa que la técnica deba realizarse rutinariamente ante toda sospecha de tuberculosis, sino sólo en aquellos pacientes incapaces de expectorar, con baciloscopia repetidamente negativa del frotis, con complicaciones (hemoptisis) o sospecha de posibles patologías asociadas que lo aconsejen (cáncer de pulmón).

En diversas series de casos diagnosticados de tuberculosis pulmonar por cultivo y con frotis inicial negativo, la utilización de la fibrobroncoscopia aceleró el diagnóstico en un 30-70 % de los pacientes, y en un 10-20 % de ellos, éste fue el único medio diagnóstico, lo cual no deja dudas acerca de su utilidad para acelerar y/o confirmar el diagnóstico de una enfermedad, donde el factor tiempo nos recuerda con insistencia el importante papel del retraso diagnóstico y su impacto epidemiológico en el control de ésta en el resto de la población.

CULTIVO DE ESPUTO

Hasta la fecha, el cultivo positivo para *M. tuberculosis* constituye el estándar de referencia diagnóstico en tuberculosis por su alta sensibilidad (80-93 %) y alta especificidad (98 %), ya que sólo precisa la presencia de 10-100 microorganismos para permitir su detección, con el valor añadido de que permite obtener información adicional indispensable para el manejo correcto de esta enfermedad, como es la realización de los test de sensibilidad a fármacos antituberculosos y la determinación del genotipo para análisis epidemiológicos mediante polimorfismos del ácido desoxirribonucleico (ADN).

Existen dos tipos de medios de cultivo: a) medios sólidos: Lowenstein-Jensen (huevo como medio) y Middlebrook 7H10 y 7H11 (agar como medio), y b) medios líquidos: Middlebrook 7H12 y otros. Los primeros han constituido durante muchos años el único medio de confirmación e identificación de micobacterias, siendo su principal inconveniente su lentitud en la confirmación de resultados, que exigía un período largo de incubación (hasta 8 semanas).

En 1970, la aparición de los medios líquidos radiométricos (BACTEC 460 TB), que detectan el crecimiento micobacteriano midiendo la producción de $^{14}\text{CO}_2$ producido por el metabolismo de ácidos grasos marcados con ^{14}C , acortó el período diagnóstico a 4-5 días, pero presentaba importantes limitaciones técnicas por la utilización de isótopos radiactivos.

A partir de 1980, los nuevos medios líquidos no radiométricos (BACTEC 9000, MGIT, ESP), que utilizan un compuesto de rutenio capaz de detectar la caída de la presión de O_2 debido al metabolismo bacteriano y emiten fluorescencia, han sustituido al método radiométrico, manteniendo el ahorro de tiempo por su mayor seguridad.

Estos medios tienen la ventaja añadida de que permiten la rápida identificación de la especie micobacteriana combinados con las pruebas de amplificación del ADN (sondas genéticas), y de realizar sincrónicamente la determinación de sensibilidad a fármacos inoculando la muestra en tubos con y sin antibióticos, con el consiguiente ahorro de tiempo.

TÉCNICAS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

Constituyen quizás el avance más espectacular en el diagnóstico de la tuberculosis, aportando información esencial (confirmación diagnóstica, tipificación de especies, sensibilidad a drogas, respuesta al trata-

miento) desde el punto de vista clínico y epidemiológico en el plazo de horas. Aunque falta estandarizar su papel y sus indicaciones en el proceso de diagnóstico de la tuberculosis, nadie pone en duda su valor potencial (ya real) y su complementariedad con las técnicas convencionales.

Básicamente, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) utilizan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar secuencias específicas de ADN (Amplicor, COBAS Amplicor) o ácido ribonucleico (ARN) (Mycobacterium Tuberculosis Direct Test [MTDT], Enhanced Mycobacterium Tuberculosis Direct [E-MTD]) de *M. tuberculosis* en muestras de esputo y otras técnicas de segunda generación (reacción en cadena de ligasa, amplificación mediada por transcriptasa [TMA], Q- β replicasa, etc.). La secuencia de amplificación permite multiplicar millones de veces la secuencia de ácidos nucleicos. En este punto, las técnicas que amplifican ARN (E-MTD) son más sensibles y específicas, ya que presentan 2.000-3.000 veces más copias en el genoma de la micobacteria que el ADN, del cual existen escasas copias, sobre todo en muestras con baciloscopia negativa.

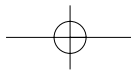
En diversos estudios la sensibilidad y la especificidad de las pruebas que amplifican el ARN vienen determinadas por la presencia de frotis positivo en esputo y la probabilidad clínica de tuberculosis en la población de estudio.

Una investigación multicéntrica y prospectiva para evaluar la utilidad de E-MTD en 338 pacientes catalogados según la probabilidad baja, intermedia o alta de padecer tuberculosis comparado con el frotis de esputo, fue a favor del E-MTD, con un valor predictivo positivo (VPP) del 100% en los pacientes con riesgo intermedio y alto, y del 59% en los de bajo riesgo, lo que unido a su alto valor predictivo negativo (VPN) (el 99% en pacientes de riesgo bajo y el 91% en los dos grupos restantes) muestra claramente su papel para confirmar la enfermedad en pacientes de riesgo intermedio-alto y excluirla en los de riesgo bajo.

En los próximos años asistiremos a un cambio de actitud en el diagnóstico de la tuberculosis, resultado de la progresiva aplicación de las técnicas de AAN, que se utilizarán de forma rutinaria en el contexto clinicoepidemiológico como complementarias de las convencionales y mejorando el grado de certeza diagnóstica, pero siempre considerando que no existe la prueba ideal, pero sí la idónea en cada situación, sobre todo cuando se tiene en cuenta el contexto clinicoepidemiológico de cada paciente, que en el fondo (aunque con evidentes limitaciones) es el que determina la probabilidad de padecer la enfermedad.

ESTUDIOS DE SENSIBILIDAD A FÁRMACOS

La resistencia inicial y/o adquirida a los fármacos antituberculosos, en muchas ocasiones no sospechada o desconocida, plantea un problema añadido para lograr el objetivo de un rápido diagnóstico y curación de los pacientes. Si el diagnóstico precoz de la tuberculosis es importante, sospechar la posibilidad de resistencias y conocer la sensibilidad de la cepa frente a los fármacos antituberculosos es vital. Hasta ahora, una historia correcta de los fármacos utilizados (dosis, asociaciones, tiempo, etc.), el conocimiento del país o zona de procedencia del paciente y sus tasas de resistencias, y la prudencia al valorar a aquellos pacientes en quienes exista evidencia de tratamientos previos constituían, de entrada, las únicas armas para evitar el tremendo problema que actualmente supone la tuberculosis multidrogoresistente. La información en este punto concreto es básica para el diseño de un tratamiento o retratamiento correcto y ajustado a la situación individual de cada paciente por parte de médicos con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes. En este aspecto de nuevo en el Registro de Tuberculosis de la Comunidad Autónoma de Madrid existe un importante vacío informativo. De 1.153 pacientes diagnosticados de tuberculosis en el año 2003, sólo en 509 (44,3%) se dispone de los resultados del estudio de sensibilidad a los fármacos; en 81 (15,9%) de estos pacientes se observaron resistencias a alguno de los fármacos, 56 (11%) en el caso de la isoniazida y 21 (4,1%) casos de tuberculosis multidrogoresis-

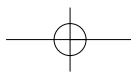
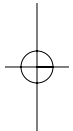


tente. Si estos datos son desconocidos en el resto de casos, estaríamos manejando una situación epidemiológica de alto riesgo, realizando tratamientos en pacientes (muchos de ellos inmigrantes) en quienes la probabilidad de resistencia es alta y desconocida por el médico responsable, con las consecuencias que esto puede tener en el pronóstico terapéutico. Es imprescindible disponer de esta información en todos los pacientes diagnosticados de tuberculosis, y realizar una vigilancia de este dato y su tendencia a lo largo del tiempo.

Los métodos convencionales de antibiograma en medio sólido (entre ellos el Método de las proporciones múltiples [MPM] en medio de Lowenstein-Jensen u otros medios) tienen el inconveniente de una demora en sus resultados de hasta 4 semanas, y han sido los de referencia desde 1960. En la actualidad, este problema se ha visto aliviado por la aparición de los medios líquidos, como el BACTEC 12, Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) y BACTEC 9000, cuyos resultados son fiables y disponibles en un plazo variable inferior a 2 semanas, aunque no validados en todos respecto al tradicional del MPM.

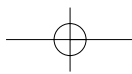
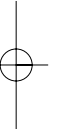
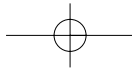
De nuevo, el futuro se despeja con las novedosas técnicas moleculares de AAN por PCR e hibridación (INNO-LiPA Mycobacteria v2, molecular beacons, etc.), que identifican las mutaciones genéticas responsables de la resistencia a fármacos, como en el caso de la rifampicina, con sensibilidad y especificidad del 97,5 y 100 %, respectivamente, y genes KatG e InhA en el de la isoniazida, aunque con estas últimas la sensibilidad es algo inferior (82,7 %), manteniendo una especificidad del 100 %. En el caso de INNO-LiPA, permite determinar simultáneamente la especie de micobacteria y todo ello en el plazo de horas.

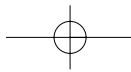
Estos nuevos métodos asentados sobre las últimas tecnologías moleculares van a cambiar (de hecho, están haciéndolo ya) el estancado panorama de la tuberculosis. Su aplicación rutinaria, probablemente en unos años, va a revolucionar los plazos y métodos diagnósticos en tuberculosis, siempre que como premisa básica (y no lo olvidemos) sospechemos la enfermedad en un breve plazo, cuanto más breve, mejor.



Prueba de la tuberculina

5





La infección tuberculosa es aquella situación en la que el bacilo tuberculoso está presente en un individuo, pero sin producir síntomas clínicos de enfermedad, es decir, comporta la entrada de bacilos tuberculosos por primera vez en un individuo. Las personas infectadas son el gran reservorio mundial de la tuberculosis, de aquí la importancia de conocer qué es realmente la infección tuberculosa y la forma en la que puede demostrarse mediante la prueba de la tuberculina.

▼ DIAGNÓSTICO

Este primer contacto con la micobacteria da lugar, por parte del individuo, a una respuesta inmune tipo hipersensibilidad retardada (reacción tipo IV) frente a las proteínas del germen. Este estado de sensibilización en el individuo se diagnostica mediante la *prueba de la tuberculina*, que, hasta ahora, ha sido el único método disponible para diagnosticar la infección tuberculosa, desde hace más de 100 años. Esta prueba o derivado proteico purificado (PPD) se obtiene del antígeno tuberculínico, expresado en unidades internacionales; se utilizan 2 UT de PPD RT-23 (recomendado por la Organización Mundial de la Salud [OMS]) estabilizado con Tween-80, equivalentes a 5 UT de PPD-S, estándar internacional; en algunos lugares utilizan el PPD CT-68.

La tuberculina evalúa la hipersensibilidad retardada que determinados compuestos antigénicos del bacilo provocan en el infectado. Es una prueba que permite la detección de individuos infectados:

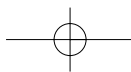
1. Evitando el paso de infección a enfermedad.
2. Rompiendo la cadena de transmisión del microorganismo.

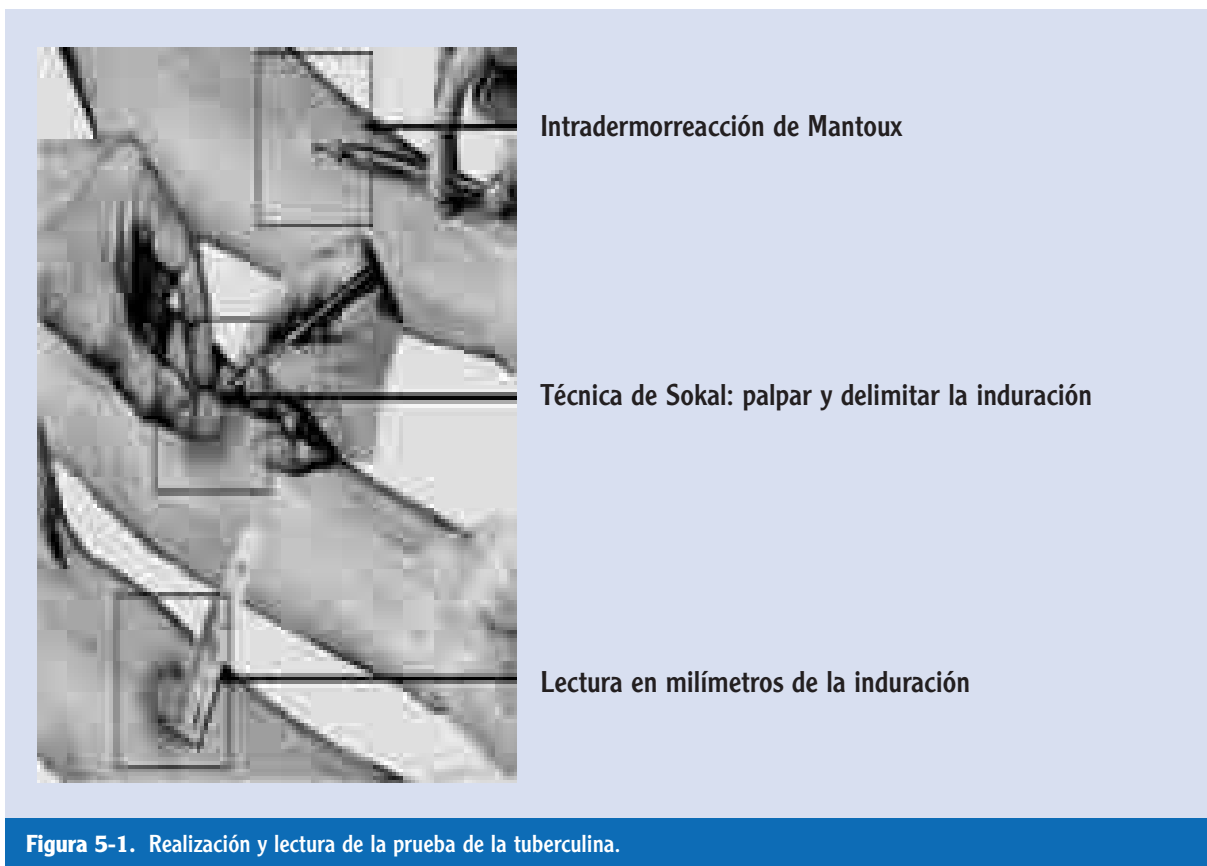
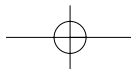
▼ PRUEBA DE LA TUBERCULINA: TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

La prueba de la tuberculina se lleva a cabo según la técnica de Mantoux (fig. 5-1). Se inoculan 2 UT de RT-23 en 0,1 ml por vía intradérmica (no subcutánea) con una jeringa de insulina, desechable, con aguja de acero de calibre 27 de bisel corto, en la cara ventral del antebrazo (la zona no debe limpiarse con alcohol). La zona de inoculación debe estar libre de lesiones cutáneas y lejos de vasos sanguíneos. Se aplica de abajo arriba y se verifica que la inyección es correcta por la aparición de una elevación pálida de la piel (ampolla, habón o pápula) en el sitio de la inoculación. Si la técnica ha sido incorrecta, debe administrarse una nueva dosis en otro lugar. Después de la administración, ha de instruirse al paciente para que no se frote, rasque o se ponga un esparadrapo en la zona inoculada, aunque puede lavarse y secarse la zona si es necesario.

LECTURA

Debe leerse a las 72 horas (se acepta de 48 a 96 horas), midiendo el diámetro de induración. La inoculación de la tuberculina, si hay infección tuberculosa, da lugar a una respuesta inmunológica (mediada por células) con infiltración de la dermis, que se detecta mediante una induración visible, palpable y medible en la zona cutánea donde se ha practicado la prueba. Se palpa y se mide el diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo; la maniobra de medir dicha induración, utilizando un bolígrafo, se ha denominado técnica de Sokal (fig. 5-2). La lectura de los límites de la induración (no del eritema) debe informarse en milímetros y no simplemente como positivo o negativo; si no existe induración, lo correcto





es registrar el resultado como 0 mm, y aunque el uso ha impuesto la denominación de negativo, es más apropiado sustituirla por no reactor.

En la valoración de la prueba de la tuberculina, siempre debe tenerse presente el efecto *booster* o empuje. La sensibilidad a la tuberculina (por infección previa con alguna micobacteria o vacunación con bacilo de Calmette-Guérin [BCG]) puede disminuir al cabo de los años, incluso hacerse negativa. El debilitamiento de la sensibilidad por infección tuberculosa natural puede darse a cualquier edad, aunque es más frecuente en edades avanzadas (más de 55-65 años). En los vacunados con BCG, la sensibilidad tuberculínica puede debilitarse ya desde el primer momento en todas las edades. Siempre que se realice la prueba de tuberculina en individuos mayores de 55-65 años y en todos los vacunados con BCG, si ésta resulta negativa debe repetirse una semana después para evidenciar el posible fenómeno *booster*, y así etiquetar correctamente al individuo como reactor o no reactor. Debería llevarse a cabo en todos los pacientes en quienes se vaya a hacer un seguimiento a lo largo de los años, pero sólo al inicio del seguimiento (primera vez que se practica el Mantoux), para así manejarlo como reactor o no reactor.

En los pacientes sin hipersensibilidad a la tuberculina, la práctica de repetidos Mantoux no induce sensibilidad tuberculínica.

INDICACIONES

Las indicaciones para la prueba de la tuberculina se exponen en la tabla 5-1.

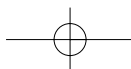


Tabla 5-1. Indicaciones para la prueba de la tuberculina

- Personas convivientes con pacientes con tuberculosis con baciloscopia positiva
- Pacientes con infección por VIH
- Personas con otros factores de riesgo para tuberculosis: diabéticos, silicóticos, tratamientos corticoideos prolongados, tratamientos con inmunodepresores, gastrectomías, neoplasias hematológicas, cáncer de cabeza y cuello, malabsorción o bajo peso crónico, etc.
- Personas con lesiones radiológicas sugestivas de tuberculosis antigua, curada.
- Empleados o residentes en instituciones cerradas: sanitarios, prisiones, asilos, etc.
- Inmigrantes de países con alta incidencia de tuberculosis, sobre todo los que llevan en nuestro país menos de 5 años
- Protocolo de detección pediátrica en poblaciones infantiles de riesgo

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

CONTRAINDICACIONES

La única contraindicación de la prueba de la tuberculina son las lesiones cutáneas extensas que no permiten escoger un área de piel indemne en la zona de elección.

No está contraindicada durante el embarazo ni en pacientes inmunodeprimidos, aunque estos casos pueden dar falsos negativos.

Los inconvenientes de esta prueba se exponen en la tabla 5-2.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Siempre son de tipo local. Pueden aparecer en el sitio de la inoculación dolor, prurito, vesiculación, ulceración y a veces necrosis.

INTERPRETACIÓN

La respuesta al PPD debe considerarse como una medida de la probabilidad de tener infección tuberculosa, más que como un dato absoluto de todo o nada (positivo-negativo).

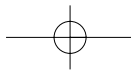
Para la valoración no sólo debe considerarse el antecedente de vacunación con BCG o la respuesta inmunitaria, sino además otros factores, como son la existencia de otras micobacterias (micobacterias atípicas) que pueden dar reacciones cruzadas con las del complejo tuberculosis, y también debe tenerse en cuenta la prevalencia de infección tuberculosa en la población de referencia.

En España, y valorando el beneficio para el paciente, toda reacción mayor o igual a 5 mm podría considerarse como positiva en los grupos de riesgo, independientemente del estado vacunal, salvo en

Tabla 5-2. Inconvenientes para la prueba de la tuberculina

- La mayoría de los constituyentes proteicos del PPD no son específicos del MT, sino compartidos por micobacterias ambientales y por el bacilo vacunal (BCG)
- Falta de respuesta en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular; baja sensibilidad: falsos negativos
- Errores en la administración y subjetividad en la interpretación de los resultados
- Visita de lectura tardía (48-72 h): genera ansiedad y ausencias a la lectura
- Escasa confidencialidad de la prueba: conmoción social

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; MT, *Mycobacterium tuberculosis*; PPD, derivado proteico purificado.


Tabla 5-3. Respuestas tuberculínicas indicativas de infección según diversas situaciones

Situación	Infección tuberculosa (induración)
No vacunados con BCG	≥ 5 mm
Vacunados con BCG, contactos íntimos o frecuentes de enfermos con baciloscopia positiva	≥ 5 mm
Vacunados con BCG, contactos esporádicos de pacientes con baciloscopia positiva, o contactos íntimos o frecuentes de pacientes con baciloscopia negativa	≥ 15 mm (entre 5 y 15 mm; a más induración, más posibilidad de infección)
Infectados por el VIH u otros inmunodeprimidos	Cualquier induración
Virajes tuberculínicos durante el estudio de contactos	≥ 5 mm

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ocasiones en las que se crea que se debe a una reacción cruzada con la vacunación con BCG o se sospeche una infección por otra micobacteria atípica.

En los vacunados con BCG, tradicionalmente se ha considerado que ha de ser mayor de 14 mm, aunque las reacciones entre 5 y 14 mm deben valorarse siempre de forma individual. En caso de contacto estrecho no debe tenerse en cuenta el hecho de la vacunación (tabla 5-3).

Se considera conversión el aumento de la reacción tuberculínica igual o superior a 6 mm en los sujetos no vacunados, y de más de 15 mm en los vacunados con BCG en los últimos 2 años.

Siempre que se realice una prueba de la tuberculina deben tenerse presentes dos situaciones: en primer lugar, los factores que dan lugar a falsos negativos en esta prueba, es decir, los que causan una disminución de la capacidad de respuesta a la tuberculina (ciertas infecciones víricas o bacterianas, vacunaciones con virus vivos, etc.), y en segundo el llamado efecto *booster* o de empuje, sobre todo en personas mayores de 55 años y en vacunados previamente con BCG (tabla 5-4).

▼ DETECCIÓN EN GRUPOS DE RIESGO

Los grupos de riesgo se definen como aquellas personas que tienen más posibilidades de estar infectadas y, una vez adquirida la infección, de desarrollar la enfermedad.

Se recomienda realizar la detección de la infección y la enfermedad tuberculosa en los siguientes grupos de riesgo:

1. Contactos de enfermos tuberculosos.
2. Infectados por VIH.
3. Pacientes con radiografía de tórax que presente lesiones fibróticas residuales compatibles con TB previa no tratada.
4. Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).
5. Utilización de infliximab u otros anticuerpos monoclonales inhibidores del factor de necrosis tumoral α .

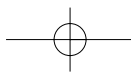
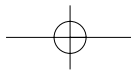


Tabla 5-4. Posibles causas de falsos positivos y negativos en la prueba de la tuberculina

Falsos negativos	Casos de anergia <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones víricas (sarampión, parotiditis, varicela, etc.) • Infecciones bacterianas (brucelosis, lepra, tos ferina) • Vacunaciones con virus vivos (sarampión, poliomielitis, etc.) • Depleción proteica • Patología de órganos linfoides: linfomas, leucemias • SIDA • Sarcoidosis • Neoplasias • Tratamientos inmunosupresores • Recién nacidos y ancianos • Pacientes sometidos a gran estrés: cirugía, quemados
	Relacionados con el PPD <ul style="list-style-type: none"> • Almacenamiento inadecuado: exposición a la luz y/o temperatura inadecuada • Caducidad • Absorción parcialmente controlada por el Tween 80
	Relacionados con la lectura <ul style="list-style-type: none"> • Inexperiencia, equivocaciones
	Relacionados con la administración <ul style="list-style-type: none"> • Cantidad administrada insuficiente • Permanencia en la jeringuilla prolongada • Inyección profunda • Inyección muy superficial con formación de una vesícula de paredes finas y fácil rotura • Inyección muy próxima a un área inflamada o muy vascularizada
Falsos positivos	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusiones sanguíneas de donantes sensibles a receptores sin infección micobacteriana y de donantes no sensibles • Antecedentes de vacunación con BCG • Rotura de vénula o contaminación con gérmenes con la consiguiente reacción inflamatoria

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; PPD, derivado proteico purificado; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

6. Personas con factores de riesgo de infección tuberculosa:
 - a) Diabetes mellitus.
 - b) Terapia corticoidea y/o inmunosupresora.
 - c) Insuficiencia renal crónica.
 - d) Enfermedades hematológicas, como leucemias, linfomas, hemofilia, etc.
 - e) Carcinomas de cabeza y cuello.
 - f) Desnutrición o pérdidas de peso importantes.
 - g) Silicosis.
 - h) Gastrectomizados y con *bypass* yeyunoileal.
 - i) Alcoholismo.
7. Inmigrantes procedentes de países de alta endemia de tuberculosis (Asia, África, Oceanía y Latinoamérica).
8. Residentes y empleados en instituciones cerradas (prisiones, asilos, psiquiátricos, etc.).



9. Trabajadores sanitarios en contacto con personal de riesgo.
10. Factores sociales: indigentes, hacinamiento, etc.

Si bien en muchos de estos grupos (contactos estrechos, coinfectados por VIH o lesiones fibróticas antiguas) existe una clara evidencia sobre los beneficios del tratamiento de la infección latente, en otros hay grandes controversias sobre la indicación del tratamiento de la infección. En definitiva, se trata de las diferentes versiones dadas por dos corrientes de opinión: por un lado, las recomendaciones que provienen de Estados Unidos (los Centers for Disease Control [CDC] y la American Thoracic Society [ATS]) que dan gran importancia al tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) como mecanismo para conseguir el control de la tuberculosis (en sus últimas recomendaciones indican el TITL para todos los grupos de riesgo), y, por otro lado, las sociedades europeas que lo consideran un instrumento inadecuado para su uso indiscriminado, ya que opinan que el TITL tiene un control muy limitado de esta enfermedad (cercando sus indicaciones a convertidores recientes, tuberculosis residual inactiva no tratada y pacientes infectados por el VIH).

▼ NUEVOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En la actualidad, para el diagnóstico de la infección tuberculosa se han desarrollado diversos métodos de cuantificación de la respuesta inmunitaria celular, utilizando diferentes antígenos micobacterianos para la estimulación de las células T sensibilizadas y para la detección *in vitro* de la liberación de interferón γ (IFN- γ) (en los linfocitos o en las células mononucleares según el sistema utilizado). Su objetivo es lograr mayor especificidad que la prueba de la tuberculina para el diagnóstico de la infección tuberculosa. El éxito de este método depende de los antígenos utilizados para estimular a los linfocitos.

Al no disponer de una prueba de referencia para el diagnóstico de la infección tuberculosa, sólo se pueden establecer comparaciones entre los diferentes métodos disponibles.

Los nuevos métodos tienen mayor sensibilidad y especificidad que la prueba de la tuberculina. En este momento, por un lado parece que las pruebas inmunológicas indican que se afectan muy poco por la vacunación previa de BCG, y por otro lado, presentan una mayor correlación que la prueba de la tuberculina con las diferentes categorías de exposición. Esto se ha demostrado en grupos de baja prevalencia, en contactos estrechos y en situaciones de brote epidemiológico. La especificidad del interferón parece mejor; y hay menos posibilidades de obtener falsos positivos que con la prueba de la tuberculina. Aunque no se puede determinar, para ninguna de las dos pruebas, el porcentaje de falsos negativos.

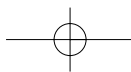
Aún no se han realizado estudios prospectivos que valoren el número de pacientes infectados (con prueba inmunológica positiva) que desarrollan enfermedad tuberculosa.

No se dispone de trabajos donde se valore la utilidad de estas pruebas en los pacientes infectados por el VIH, pacientes inmunodeprimidos y en niños.

En definitiva, las recomendaciones que se pueden realizar en estos momentos, en relación con la evidencia disponible, son las siguientes: *a*) la primera prueba que debe realizarse es la prueba de la tuberculina, y *b*) a los pacientes que hayan obtenido un resultado positivo (o en los que el Mantoux es menos fiable) se les puede realizar, si están disponibles, las pruebas inmunológicas.

▼ ESTUDIO DE CONTACTOS Y CONVIVIENTES

Debe realizarse el estudio de los contactos y los convivientes siempre que se diagnostique un caso de tuberculosis pulmonar. Con un correcto estudio de contactos se persigue:



1. Diagnosticar a enfermos o infectados secundarios.
2. Tratar precozmente a los enfermos y a los infectados.
3. Reconstruir la cadena epidemiológica.

Se considera contacto a toda persona próxima al caso (familiares, compañeros laborales, amigos íntimos, etc.) que haya compartido de manera habitual y por un espacio de tiempo prolongado (más de 4-6 horas) el aire con el enfermo tuberculoso (figs. 5-2 y 5-3).

ESTUDIO CONVENCIONAL DE CONTACTOS SEGÚN LOS CÍRCULOS CONCÉNTRICOS

Se inicia con los contactos de mayor riesgo, los más cercanos al caso fuente (1.º círculo), y se continúa ampliando el estudio hasta que se encuentra una prevalencia de infección similar a la prevista para la población general, considerando tanto el núcleo familiar como el ámbito laboral y el de las relaciones sociales.

Se solicitará radiografía de tórax en los casos siguientes:

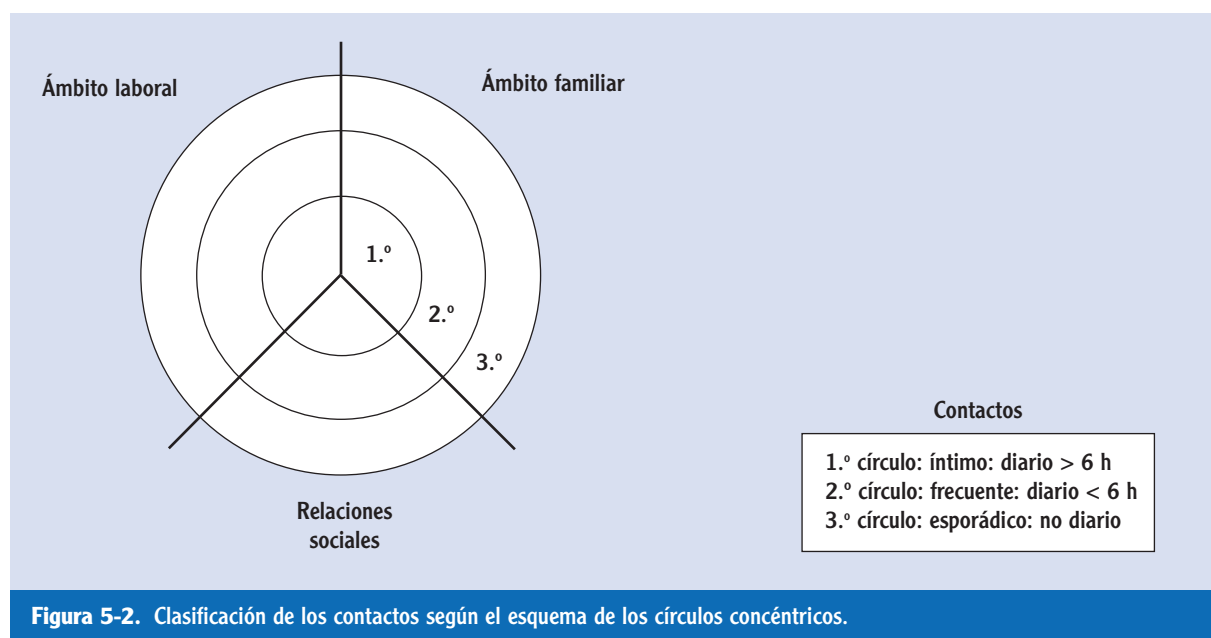
1. PPD significativo (mayor o igual a 5 mm, por lo general) en la primera o segunda prueba.
2. VIH o inmunodeprimidos con test cutáneos negativos.
3. Contacto con sospecha de enfermedad tuberculosa.

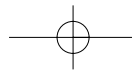
ESTUDIO DE CONTACTOS CON ENFERMO TUBERCULOSOS PULMONAR (CONTACTO ASINTOMÁTICO)

En los casos en los que exista sospecha de enfermedad tuberculosa (por la clínica) se realizarán baciloscopia y cultivo de la muestra.

En caso de contactos en centros escolares debe realizarse el estudio según la siguiente pauta:

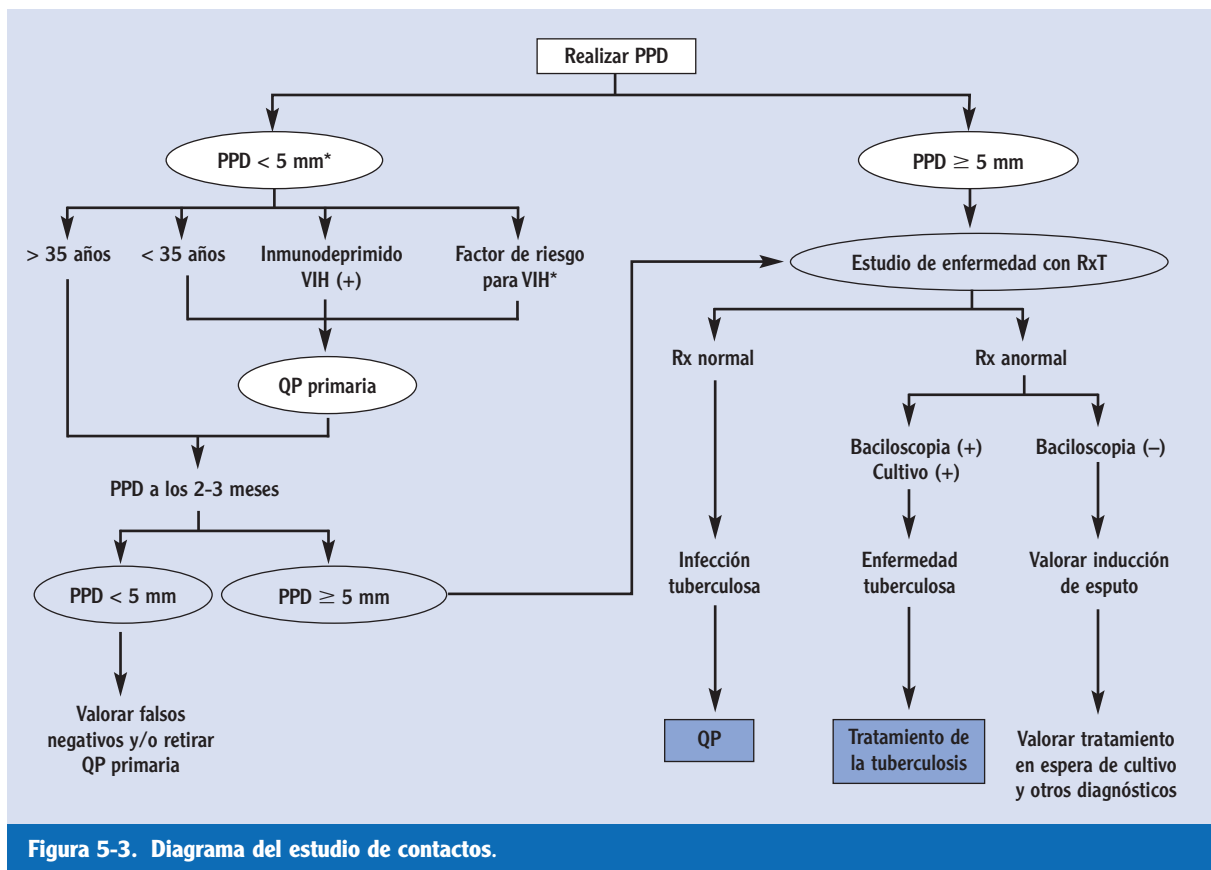
1. Si el enfermo es un niño, a todos los compañeros de clase y a todos sus profesores.





- Si el enfermo es un profesor, a todos los profesores y a todos los niños a los que imparta clase (una o varias aulas).

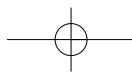
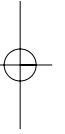
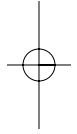
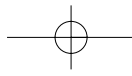
En contactos infectados por el VIH, si el caso fuente es bacilífero, se descartará enfermedad tuberculosa activa y a continuación se realizará tratamiento de la posible infección tuberculosa ya que la prueba de la tuberculina puede ser no valorable.

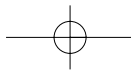


* En caso de contacto íntimo, puede realizarse radiografía de tórax independientemente del tamaño de la prueba de tuberculina. PPD, derivado proteico purificado; QP, quimioprofilaxis; Rx, radiografía; RxT, radiografía de tórax; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Tratamiento preventivo: quimioprofilaxis y tratamiento de la infección tuberculosa latente

6





El tratamiento preventivo se basa en la administración de uno o más fármacos para evitar la infección y/o el desarrollo de la enfermedad en sujetos que han tenido contacto con el bacilo de Koch.

Conceptualmente existen dos tipos de quimioprofilaxis:

1. Quimioprofilaxis (tradicionalmente quimioprofilaxis primaria): la que se realiza a los contactos con prueba de la tuberculina menor de 5 mm en espera de conocer si existe o no viraje tuberculínico para comprobar si se han infectado.
2. Tratamiento de la infección tuberculosa latente (tradicionalmente quimioprofilaxis secundaria): su objetivo es prevenir que los infectados por *Mycobacterium tuberculosis* desarrollen la enfermedad.

La quimioprofilaxis primaria es la auténtica profilaxis de la infección, mientras que la quimioprofilaxis secundaria es el tratamiento de la infección, que actualmente se conoce como tratamiento de la infección tuberculosa o tratamiento de la infección tuberculosa latente (en Estados Unidos), término que no debería generalizarse incluyendo a la quimioprofilaxis primaria, ya que en la persona expuesta y no infectada a la quimioprofilaxis primaria lo que se realiza es una prevención. Muchos autores europeos tampoco están de acuerdo en hablar de infección tuberculosa latente puesto que lo que está latente es la enfermedad, no la infección.

▼ INDICACIONES DE LA QUIMIOPROFILAXIS

La quimioprofilaxis debe realizarse en pacientes con prueba de la tuberculina negativa, convivientes y contactos de enfermos tuberculosos bacilíferos.

El tratamiento sólo protege de la infección mientras se administra, pero debe mantenerse 2 meses después de interrumpido el contacto y repetirse al cabo de este tiempo la prueba de la tuberculina. Si resulta negativa, se suspende la medicación, mientras que si es positiva (*paciente convertor*) se continuará con el tratamiento hasta completar la duración de la quimioprofilaxis recomendada.

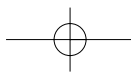
La tabla 6-1 muestra los casos donde debe proponerse la instauración de la quimioprofilaxis primaria para un Mantoux inicial < 5 mm.

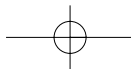
Como se ha indicado, si el Mantoux inicial < 5 mm, siempre debe realizarse un segundo Mantoux a los 2 meses. En caso de persistir < 5 mm se suspende la quimioprofilaxis; si es de 5 mm o más, debe continuarse la quimioprofilaxis, siempre después de descartar enfermedad tuberculosa activa.

Tabla 6-1. Indicaciones de quimioprofilaxis primaria

Sin límite de edad	Con límite de edad
Si existe enfermedad que produzca inmunodepresión (incluidos los sujetos VIH +) y en caso de pertenecer a grupo de riesgo para VIH +	Contactos íntimos y frecuentes de tuberculosis con baciloscopia (+) menores de 35 años
Contactos íntimos y frecuentes pertenecientes a un grupo con microepidemia	

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.





▼ INDICACIONES DE LA QUIMIOPROFILAXIS SECUNDARIA O TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Las indicaciones en este caso pueden ser absolutas o relativas (tabla 6-2):

1. Absolutas: cuando la relación riesgo-beneficio de instauración de la quimioprofilaxis siempre es a favor de este último.
2. Relativas: cuando la relación riesgo-beneficio no es tan significativa y el establecimiento de la quimioprofilaxis requiere una valoración individual.

▼ CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO

La edad es un factor muy importante para valorar la relación entre riesgo y beneficio. El riesgo de hepatotoxicidad aumenta con la edad. Aunque no existe evidencia para recomendar un límite de edad, se ha establecido un corte a los 35 años (límite en el que los riesgos pueden empezar a superar a los potenciales beneficios), que sirve de referencia para adoptar decisiones terapéuticas. Tanto el consumo de alcohol como las hepatopatías activas pueden condicionar la instauración de quimioprofilaxis.

Las contraindicaciones se pueden establecer en:

1. Existencia de enfermedad tuberculosa.
2. Antecedentes de quimioterapia antituberculosa, correcta o incorrecta.
3. Antecedentes de quimioprofilaxis antituberculosa correcta.
4. Imposibilidad de control y cumplimiento de la quimioprofilaxis.
5. Hepatopatía activa de cualquier etiología.
6. Hepatopatía crónica: debe valorarse de forma individual, pues no siempre está contraindicada.

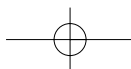
Tabla 6-2. Indicaciones de la quimioprofilaxis secundaria

Absolutas	Relativas
<p>Sin límite de edad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infectados por el VIH^a • Convertidores tuberculínicos • Fibróticos • Silicóticos • Consumidores de drogas por vía parenteral • Miembro de familia con microepidemia^b • Utilización de infliximab u otros anticuerpos monoclonales inhibidores del factor de necrosis tumoral α <p>Con límite de edad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contactos íntimos < 35 años • Menores de 16 años 	<p>Sin límite de edad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contactos íntimos > 35 años • Pacientes con patologías debilitantes (diabetes mellitus en tratamiento con insulina, neoplasias, linfomas, alcoholismo, insuficiencia renal crónica, tratamiento con inmunosupresores) • Situaciones de riesgo social <p>Con límite de edad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personas entre 16 y 35 años • Inmigrantes de países de alta prevalencia, entre 16 y 35 años

^a Se considera que el Mantoux es significativo si es ≥ 5 mm, independientemente de la vacunación previa con bacilo de Calmette-Guérin.

^b Microepidemia: cuando se diagnostican 3 casos o más de tuberculosis relacionados en el espacio y el tiempo, o cuando aparecen 2 enfermos o más generados por el mismo caso índice.

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.



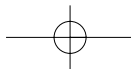


Tabla 6-3. Dosis recomendadas de los diferentes fármacos para el tratamiento de la infección tuberculosa latente

Fármacos	Pauta continua diaria	Pauta intermitente	
		2 veces/semana	3 veces/semana
Isoniazida	Adultos: 300 mg Niños: 5 mg/kg (máximo 300 mg)	Adultos: 15 mg/kg Niños: 20-40 mg/kg (máximo 900 mg)	Adultos: 600 mg
Rifampicina	Adultos: 600 mg Niños: 10-20 mg/kg (máximo 600 mg)	Adultos: 600 mg Niños: 10-20 mg/kg (máximo 600 mg)	Adultos: 600 mg
Pirazinamida	Adultos: 30 mg/kg/día (máx. 1.500-2.000) < 14 años: 25-30 mg/kg/día (máximo 1.500)	50-70 mg/kg/dosis (máximo 4 g)	50-70 mg/kg/dosis (máximo 3 g)

7. Hipersensibilidad a los fármacos antituberculosos; en caso de hipersensibilidad a isoniazida debe valorarse rifampicina.

▼ PAUTAS DE TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN LATENTE

Isoniazida

Desde hace más de 35 años, el fármaco de elección es isoniazida. La efectividad de este tratamiento varía desde el 25 hasta el 92 %, con una eficacia aproximada del 90 %.

En el caso de la infección latente, tradicionalmente se ha venido realizando tratamiento de 6 meses, debido a que es el período que dispone de la mejor relación entre coste y beneficio, aunque la pauta de 9 meses es la que presenta mayor efectividad y, por lo tanto, debe ser la prioritaria.

Tabla 6-4. Pautas recomendadas para el tratamiento de la infección tuberculosa latente en adultos

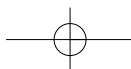
Fármaco	Duración (meses)	Intervalo	Grado de evidencia	
			VIH	VIH
Isoniazida	9	Diario 2 veces/semana	A ^a (II) ^b B (II)	A (II) B (II)
Isoniazida	6 ^c	Diario 2 veces/semana	B (I) B (II)	C (I) C (I)
Rifampicina + pirazinamida	2 2-3	Diario 2 veces/semana	D (II) D (III)	D (II) D (III)
Rifampicina	4	Diario	B (II)	B (III)
Isoniazida + rifampicina	3	Diario	B	B

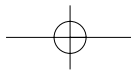
^a Fuerza recomendación: A, preferida; B, alternativa aceptable; C, ofrecer si A y B no puede ser; D, debería no usarse habitualmente, sólo usar por expertos.

^b Calidad de evidencia: I, ensayo clínico aleatorizado; II, ensayo clínico no aleatorizado; III, opinión del experto.

^c La pauta de 9 meses es la preferida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente. La de 6 meses también confiere suficiente protección. (En VIH+ o en lesiones fibróticas antiguas no tratadas mantener 9 meses.)

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.





En los pacientes VIH positivos, fibróticos con lesiones radiológicas mayores de 2 cm y silicóticos se alargaba a 12 meses, pero los estudios más recientes indican que resulta suficiente una pauta de 9 meses (incluso se ha llegado a recomendar de 6 meses).

En algunos casos, se puede utilizar una pauta intermitente, administrando isoniazida dos o tres veces a la semana, y siempre bajo la inclusión en un programa de tratamiento directamente observado (TDO) de terapia preventiva.

PAUTAS ALTERNATIVAS

Isoniazida más rifampicina

La pauta de 3 meses de isoniazida más rifampicina está recomendada desde 1998 por la British Thoracic Society y otras sociedades científicas, aunque basada en una limitada información. Esta pauta se puede utilizar si no es probable el cumplimiento de una pauta larga. Hasta el momento, parece mejor tolerada y con menos efectos adversos hepáticos que la pauta de 2 meses de rifampicina más pirazinamida y, además, está comercializada en asociación a dosis fijas.

Rifampicina más pirazinamida

En el año 2000, la pauta de 2 meses de rifampicina más pirazinamida fue recomendada en Estados Unidos, pero posteriormente se describieron casos de grave hepatotoxicidad, incluso muerte, en pacientes que seguían este tratamiento. Por este motivo, no se recomienda su uso sistemático, salvo la imposibilidad de administrar otro tratamiento, y además debe ser manejada en el ámbito de la atención especializada y por profesionales experimentados.

Rifampicina

La pauta de 4 meses de rifampicina puede utilizarse en los casos de intolerancia a isoniazida o si el caso índice presenta una tuberculosis resistente a la isoniazida. Parece ser bien tolerada, con un bajo nivel de efectos secundarios, aunque faltan estudios que avalen su uso de una manera más sólida.

CONTACTOS DE PACIENTES MULTIRRESISTENTES

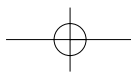
Se pueden administrar pautas de pirazinamida + etambutol o pirazinamida + ofloxacino (u otras quinolonas) con una duración de 6 a 12 meses, pero no existen datos clínicos pertinentes que, en estos momentos, apoyen este tratamiento.

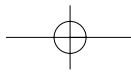
Otra alternativa es no administrar tratamiento farmacológico y realizar controles estrictos cada 3 o 6 meses durante al menos 2 años.

Los pacientes que deciden rechazar el tratamiento a pesar de su indicación deben ser informados y aconsejados sobre la enfermedad tuberculosa y, además, se les debe realizar radiografías de tórax a los 3 y a los 12 meses.

FUTURAS PAUTAS

En la actualidad, la organización Tuberculosis Trials Consortium, fundada por Centers for Disease Control and Prevention (CDC), está realizando un estudio (Estudio 26) sobre la efectividad y tolerancia de rifapentina (900 mg) e isoniazida (900 mg) semanal durante 3 meses, frente a isoniazida diaria durante 9 meses para el tratamiento de la infección tuberculosa latente. Sus resultados no estarán disponibles hasta dentro de algunos años.





▼ SEGUIMIENTO

Al inicio del tratamiento se informará al paciente de los síntomas de toxicidad a isoniazida, y se le recordará la especial importancia de no consumir alcohol, ya que éste aumenta las posibilidades y la intensidad de la toxicidad hepática. En los pacientes que inician el tratamiento no está indicada una analítica basal ni mensual sistemática, pero sí se recomienda un control clínico mensual. Existen algunas situaciones de mayor riesgo de toxicidad, y en los siguientes casos está recomendada la analítica basal y posteriormente mensual:

- a) Mayores de 35 años (dudosa).
- b) Consumo elevado de alcohol.
- c) Hepatopatía.
- d) Consumo de drogas.
- e) Embarazo y posparto (hasta 3 meses).
- f) VIH positivo.

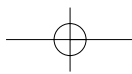
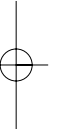
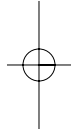
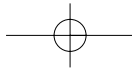
En los controles analíticos mensuales, si las transaminasas están elevadas más de cinco veces los valores normales de referencia (sin afectación clínica), debe suspenderse definitivamente el tratamiento. En los casos en que el control analítico se realiza por sospecha clínica de toxicidad hepática, el tratamiento debe retirarse con elevaciones inferiores de transaminasas (aproximadamente tres veces su valor normal). En los casos de elevaciones inferiores de las transaminasas y sin clínica (situación que se produce con relativa frecuencia y que no implica necesariamente toxicidad hepática), puede continuarse con el tratamiento con controles analíticos y clínicos más frecuentes.

Sin embargo, otros autores recomiendan el control analítico basal de enzimas hepáticas en todos los pacientes de forma previa al inicio del tratamiento y posteriormente, cada 2 meses.

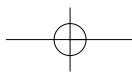
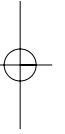
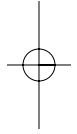
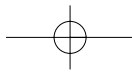
Para favorecer el cumplimiento del tratamiento farmacológico (una de las principales dificultades presentes en el control de esta enfermedad), se pueden realizar diversas estrategias, por ejemplo, involucrar al paciente en la toma de decisiones, cartas de recuerdo o llamadas al domicilio, mediadores culturales, etc.

▼ CASOS QUE DEBEN DERIVARSE A CONSULTA ESPECIALIZADA

1. Contactos de pacientes con tuberculosis resistente.
2. Contactos en los que deban realizarse pruebas diagnósticas no accesibles (broncoscopia si no hay expectoración, obtención de jugo gástrico en niños, etc.).
3. Reacciones adversas graves al tratamiento preventivo.



Tratamiento **7**



La identificación y el tratamiento precoces de los pacientes con tuberculosis constituyen el arma terapéutica más efectiva para conseguir la curación de los enfermos y la interrupción de la cadena epidemiológica de transmisión. Estas actuaciones médicas se convierten en prioritarias y urgentes cuando además nos enfrentamos a las formas bacilíferas de la enfermedad, caracterizadas por un alto potencial de contagio.

El tratamiento farmacológico de la tuberculosis es largo, pesado y complejo, aunque una amplia mayoría de pacientes no presentará grandes dificultades en su manejo terapéutico. Debe ser instaurado y controlado por profesionales experimentados en el manejo de esta patología, intentando conseguir el mayor número posible de curaciones y reduciendo al mínimo los hipotéticos efectos secundarios. Asimismo, requerirá un refuerzo de la relación médico-enfermo para lograr una óptima adhesión al mismo y un correcto seguimiento.

Las peculiaridades de la quimioterapia antituberculosa se deben a varios aspectos que conviene mencionar:

1. *Mutación cromosómica.* La resistencia bacteriológica en la tuberculosis se debe a una mutación cromosómica espontánea e irreversible que surge a partir de un determinado número de bacilos (10^n), variable según el fármaco (tabla 7-1). La probabilidad de una mutación para dos, tres o más fármacos requiere el producto de las tasas de mutación de esos fármacos, obteniendo un número de bacilos que excede significativamente al que suele encontrarse en los diferentes tipos de lesión tuberculosa (tabla 7-2).
2. *Fenómeno de caída y elevación (fall and rise).* Teniendo en cuenta que la mutación natural sólo se inicia a partir de una población bacilar de 10^5 , si usamos sólo un fármaco eficaz frente a la micobacteria destruiremos rápidamente los bacilos sensibles mayoritarios, disminuyendo la carga bacilar; pero a la vez estaremos seleccionando los bacilos resistentes, que irán multiplicándose progresivamente hasta ser detectados y convertirse en la única población. La repetición de este fenómeno, debida a la utilización de sucesivas monoterapias reales o encubiertas, originará enfermos crónicos resistentes a varios fármacos.
3. *Poblaciones bacilares.* La población bacilar de un paciente con tuberculosis no es homogénea, pues contiene bacilos con distintas características (localización, pH, actividad, sensibilidad a fármacos, etc.). Los fármacos antituberculosos no actúan igual frente a las distintas poblaciones. En síntesis, se considera que existen cuatro clases de poblaciones bacilares:

Tabla 7-1. Tasas de mutación de fármacos antituberculosos

Rifampicina	$1/10^8$
Isoniazida	$1/10^6$
Pirazinamida	$1/10^3$
Etambutol	$1/10^6$
Estreptomina	$1/10^6$
Protionamida	$1/10^3$
Cicloserina	$1/10^3$
Capreomicina	$1/10^3$
Ofloxacino	$1/10^{6-8}$
PAS	$1/10^{3-6}$
Clofazimina	$1/10^4$
Rifampicina + isoniazida	$1/10^{8+6=14}$
Rifampicina + isoniazida + pirazinamida	$1/10^{8+6+3=17}$

PAS, ácido paraaminosalicílico.

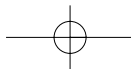


Tabla 7-2. Tipo de lesión y carga bacilar

Tipo de lesión	Población bacilar
Infección tuberculosa	$< 10^5$
Caverna	10^7-10^{11}
Lesión caseosa sólida	$> 10^5$
Tuberculosis renal	10^5
Tuberculosis osteoarticular	10^6-10^8
Tuberculosis en piel, ganglio, pleura, meninge	10^2-10^5

- Población A, bacilos de multiplicación rápida. Situación extracelular. Mayor población bacilar (10^7-10^9). Alta probabilidad de mutaciones espontáneas. Riesgo de fracaso terapéutico por quimioterapia incorrecta.
- Población B, bacilos de crecimiento lento. Localización intramacrofágica en medio ácido. Población menor de 10^5 bacilos. Capacidad de recidiva bacteriológica si no es eliminada por el tratamiento.
- Población C, bacilos de crecimiento intermitente. Extracelulares. Localización en *caseum*. Población inferior a 10^5 bacilos. También pueden causar recidivas.
- Población D, bacilos en estado latente. Refractarios a fármacos. Solamente las defensas del huésped pueden controlarlos.

▼ PAUTAS DE TRATAMIENTO

En función de su eficacia, tolerancia y toxicidad, los fármacos antituberculosos se clasifican en dos grupos. Los fármacos de primera elección o «primera línea» (tabla 7-3) serán utilizados en la mayoría de las ocasiones. La administración de fármacos de «segunda línea» (tabla 7-4) queda restringida a determinadas situaciones y siempre será supervisada por un experto.

Tabla 7-3. Fármacos de primera línea y dosis en el tratamiento de la tuberculosis

Fármaco	Dosis diaria	Dosis máxima	Dosis intermitente (2 veces/semana)	Efectos secundarios
Isoniazida	5 mg/kg	300 mg	15 mg/kg	Hepatitis Neuritis
Rifampicina	10 mg/kg	600 mg	10 mg/kg	Hepatitis Exantema febril Inductor enzimático
Pirazinamida	25-30 mg/kg	2 g	50-70 mg/kg	Hepatotoxicidad Aumento de la uricemia
Etambutol	15-25 mg/kg	1,5 g	50 mg/kg	Neuritis óptica Exantema
Estreptomina	15 mg/kg intramuscular	1 g	20-25 mg/kg	Ototoxicidad Nefrotoxicidad

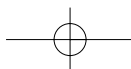


Tabla 7-4. Fármacos de segunda línea en el tratamiento de la tuberculosis

Fármaco	Dosis diaria
Capreomicina	15 mg/kg hasta 1 g
Kanamicina	15 mg/kg hasta 1 g
Protionamida	15 mg/kg hasta 1 g
Cicloserina	15 mg/kg hasta 1 g
PAS	150 mg/kg hasta 12 g
Rifabutina	300-450 mg
Ofloxacino	800 mg
Ciprofloxacino	1.500 mg
Moxifloxacino	400 mg
Clofazimina	200-300 mg

PAS, ácido paraaminosalicílico.

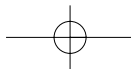
La mejor pauta de tratamiento será aquella que tenga un alto poder bactericida y esterilizante con un mínimo número de recidivas, siendo además bien tolerada y ocasionando pocos efectos secundarios. Su coste debe ser asumible por países con escasos recursos económicos.

Los esquemas terapéuticos que manejaremos en cada momento dependerán de la situación epidemiológica de la comunidad (nivel de resistencias) y de factores individuales inherentes a cada paciente (situación clínica, caso inicial, toxicidad, etc.). Con los fármacos actualmente disponibles y con pautas de 6 meses es posible conseguir en países como España (con tasas de resistencia primaria a isoniazida menores del 5 %) un porcentaje de curaciones superior al 97 % en seguimientos de 5 años, con buena tolerancia y un coste aceptable. La combinación terapéutica universalmente aceptada, vigente desde hace bastantes años, consiste en un régimen diario de 6 meses con isoniazida y rifampicina, añadiendo también pirazinamida los primeros 2 meses. Las pautas que incluyen a los dos fármacos fundamentales, isoniazida y rifampicina, son capaces de negativizar el cultivo de esputo en más del 85 % de los pacientes a los 2 meses de haber sido iniciadas. En los colectivos o áreas geográficas con tasas de resistencia primaria a isoniazida mayores del 5 %, incluiremos también, en los 2 meses iniciales, un cuarto fármaco, preferiblemente etambutol, hasta que dispongamos del estudio de sensibilidades. El estudio de sensibilidades es una herramienta imprescindible en nuestro medio, y sus resultados suelen conocerse antes de los primeros 2 meses, lo que nos permite eventuales modificaciones en la pauta prescrita. Los esquemas terapéuticos recomendados según la presencia o no de situaciones especiales se presentan en la tabla 7-5.

Tabla 7-5. Esquemas terapéuticos recomendados

Caso nuevo con cultivo positivo	2 HRZ/4 HR
Enfermos procedentes de zonas con más del 5 % de resistencias primarias	
• Si no se confirma resistencia primaria a isoniazida	2 HRZE/4 HR
• Si se confirma resistencia primaria a isoniazida	2 HRZE/7-10 RE
Situaciones especiales (gota, hepatopatía, embarazo)	2 HRE/7 HR
Intolerancia o resistencia a isoniazida	2 RZE/7-10 RE
Intolerancia o resistencia a rifampicina	2 HZE(S)/16 HE
Intolerancia o resistencia a pirazinamida	2 HRE/7 HR
VIH y SIDA	2 HRZ/4-7 HR
Fracasos, recidivas, retratamientos, multirresistencias	Consultar a expertos

E, etambutol; H, isoniazida; R, rifampicina; S, estreptomycin; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; Z, pirazinamida.



Para evitar la selección de resistencias individuales a los fármacos más habituales contamos con preparados comerciales que incluyen dosis fijas combinadas de estas sustancias; así, disponemos de tabletas con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol, y otras con las dos o tres primeras moléculas, con lo que, en el hipotético caso de la falta de cumplimentación de la terapia, el paciente no obtendrá la curación, pero al menos no convertirá su enfermedad en un problema complejo al seleccionar microorganismos resistentes.

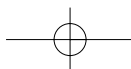
Tan importante como la elección de una buena quimioterapia antituberculosa es el seguimiento evolutivo de los enfermos, que nos permitirá comprobar las curaciones (con confirmaciones microbiológicas siempre que sean factibles), detectar precozmente las posibles complicaciones y reforzar la adhesión al tratamiento. El sentido común deberá guiar nuestra actuación en este campo, para no someter al paciente a exploraciones injustificadas. Los controles recomendables durante el curso del tratamiento incluirán los aspectos reseñados en la tabla 7-6.

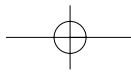
En aquellos pacientes en quienes sospechemos o hayamos comprobado un riesgo significativo de abandono precoz del tratamiento, será obligatorio intensificar los controles para comprobar su cumplimiento. En este subgrupo de individuos utilizaremos el tratamiento directamente observado, que nos confirma el correcto cumplimiento de la pauta prescrita. Este tratamiento suele asociarse a pautas intermitentes de tratamiento, con dosis más elevadas de los fármacos, dos o tres veces a la semana, requiriendo un estricto seguimiento clínico.

Tabla 7-6. Controles durante el tratamiento tuberculoso

Inicio Radiografía de tórax Hemograma. Bioquímica general y hepática. VIH Estudio microbiológico Información. Estudio de contactos
20-30 días Bioquímica general y hepática Información, control clínico y adhesión al tratamiento
Segundo mes Control analítico si hay alteraciones previas Estudio microbiológico Información, control clínico y adhesión al tratamiento
Cuarto mes Estudio microbiológico Información, control clínico y adhesión al tratamiento
Sexto-noveno mes Radiografía de tórax Alta
Noveno-duodécimo mes Valoración individual

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.





▼ TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO

La toxicidad derivada de la ingesta de fármacos antituberculosos es relativamente frecuente en sus formas más leves y, en la mayoría de las ocasiones, no requiere tratamiento. La toxicidad grave, con manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas importantes, es más rara, pero obliga a tomar medidas que reduzcan al mínimo el daño al paciente. El trabajo de los profesionales sanitarios debe detectar precozmente los efectos secundarios de la medicación, sin sobrevalorar los síntomas leves, para intentar preservar el esquema terapéutico más eficaz sin causar iatrogenia.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

La toxicidad gastrointestinal es relativamente frecuente en las primeras semanas. Dado que la medicación debe darse en ayunas preferentemente, la aparición de intolerancia digestiva (náuseas, pirosis, vómitos, etc.) puede obligarnos a repartir la medicación en varias tomas o a utilizar antiácidos, omeprazol, metoclopramida, etc., durante algunos días. La intolerancia digestiva franca, que requiere la medicación por vía parenteral, es poco común en nuestro medio.

TOXICIDAD CUTÁNEA

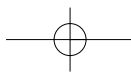
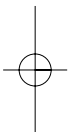
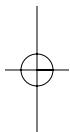
En las primeras semanas de terapia antituberculosa podemos observar reacciones cutáneas leves, como acné, urticaria o exantema. Suelen revertir solas o requerir únicamente antihistamínicos y/o soluciones tópicas.

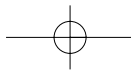
TOXICIDAD HEPÁTICA

La toxicidad hepática es la más frecuente y potencialmente peligrosa. Los fármacos implicados son isoniazida, rifampicina y pirazinamida. Aunque puede aparecer en cualquier paciente y en cualquier momento del tratamiento, su frecuencia y gravedad aumentan con la edad del paciente y, sobre todo, en aquellos enfermos con conductas de riesgo hepático, a saber: ingesta inadecuada de alcohol, hepatopatías previas, drogas hepatotóxicas, etc. Es importante identificar la molécula responsable de la toxicidad: cuando aparece citólisis, suele deberse a isoniazida y/o pirazinamida, mientras que rifampicina se asocia con colestasis e hiperbilirrubinemia. La toxicidad leve asintomática, con aumento moderado de los parámetros hepáticos (de menos de cinco veces las transaminasas o de tres veces la fosfatasa alcalina), nos lleva a incrementar la vigilancia clínica y el control analítico, no requiriendo modificar el tratamiento; si las alteraciones analíticas se agravan, intentaremos conservar una pauta con isoniazida y rifampicina. En caso de toxicidad grave, con manifestaciones clínicas y/o analíticas significativas, suspenderemos el tratamiento, reintroduciéndolo progresivamente en cuanto se normalicen los parámetros clínicos y analíticos. Si persiste la toxicidad, intentaremos averiguar el fármaco responsable para cambiarlo por otro no hepatotóxico. En ocasiones, a pesar de todas las medidas anteriores, persisten las alteraciones, por lo que nos vemos obligados a tratar la tuberculosis con una tríada no hepatotóxica, que incluye etambutol, estreptomina y quinolona o cicloserina.

OTRAS

Aunque son menos frecuentes, no debemos olvidar otros efectos secundarios de los fármacos antituberculosos. La isoniazida se asocia a polineuritis, efecto indeseado que se amortigua con la administra-





ción simultánea de piridoxina. La rifampicina también puede ocasionar insuficiencia renal aguda, hemólisis y trombopenia si tras una interrupción temporal reanudamos su ingesta a dosis plena; además, al ser un potente inductor enzimático del citocromo P450, presenta interacciones farmacológicas significativas con dicumarínicos, antirretrovirales, antifúngicos, esteroides y anticonceptivos orales, entre otros. La pirazinamida puede generar hiperuricemia (constituye un marcador de toma de la medicación), nefritis intersticial, rabdomiólisis y polimialgias. La neuritis retrobulbar debida a etambutol suele ser dosis-dependiente y nos obliga a realizar controles oftalmológicos frecuentes. Finalmente, la toxicidad renal, ótica y vestibular de la estreptomycinina es ampliamente conocida.

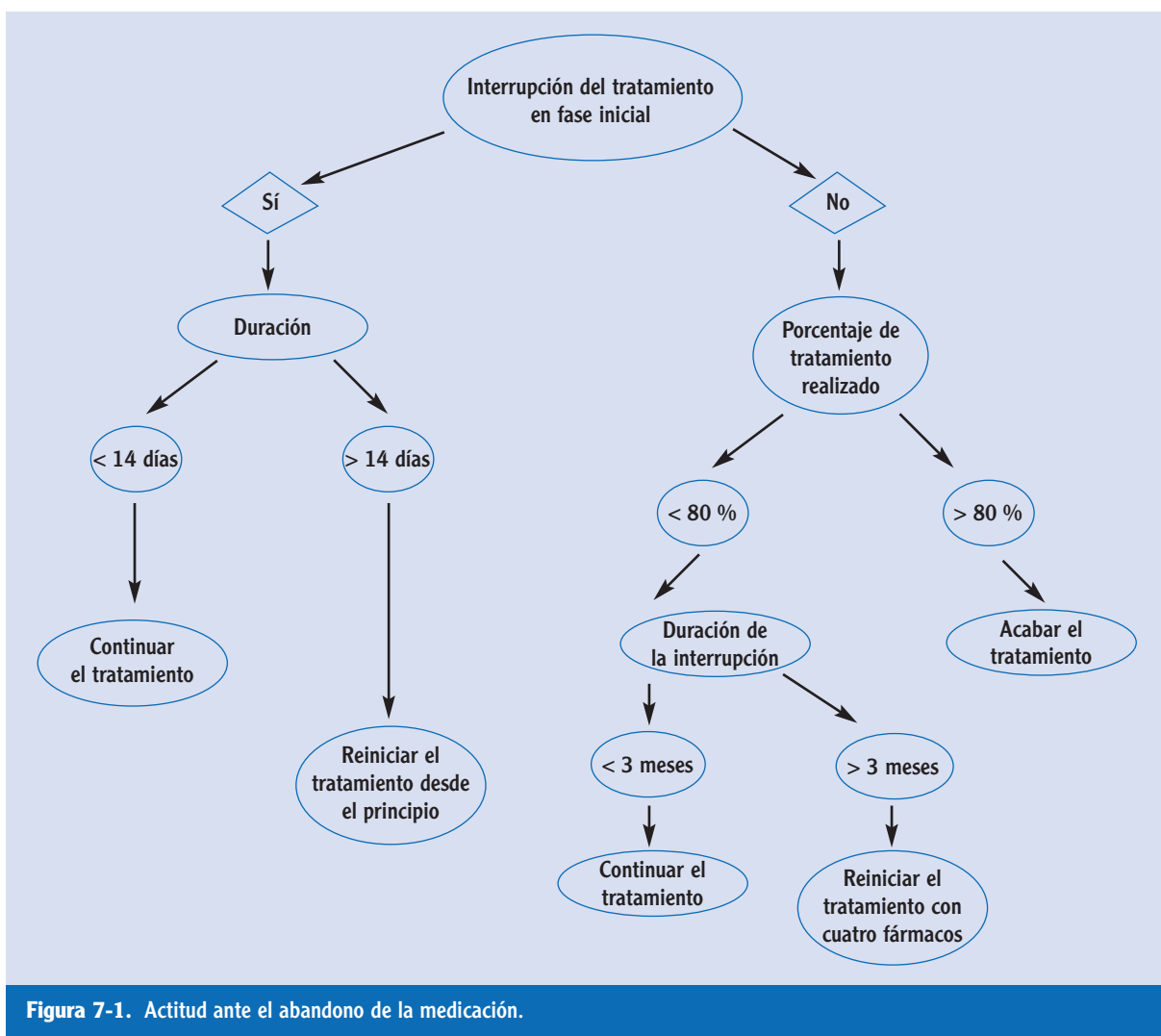
▼ RETRATAMIENTO

Se denomina retratamiento de la tuberculosis a la instauración de una pauta terapéutica en un paciente ya tratado previamente durante más de 1 mes. Al poner en marcha un retratamiento, tendremos en cuenta como aspecto más problemático la posible selección de resistencias que se hayan podido originar. Nos plantearemos un retratamiento en tres situaciones:

1. *Recidiva.* Reparición del cuadro clínico y de cultivos positivos (más de uno) en un paciente aparentemente curado. Puede ser temprana (antes de 24 meses) o tardía. Ocurre hasta en el 3 % de los pacientes tratados y se debe a la población bacilar latente. Si la pauta previa fue correcta y bien cumplimentada, se reinstaurará durante 9-12 meses. Si esa pauta fue incorrecta o con cumplimiento irregular, se requiere un retratamiento.
2. *Fracaso terapéutico.* Ocurre cuando se mantienen al menos dos cultivos positivos a partir del cuarto mes de terapia, o cuando reaparecen dos nuevos cultivos positivos tras una negativización temporal. Suele deberse a bacilos en crecimiento continuo. Indica una resistencia adquirida a los fármacos usados, exigiendo un verdadero retratamiento.
3. *Abandono del tratamiento.* Situación en que el enfermo deja de tomar la medicación durante más de 1 mes. La medicación es abandonada de forma total o parcial. En el primer caso, la situación es similar a una recidiva, con probable persistencia de la sensibilidad a los fármacos usados; en la figura 7-1 se refleja cómo solventar el abandono total de la medicación según el período de tiempo de abandono. En el segundo caso, el paciente se comporta como un fracaso terapéutico, con probable resistencia a los fármacos tomados (v. fig. 7-1).

Dada su complejidad, siempre que diseñemos un retratamiento deberemos manejar con rigor y conocimiento una serie de conceptos básicos:

1. La resistencia adquirida por *Mycobacterium tuberculosis* es definitiva e irreversible.
2. Debe ser realizado por profesionales con experiencia en el tema.
3. A la espera del estudio de sensibilidades, la realización de una concienzuda anamnesis es fundamental.
4. Debemos asociar un mínimo de tres fármacos no usados o sin posibles resistencias, utilizando el máximo número posible de fármacos bactericidas.
5. Intentaremos incluir un aminoglucósido.
6. Nunca asociaremos un único fármaco a una pauta que se ha demostrado ineficaz.
7. No hay posibilidades de pautas cortas; después de negativizar el esputo, completaremos 12 a 24 meses de tratamiento con los fármacos más potentes y menos tóxicos.

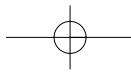


8. Mentalizar al paciente del estricto cumplimiento de la pauta prescrita es indispensable.
9. Llevaremos a cabo una estricta y frecuente supervisión del caso.

▼ TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

Las resistencias primarias en la tuberculosis ocurren en individuos nunca tratados, evidenciando la transmisión de cepas resistentes en la comunidad. Las resistencias secundarias o adquiridas surgen por tratamientos incorrectos o mal cumplimentados, indicando defectos en el funcionamiento de los programas de control de la tuberculosis. Por ello, las resistencias en la tuberculosis siempre son la expresión de un mal manejo, individual o colectivo, de los enfermos.

La tuberculosis multirresistente es aquella en que el bacilo es resistente, al menos, a isoniazida y rifamicina, lo que complica enormemente su manejo al no poder utilizar los dos fármacos fundamentales. La Organización Mundial de la Salud considera que hay 50 millones de personas en el mundo infectadas por bacilos multirresistentes; este reservorio podría condicionar un futuro de tuberculosis poten-



cialmente incurables. Sin embargo, los estudios sobre la virulencia de estos bacilos permiten rechazar perspectivas tan sombrías, al concluir que la tuberculosis multirresistente no parece constituir actualmente un problema epidemiológico importante en pacientes inmunocompetentes.

En Europa, la prevalencia global de la tuberculosis multirresistente es inferior al 2 %, aunque en algunas áreas (Estonia, Letonia) supera ampliamente el 10 %. Afortunadamente, en España no excede el 1 % del total de casos de tuberculosis, aunque estas cifras tienden a aumentar debido a fenómenos tan conocidos como la globalización y la inmigración.

Existen algunas circunstancias que nos harán extremar las sospechas de encontrarnos ante una tuberculosis multirresistente. Entre ellas incluimos los tratamientos antituberculosos previos (con diferencia, el factor más relevante), el contacto con otros casos de tuberculosis multirresistente, la pertenencia a colectivos de alto riesgo (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], adictos a drogas por vía parenteral [ADVP], etc.), la mala respuesta terapéutica, los viajes previos a países con alta prevalencia de esta modalidad de la enfermedad y las lesiones ampliamente cavitadas.

En estos pacientes es básico contar con un diagnóstico rápido y un estudio de sensibilidades verosímil; para ello nos serán de mucha ayuda las nuevas técnicas de cultivo y las recientes aportaciones de la biología molecular.

La elección de una pauta terapéutica eficaz que consiga la curación de estos enfermos se convierte en un verdadero reto para el médico, ya que habitualmente no puede contar con ningún fármaco de primera línea. Por ello deberá estar familiarizado con una variada y heterogénea lista de sustancias con la que trataremos estos casos. Esta lista incluye aminoglucósidos (amikacina, capreomicina, kanamicina), etionamida y protionamida, cicloserina, quinolonas (ofloxacino, moxifloxacino, levofloxacino), rifamicinas (rifabutina, rifapentina), linezolid, clofazimina, ácido paraaminosalicílico (PAS), tioacetazona, macrólidos, IFN- γ y amoxicilina-ácido clavulánico. El diseño de la pauta, su duración y sus eventuales modificaciones deberá ser individualizado, integrando toda la información que logremos obtener.

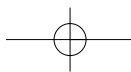
Una estrategia realista y asumible que nos ayude a erradicar a la tuberculosis multirresistente debe contar con una serie de medidas básicas:

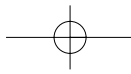
1. Tratamientos estandarizados de corta duración para todos los enfermos iniciales.
2. Recomendar el tratamiento directamente observado en determinados países y en algunos colectivos.
3. Utilizar los fármacos antituberculosos asociados en la misma tableta.
4. Reducir la influencia del sector privado en el manejo y tratamiento de la tuberculosis.
5. Conseguir la gratuidad de todo el tratamiento.
6. Implantar programas de control de la tuberculosis generalizados y eficaces.

▼ NUEVAS TERAPIAS

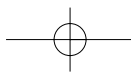
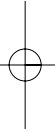
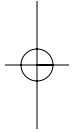
La pauta terapéutica estándar para el tratamiento de la tuberculosis se mantiene vigente desde hace varias décadas, sin que hasta el momento haya conseguido sustituirse por otra más corta y, quizá, con menos fármacos. En los últimos tiempos, los ensayos clínicos se han intensificado, y moléculas como la rifapentina y las modernas quinolonas (moxifloxacino, gatifloxacino), en especial estas últimas, podrían desempeñar un papel prometedor en los próximos años.

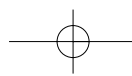
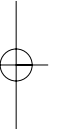
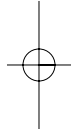
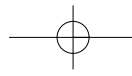
El desarrollo de una vacuna segura y eficaz para la tuberculosis, que mejore notablemente la irregular protección que presta el bacilo atenuado de Calmette-Guérin (BCG) ante la tuberculosis pulmonar, es uno de los retos pendientes de la comunidad científica. A la luz de novedosos avances en el cono-





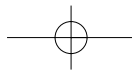
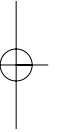
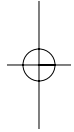
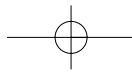
cimiento de la genética del bacilo tuberculoso y de la inmunología de los procesos infecciosos, varios grupos de investigadores de todo el mundo, y entre ellos algunos españoles, trabajan con modelos animales y humanos para lograr este fin. Vacunas basadas en antígenos proteicos purificados y no purificados, vacunas atenuadas y vacunas con ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinado, son algunas de las opciones en que se está trabajando con mejores perspectivas.





Tuberculosis e inmigración

8



Los factores más íntimamente ligados al aumento de la tuberculosis en el mundo han sido el incremento de la pobreza y de la desigualdad económica, la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la mala o nula aplicación de programas de control de la tuberculosis y el incremento demográfico. Actualmente, la inmigración masiva desde los países con alta endemia constituye un nuevo factor que afecta desde hace dos décadas de una manera especial a los países más ricos.

España presenta las mayores tasas de incidencia (cinco veces más) de la tuberculosis de la Unión Europea, junto con Portugal y Grecia, y del conjunto de los países occidentales. Mientras que en los países occidentales se declaran 5 casos por cada 10^5 habitantes, en España se declaran, al igual que en Portugal, 25 casos por cada 10^5 habitantes; aunque en comunidades como Ceuta, Melilla, Galicia, Baleares, Castilla y León, Murcia, Cantabria, Asturias, País Vasco, Aragón y Cataluña, las tasas suelen superar los 25 casos por 10^5 habitantes.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en España la incidencia estimada de tuberculosis es de 27 casos por 10^5 habitantes, claramente inferior a los 427 casos por 10^5 habitantes estimados en Nigeria o los 344 casos por 10^5 de Sierra Leona, países de procedencia, por ejemplo, de la gran mayoría de inmigrantes subsaharianos en Gran Canaria.

Los inmigrantes presentan una prevalencia de infección superior a la de la población autóctona y, aunque en el momento de su llegada suponen pocos casos de tuberculosis (las restrictivas leyes de inmigración hacen que la población que se decide a emigrar sea la más fuerte y sana de estos países), la mayoría acaban presentando esta enfermedad en los primeros 5 años desde su llegada. Probablemente, esta elevada prevalencia esté relacionada con las condiciones de debilitamiento a que se somete a esta población en el país receptor (hacinamiento, explotación, trabajo de muchas horas o mala alimentación).

Para comprender este cambio, basta con analizar el impacto de la inmigración en España como país receptor de inmigrantes en la última década. En diciembre de 2002 se hablaba de 1.324.000 extranjeros regularizados, lo que constituye un 3,24 % de la población española, de los que casi 750.000 provienen de Iberoamérica y África.

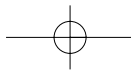
Debido a la escasa evidencia existente, parece descartarse que haya una importante transmisión de tuberculosis de la población inmigrante a la población autóctona. Las vías de transmisión preferentes son entre los propios inmigrantes, por un lado, y entre la población autóctona, por otro. En el caso de los inmigrantes, una gran parte de su enfermedad depende de la situación socioeconómica, tanto en el país de origen como en el de acogida.

Las intervenciones efectuadas para el control de la tuberculosis en una comunidad han demostrado un claro impacto en la disminución de la endemia y son las siguientes: a) mejora de las condiciones socioeconómicas, y b) aplicación de tratamientos eficaces, que dan lugar a unas elevadas tasas de curación. Tanto la quimioprofilaxis como la vacunación masiva a recién nacidos han tenido un escaso o nulo impacto.

Se han realizado varios estudios de prevalencia de infección tuberculosa en población inmigrante en España. Los resultados obtenidos van desde un 79 % en El Ejido (Almería) hasta un 4,8 % en Las Palmas (34 % en Barcelona, 36 % en la Comunidad de Madrid, 18 % en Alicante, 41 % en Navarra, etc.), siendo la media de los diferentes estudios de 30 casos por 100 inmigrantes. Parece que esta variabilidad entre los distintos estudios podría explicarse, no por el origen de los inmigrantes, sino que más bien podría atribuirse a su edad y, sobre todo, al tiempo de estancia en España y a sus condiciones socioeconómicas.

▼ CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DE LA TUBERCULOSIS EN INMIGRANTES

La tuberculosis en la población inmigrante presenta una serie de características especiales, como el hecho de que suele ir acompañada de una mayor tasa de resistencia antibiótica y su mayor asociación a otros factores de riesgo.



La enfermedad tuberculosa es poco frecuente en el momento de la llegada de los inmigrantes, pero su desarrollo se concentra en los primeros 5 años de residencia de esta población en el país de acogida, con una mayor frecuencia del diagnóstico de tuberculosis en torno a los 2-3 años. En este intervalo influyen múltiples factores, como la edad (más corto en menores de 25 años), el continente de origen (menor en europeos y americanos) y el ámbito de estudio (más corto en instituciones). Los inmigrantes se infectaron hace años y las situaciones de debilitamiento a las que se ven sometidos son las que les hacen desarrollar tuberculosis por reactivación endógena de esos bacilos adquiridos hace años.

Las resistencias antibióticas de *Mycobacterium tuberculosis* en los inmigrantes no tratados previamente son bastante superiores a las de España en la gran mayoría de los países que aportan un mayor número de población inmigrante, como Ecuador, Marruecos, Colombia, China o Perú.

El país de origen del inmigrante es el factor que más influye en la probabilidad de presentar cepas resistentes a los fármacos habituales, sobre todo a la isoniazida. En los últimos años, Ecuador se está convirtiendo en el país de procedencia de la mayor parte de los inmigrantes que residen en España, en detrimento de Marruecos, y tiene unas tasas de resistencia a varios fármacos (multidrogoresistencia) del 6,6 %.

En un estudio realizado en la provincia de Castellón se ha detectado una tasa total de resistencia del 5 %. Entre los pacientes españoles, las resistencias totales han sido del 3,7 %, y entre los pacientes extranjeros, del 13,1 %. En casos de nuevo diagnóstico se ha encontrado un 3,2 % de resistencias en españoles, y un 13,9 % en extranjeros; en casos de pacientes con tratamiento previo, un 6,7 % en españoles, y ninguno en inmigrantes.

El 71,9 % de las cepas con resistencia la tienen a un solo fármaco; el 18,7 % a dos fármacos, y el 9,4 % a más de dos fármacos. Los casos multirresistentes han supuesto un 9,4 % de las resistencias y, con relación al total de la población estudiada, el 0,5%. De todas las variables analizadas, la única relacionada con la aparición de resistencias ha sido la nacionalidad extranjera (*odds ratio* [OR] = 3,87; $p < 0,001$).

Por esto parece razonable, al menos hasta conocer la sensibilidad exacta de la cepa de *M. tuberculosis* aislada, el empleo inicial de cuatro fármacos antituberculosos en lugar de tres.

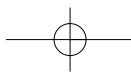
La interpretación clásica habitual de la elevada prevalencia de enfermedad tuberculosa en inmigrantes ha sido la reactivación endógena de una infección adquirida en el país de origen. Sin embargo, algunos de estos estudios han llegado a demostrar que hasta el 20% de los casos de tuberculosis diagnosticados en inmigrantes se produce por infección exógena.

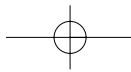
Los trabajos actuales han demostrado que la posibilidad de transmisión de tuberculosis de los inmigrantes a la población autóctona es escasa, si bien en la bibliografía existen casos especiales de transmisión de cepas con una elevada virulencia, en un medio propicio o situaciones especiales de transmisión, por ejemplo, la transmisión desde niños adoptados. De la misma manera, la infección de un inmigrante por una persona autóctona del país de acogida es muy escasa.

▼ CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN LOS INMIGRANTES

Las medidas que debemos adoptar para el control de la tuberculosis en los inmigrantes son:

1. La mejor medida para intentar el control de la tuberculosis en cualquier comunidad es el diagnóstico temprano y el tratamiento precoz de los casos hasta conseguir su curación.
2. La localización de los infectados con riesgo alto de tener tuberculosis para poder ofrecerles una quimioprofilaxis correcta.





3. Pautar quimioprofilaxis en grupos de riesgo alto y en los casos en que se demuestre una infección reciente (últimos 2 años); en los coinfectados por *M. tuberculosis* y VIH se debe recomendar y asegurar su cumplimiento.
4. Otras medidas:
 - a) Identificación de los sospechosos de tener tuberculosis (p. ej., pacientes con tos y/o expectoración prolongada).
 - b) Oportuna realización de pruebas específicas (baciloscopia, radiografía de tórax, cultivo, etc.) para confirmar el diagnóstico.
 - c) Tratamiento y la curación de los casos.

▼ DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN INMIGRANTES

Para un diagnóstico temprano (en los casos sospechosos), la técnica más recomendada es la realización de una radiografía de tórax, que permite identificar tanto lesiones indicativas de actividad como imágenes residuales, complementándose con la baciloscopia de esputo para la detección de casos activos.

Los individuos se clasificaron en las siguientes clases:

1. A: cuando la baciloscopia es positiva.
2. B1, clínicamente activos, no infecciosos: cuando la radiografía indica actividad pero la baciloscopia es negativa.
3. B2, clínicamente inactivos, no infecciosos: cuando se observan imágenes radiológicas residuales.
4. Sanos: cuando no hay imágenes radiológicas anormales.

▼ CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

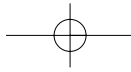
Uno de los grandes problemas que tenemos a la hora del tratamiento de la tuberculosis es el incumplimiento terapéutico. Los pacientes inmigrantes presentan, además, unas características propias que facilitan el incumplimiento terapéutico:

1. Barrera idiomática.
2. Diferencias culturales.
3. Baja percepción de enfermedad.
4. Gran movilidad geográfica.
5. Situación de irregularidad legal, asociada a desconfianza ante los organismos sanitarios oficiales.

▼ INFECCIÓN TUBERCULOSA Y QUIMIOPROFILAXIS EN LOS INMIGRANTES

Para indicar la quimioprofilaxis secundaria en esta población hemos de tener en cuenta algunas variables: fiabilidad del diagnóstico de infección, presencia en el paciente de un elevado riesgo de evolución hacia la enfermedad, eficacia de la pauta terapéutica empleada y su toxicidad, así como cumplimiento de estas pautas por parte de la población inmigrante.

En la actualidad, el diagnóstico de la infección tuberculosa latente se basa en dos datos complementarios: la demostración de que no hay enfermedad tuberculosa (ausencia de clínica, radiografía nor-



mal o con imágenes no activas y baciloscopia negativa) y la prueba tuberculínica, habitualmente realizada mediante la técnica de Mantoux.

Según los datos actuales, estaría justificado intervenir mediante quimioprofilaxis en convertidores recientes, en niños menores de 5 años con un Mantoux de más de 10 mm; en personas de entre 16 y 35 años con un Mantoux de más de 15 mm, el riesgo de desarrollar una enfermedad tuberculosa durante toda la vida es menor o igual al 10 %.

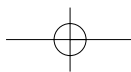
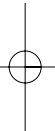
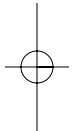
TOXICIDAD DE LA QUIMIOPROFILAXIS

En general, todas las pautas que incluyen isoniazida se asocian a un grado variable de hepatotoxicidad. Debemos de tener especial cuidado al pautar quimioprofilaxis en pacientes con coinfección por el virus B de la hepatitis o con alcoholismo, ambas situaciones frecuentes en la población inmigrante, pues en algunas ocasiones la probabilidad de hepatotoxicidad puede superar la posible protección que confiere la quimioprofilaxis.

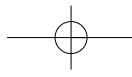
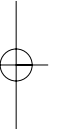
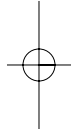
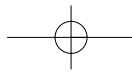
Considerando de forma conjunta las ventajas e inconvenientes analizados, y puede concluirse que la búsqueda activa de infectados ni la quimioprofilaxis en los inmigrantes que no presentan síntomas ni tienen otro factor de riesgo de presentar tuberculosis no están justificadas. En estos inmigrantes, la actitud debe ser similar a la adoptada ante la población autóctona.

▼ CONCLUSIONES

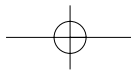
1. La prevalencia de la infección tuberculosa es mayor en los inmigrantes que en la población española, sobre todo en los subsaharianos.
2. El desarrollo de enfermedad tuberculosa en los inmigrantes tiene lugar preferentemente en los primeros 5 años de su estancia en el país de acogida.
3. Las tasas de resistencia a los fármacos antituberculosos, en la población inmigrante, son superiores a las de nuestro medio, por lo que se recomienda el uso de cuatro fármacos para su tratamiento hasta conocer los resultados del antibiograma.
4. Las precarias condiciones de vida de los inmigrantes en el país de destino, unidas a una mayor prevalencia de esta infección, aumentan el riesgo de reactivación y de reinfección exógena.
5. La transmisión de la tuberculosis a la población autóctona es escasa; es más frecuente la transmisión entre los propios inmigrantes o a la población con unas condiciones socioeconómicas similares.
6. La mejor y más avalada política de control de la tuberculosis en inmigrantes consiste en el diagnóstico temprano y el tratamiento precoz de los casos de enfermedad tuberculosa.
7. Las medidas de control que deben aplicarse en los inmigrantes tienen que ser las recomendadas para la población autóctona, ya que ser inmigrante por sí solo no constituye un factor de riesgo de tener enfermedad tuberculosa.



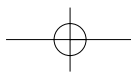
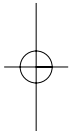
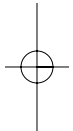
Bibliografía

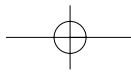


- Alemany ML, Moreno S, Sánchez JM. Valoración del conocimiento de la prueba de la tuberculina entre el personal de enfermería de un hospital general. Arch Bronconeumol 2003; 39: 62-66.
- Altet Gómez MN, Alcalde Megías J, Canela Soler J, Milá Augé MA, Jiménez Fuentes ML, de Souza Galvao ML y cols. Estudio del retraso diagnóstico de la tuberculosis pulmonar sintomática. Arch Bronconeumol 2003; 39: 146-152.
- American Thoracic Society. Diagnostic Standard and classification of tuberculosis in adults and children. Am Rev Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395.
- American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S221-S247.
- American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 733-735.
- American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52: 735-739.
- American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-662.
- Asch S, Leake B, Anderson R, Gelberg L. Why do symptomatic patients delay obtaining care for tuberculosis? Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1244-1248.
- Bergmann JS, Yuoh G, Fish G y cols. Clinical evaluation of the enhanced gen-probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct Test for rapid diagnosis of tuberculosis in prisons inmates. J Clin Microbiol 1999; 37: 1419-1425.
- Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. JAMA 2005; 293: 2776-2784.
- Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid, 2006; 5.
- British Medical Research Council. Various combinations of isoniazid with streptomycin or with PAS in the treatment of pulmonary tuberculosis: seventh report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Chemotherapy Trials Comité. BMJ 1955; 1: 435-445.
- Brock I, Weldingh K, Lilleback T y cols. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 65-69.
- Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, Griggs GA. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis: role of biochemical monitoring in 1.000 patients. JAMA 1979; 241: 1239-1241.
- Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, Griggs GA, Wilder NJ. Treatment of tuberculosis by the non pulmonary physician. Ann Intern Med 1997; 86: 799-802.
- Calmette A, Guérin C, Weill-Halle B, Bocquet A, Nègre L y cols. Essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse. Extrait du Boletín de l'Académie de Médecine (Séance du 24 juin 1924, Tome XCI, no 26). París: Ed. Masson et Cie, 1924.
- Caminero Luna JA. Proyecto de un programa nacional de control de la tuberculosis para España. Med Clin (Barc) 1998; 110: 25-31.

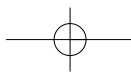
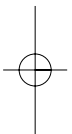
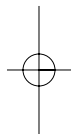


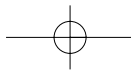
- Caminero Luna JA. Diagnóstico de la tuberculosis. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. UICTR 2003; 77-126.
- Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER). París, 2003.
- Caminero Luna JA, Casal M, Ausina V, Pina JM, Sauret J. Normativa SEPAR sobre diagnóstico de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 1996; 32: 85-99.
- Caminero Luna JA, Medina MV, Rodríguez F, Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero Luna JA, Fernández L (eds.). Manual de neumología y cirugía torácica. Madrid: Editores Médicos, 1998; 1389-1420.
- Campbell IA, Bah-Sow O. Pulmonary tuberculosis: diagnosis and treatment. BMJ 2006; 332: 1194-1197.
- Catanzaro A, Perry S, Clarridge JE y cols. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic tests for active tuberculosis: results of a multicenter prospective trial. JAMA 2000; 283: 639-645.
- Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 847-850.
- Comunidad de Madrid. Informe del registro regional de casos de tuberculosis 2000. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2002; vol VIII: 3-38.
- Comunidad de Madrid. Informe del registro regional de casos de tuberculosis 2003. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2005; vol II: 3-39.
- Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. Grupo de trabajo sobre tuberculosis. Fondo de Investigación Sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Med Clin (Barc) 1992; 98: 24-31.
- Chawla R, Pant K, Jaggi OP y cols. Fiberoptic bronchoscopy in smear-negative pulmonary tuberculosis. Eur Respir J 1988; 1: 804-806.
- Chedore P, Jamieson FB. Routine use of the Gen-Probe MTD2 amplification test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimen in a large public health mycobacteriology laboratory. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 35: 185-191.
- Chorine V. Action de l'amide nicotinique sur le bacilles du genre *Mycobacterium*. CR Acad Sci (París) 1942; 220: 150-151.
- Davies PDO, Drobniewski F. The use of interferon-gamma-based blood tests for the detection of latent tuberculosis infection. Eur Respir J 2006; 28: 1-3.
- Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. Eur Respir J 2006; 28: 35-44.
- Domínguez J, Ruiz-Manzano J. Prueba de la tuberculina: ¿es la hora del cambio? Arch Bronconeumol 2006; 42: 47-48.
- Ewer K, Deeks J, Álvarez L, Bryant G, Walter S, Andersen P y cols. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. Lancet 2003; 361: 1168-1173.
- Farah MG, Rygh JH, Steen TW, Sehner R, Heldal E, Bjune G. Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway. BMC Infect Dis 2006; 24; 6: 1-33.
- Farga V. Tuberculosis. Historia natural de la tuberculosis. Santiago de Chile: Mediterráneo. 1992; 1: 17-26.



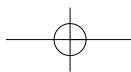
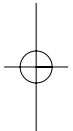
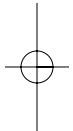


- Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection, New York and Georgia, 2000. HMMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 289-291.
- Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. Adv Tuberc Res 1969; 17: 208-216.
- Gallardo J, Vidal JL, Rey R. Tuberculosis. En: Lucas P, Jiménez CA, Pérez E (eds.). Manual de Neumología Clínica. Madrid: Neumomadrid, 1999; 213-237.
- Girling DJ, Chan SL. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 36-41.
- Golub JE, Bur S, Cronin WA, Ganje S, Baruch N, Comstock GW y cols. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 24-30.
- Greenaway CH, Menzies D, Famring A, Grewal R, Yuan L, Fitzgerald JM y cols. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis, predictors and outcomes. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 927-933.
- Grupo de estudio de contactos de la UITB. Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc) 1999; 112: 151-156.
- Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2002; 38: 441-451.
- Grzybowski S, Bameett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bull Int Union Tuberc 1975; 50: 90-106.
- Haas F, Haas S. The origins of *Mycobacterium tuberculosis* and the notion of its contagiousness. En: Rom WN, Garay S (eds.). Tuberculosis. Boston: Little Brown, 1996; 3-20.
- Harisinghani MG, McCloud TC, Shepard JA, Ko JP, Shroof MM, Mueller PR. Tuberculosis from head to toe. Radiographics 2000; 20: 449-470.
- Hayman J. *Mycobacterium ulcerans*: an infection from Jurassic time? Lancet 1984; 2: 1015-1016.
- Huebner RE, Schein MF, Bass Jr JB. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993; 17: 998-975.
- Johansen IS, Ltmtdgren B, Sosnovskaja A y cols. Direct detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens in low-and high-incidence countries by line probe assay. J Clin Microbiol 2003; 41: 4454-4456.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998; 53: 536-548.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of TB in the United Kingdom; Code of practice 2000. Thorax 2000; 55: 887-901.
- Kennedy DJ, Lewis WP, Barnes PF. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Chest 1992; 102: 1040-1044.
- Larson JL, Ridzon R, Hannan MM. Sputum induction versus fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1279-1280.
- Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. Intl J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 995-1000.

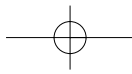
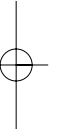
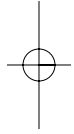
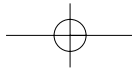




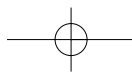
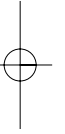
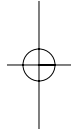
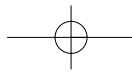
- Lehmann J. Para-amino salicylic acid in the treatment of tuberculosis. *Lancet* 1946; 1: 15-16.
- Lin Sy, Probert W, Lo M y cols. Rapid detection of Isoniazid and rifampicin resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex from cultures or smear-positive sputa by use of molecular beacons. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4204-4208.
- Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG y cols. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976; 84: 181-192.
- Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR y cols. Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 384-388.
- Mori T, Sakatani M, Yanagishina T, Kawahe Y, Nagao K y cols. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59-64.
- Morse D, Brothwell DR, Ucko PJ. Tuberculosis in ancient Egypt. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 524-541.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians, 2006.
- Paricio Talayero JM, Santos Serrano L, Fernández Feijoo A, Ferriol Camacho M, Rodríguez Serrano F, Brañas Fernández P. Examen de salud de niños de la República Árabe Saharaui Democrática de vacaciones en España. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 33-39.
- Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Cawford JT, Davis BJ, Dooley SW y cols. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992; 117: 191-196.
- Pérez Rodríguez E. Tuberculosis pleural. En *Enfermedades de la pleura*. Monografías Neumomadrid 2003; Vol. 5: 79-94.
- Ramos JM, Gutiérrez F. Situación actual en España. Influencia de la emigración. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 277-278.
- Ramos JM, Pastor C, Masia MM, Cascales E, Royo G, Gutiérrez-Rodero F. Examen de salud en la población inmigrante: prevalencia de infección tuberculosa latente, hepatitis B, hepatitis C, infección por el VIH y sífilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 540-542.
- Rao VK, Iademaro EP, Fraser VJ, Kollef MH. Delays in the suspicion and treatment of tuberculosis among hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1999; 130: 404-411.
- Reichman LB, Lardizabal A, Hayden CH. Considering the role of four months of rifampin in the treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 832-835.
- Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. París: International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, 1999; 1-162.
- Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: 114-121.
- Robitzek EH, Selikoff JJ. Hydrazine derivatives of isonicotinic acid (rimifon, marsilid) in the treatment of active progressive caseous-pneumonic tuberculosis. A preliminary report. *Am Rev Tuberc* 1952; 65: 402-428.
- Rozovsky-Weinberger J, Parada JP, Phan L, Droller DG, Deloria-Knoll M, Chmiel JS y cols. Delays in suspicion and isolation among hospitalized persons with pulmonary tuberculosis at public and private US hospital during 1996 to 1999. *Chest* 2005; 127: 205-212.



- Sanz-Peláez O, Caminero-Luna JL, Pérez-Arellano JL. Tuberculosis e inmigración en España. Evidencias y controversias. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 259-269.
- Schatz A, Waksman SA. Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1944; 57: 244-248.
- Sharp SE, Lemes M, Sierra SG y cols. Lowenstein-Jensen media. No longer necessary for mycobacterial isolation. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 770-773.
- So SY, Lam WK, Yu DY. Rapid diagnosis of suspected pulmonary tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy. *Tubercle* 1982; 63: 195-200.
- Sumartojo EM, Geiter LJ, Millar B, Hale BE. Can physicians treat tuberculosis? Report on a national survey of physician practices. *Am J Public Health* 1997; 87: 2008-2011.
- Tattevin P, Casalino E, Fleury L, Egmann G, Ruel M, Bouvet E. The validity of medical history, classic symptoms, and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: derivation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Chest* 1999; 115: 1248-1253.
- The American Lung Association Conference on re-establishing control of tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 251-262.
- Tirado Balaguer MD, Moreno Muñoz R, Marín Royo M, González Morán F, Pardo Serrano F, García del Busto Remón A y cols. Impacto de la inmigración en las resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en la provincia de Castellón: 1995-2003. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 761-764.
- Vidal R, Caylà JA, Gallardo J, Lobo A, Martín C, Ordobás M. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 441-451.
- Vidal R, Miravittles M, Caylà JA, Torrella M, De Gracia J, Morell F. Increased risk of TB transmission in families with microepidemia. *Eur Respir J* 1997; 10: 1327-1331.
- Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC y cols. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1735-1738.
- Willcox PA, Benatar SR, Potgieter PD. Use of the flexible fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sputum-negative pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1982; 37: 598-601.
- Wing Wai Y, Chi Chiu L. Update in tuberculosis 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 491-498.
- World Health Organization Stop TB Department. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Geneva: WHO, 2003.
- Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006; 28: 45-50.
- Yew WW, Leung CC. Update in tuberculosis 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 491-498.
- Zorini AO. Sul nuovo metodo di chemioprophilassi antitubercolare mediante isoniazide. *Rivista Tuberc Malattie Appar Resp* 1956; 403-437.



Índice alfabético de materias



A

Abandono tratamiento, 50
 Ácido desoxirribonucleico (ADN), 22
 – – vacuna, 53
 Ácido paraaminosalicílico, 15, 54
 – nucleicos, amplificación, 22, 23, 24
 Adaptación bacilo, 7
 Adenosindesaminasa, 18
 Adhesión tratamiento, 15, 45, 48. *V. también* Cumplimiento
 Agar, 22
 Aguja bisel corto, 27
 Alcohol, 49
 Alcoholismo, 12
 Almacenamiento, falso negativo, 31
 Aminoglucósidos, 50
 Amplificación, ácidos nucleicos, 22, 23, 24
 Anamnesis, 16
 Ancianos, 17
 Anergia, falso negativo, 31
 Antígenos, 18
 – micobacterianos codificados, 18
 – purificados vacuna, 53
 Antihistamínicos, 49
 Antituberculosos, 22, 23
 – primera elección, 46
 Atelectasia, 20
 Auramina, 21
 Ausencias lectura, prueba tuberculina, 29

B

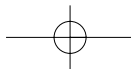
Bacilo, adaptación, 7
 – Calmette-Guérin (BCG), 15, 18, 27, 52
 – crecimiento, 7
 – – intermitente *caseum*, 46
 – – lento intramacrofágico, 46
 – estado latente, 46, 50
 – multiplicación rápida extracelular, 46
 – población, 45
 – reservorio, 7, 11, 27
 Baciloscopia, 21, 33
 Bactericida, 47, 50
 BCG (bacilo Calmette-Guérin), 15, 18, 27, 52
 Biopsia transbronquial, 22
 Booster efecto, 18, 28, 30
 Bronquiectasia, 17
 Brote comunitario, 16
 – nosocomial, 16

C

Caducidad, falso negativo, 31
 Cavitación, 20
 Cepillado bronquial, 22
 Cicloserina, 49
 Citólisis, 49
 Coinfección, 11, 59
 Colestasis, 49
 Comorbilidad, 15, 17
 Confidencialidad, prueba tuberculina, 29
 Consolidación, 20
 Contacto asintomático, compañeros clase, 33
 – – niño, 33
 – – profesor, 34
 – caso bacilífero, 16
 – concepto, 33
 – íntimo, 38
 Contagio, 45
 Contraindicaciones, tratamiento preventivo, 38
 Control analítico, 41
 – clínico mensual, 41
 – curso tratamiento, 48
 Conversión, 30
 Convertor paciente, 37
 – tuberculínico, 38
 – – reciente, 16, 32, 60
 Convivientes, 29, 32, 32
 Crecimiento bacilo, 7
 Criterios clínicos, 16
 Cultivo Lowenstein-Jensen, 22
 – Middlebrook, 22
 – resultado infranotificación, 21
 Cumplimiento, 41, 51, 59. *V. también* Incumplimiento
 Curación, 15, 23, 45, 47

D

Derivado proteico purificado (PPD), 27
 Diagnóstico, estándar referencia, 21, 22
 – precoz, 15, 16, 23, 60
 – procedimientos, 18
 – rentabilidad, 21
 – retraso, 15, 16, 21, 22
 Discriminación, prueba tuberculina, 18
 Diseminación broncogénica, 20
 Disfonía, 17
 Dolor pleurítico, 17



E

Edad prevalencia, 12
 EDO (enfermedades declaración obligatoria), 12
 Efecto *booster*, 18, 28, 30
 ELISPOT, técnica, 18
 Endemia tuberculosis, 21
 Enfermedad granulomatosa, 7
 – pulmonar obstructiva crónica, 17
 – reemergente, 3
 – tuberculosa, 33, 60
 – declaración obligatoria (EDO), 12
 Enfermo crónico resistente, 45
 Epidemia, 11
 Especificidad síntomas, 16
 Espudo frotis, 21
 – inducción, 21
 Esquema terapéutico, 47
 Estándar referencia diagnóstico, 21, 22
 Estreptomina, 15
 Etambutol, 40, 48
 Evidencia grado, 17
 Exacerbación, 17
 Exclusión social, retraso diagnóstico, 15

F

Factores aumento tuberculosis, inmigración, 57
 – – – pobreza, 57
 – – – programas control, 57
 – demográficos, 15
 Falso negativo, almacenamiento, 31
 – – anergia, 31
 – – caducidad, 31
 – – inexperiencia, 31
 – – prueba tuberculina, 18
 – positivo prueba tuberculina, 18
 Fármacos antituberculosos, 22, 23
 – asociación, 50
 Fibrobroncoscopia, 21
 Flujo migratorio, 12
 Fluorescencia, 22
 Fracaso terapéutico, 50
 Frotis esputo, 21

G

Genética, mutación, 24
 Genoma, 23
 Genotipo, 22

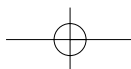
Globalización, 52
 Granuloma caseificante, 22
 – caseoso, 21
 Grupo etario, 12
 – riesgo adictos drogas vía parenteral, 30
 – – contacto, 30
 – – gastrectomizados, 31
 – – hacinamiento, 32
 – – indigentes, 32
 – – infección VIH, 30
 – – inmigrantes, 31, 59
 – – instituciones, 31
 – – lesión fibrótica, 30
 – – silicosis, 31

H

Habón, 27
 Hemólisis, 50
 Hemoptisis, 17
 Hepatotoxicidad, 49, 60
 – grave, 40
 Hibridación técnica, 24
 Hipersensibilidad, 27

I

Iatrogenia, 49
 Imagen radiológica residual, 59
 Incidencia tuberculosis, 57
 Incubación período, 22,
 Incumplimiento, 59
 – barrera idiomática, 59
 – movilidad geográfica, 59
 Inducción esputo, 21
 Induración, diámetro, 27
 – – transversal, 27
 – medible, 27
 – milímetros, 27
 – visible, 27
 Inespecificidad, 18
 Inexperiencia, falso negativo, 31
 Infección, cuadro clínico sospecha, 16
 – exógena, 58
 – tuberculosa, 27
 – – latente, 32, 37, 50
 Infectados alto riesgo, localización, 58
 – clínicamente activos, 59
 – – inactivos, 59
 Infranotificación, resultado cultivo, 21
 Inmigración, 52
 – factor aumento tuberculosis, 57



----- debilitamiento, 58
 ----- país receptor, 57, 60
 ----- población autóctona, 57, 60
 ----- subsaharianos, 57, 60
 Interferón γ , 18
 Intolerancia digestiva, 49
 Isoniazida, 15, 39, 40, 48
 – toxicidad, 41
 Isótopos radiactivos, 22

L

Lavado broncoalveolar, 22
 – gástrico, 21
 Lesión cavitaria, 21, 52
 Ligasa, 23
 Linezolid, 52
 Líquidos radiométricos, 22
 Localización, infectados alto riesgo, 58
 Lowenstein-Jensen, cultivo, 22

M

Mantoux, técnica, 27
 Mediadores culturales, 41
 Mediana, 16
 Medicina familia, 16
 Metabolismo ácidos grasos, 22
 Método Proporciones Múltiples (MPM), 24
 Micobacterias, 18
 – atípicas, 29
 Microepidemia, 37, 38
 Microorganismo resistente, 48
 Middlebrook, cultivo, 22
 Miliars, 17, 20
 Monoterapia, 45
 MPM (Método Proporciones Múltiples), 24
 Multidrogorresistencia, 23, 24, 58
 Multirresistencia, 40, 58
 Mutación cromosómica espontánea, 45, 46
 Mutación genética, 24

N

Necrosis, 29
 Neuritis retrobulbar dosisdependiente, 50
 Niño, contacto asintomático, 33

O

Ofloxacino, 40
 Organización Mundial Salud (OMS), 3, 18, 57
 Órgano diana, 7

P

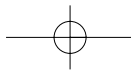
Paciente convertor, 37
 – toma decisiones, 41
 Paro, 15
 PCR (reacción cadena polimerasa), 23
 Percentil, 16
 Piel indemne, 29
 Pirazinamida, 15, 39, 40, 48
 Piridoxina, 50
 Pirosis, 49
 Plan interautonómico tuberculosis (PTB), 3
 Población bacilar, 45
 – – latente, 50
 Pobreza, 11
 – factor aumento tuberculosis, 57
 Posibilidad clínica tuberculosis, 16
 PPD (derivado proteico purificado), 27
 Precariedad vital, 15
 Prisión, 12
 Procedimientos diagnósticos, 18
 Profesor, contacto asintomático, 34
 Programas control, factor aumento tuberculosis, 57
 Prueba tuberculina, 18, 27
 – – ausencias lectura, 29
 – – confidencialidad, 29
 – – discriminación, 18
 – – falso negativo, 18
 – – subjetividad, 29
 – – valor, 34
 PTB (Plan interautonómico tuberculosis), 3

Q

Quantiferon, técnica, 18
 Quimioprofilaxis, 59
 – indicación absoluta, 38
 – – relativa, 38
 – primaria, 37
 – secundaria, 37
 Quimioterapia, 38, 45, 48

R

Radiografía tórax, 19, 59
 – – rentabilidad, 19
 Reacción cadena polimerasa (PCR), 23
 Recidiva, 50
 – bacteriológica, 46
 Referencia estándar, diagnóstico, 21, 22



Rentabilidad diagnóstico, 21
 Reservorio bacilo, 7, 11, 27
 Resistencia adquirida, 50, 51
 – antibióticos, 57
 – bacteriológica, 45
 – enfermo crónico, 45
 – nivel, 47
 – primaria, 47, 51
 – secundaria, 51
 Resonancia magnética, 20
 Retraso diagnóstico, 15, 16, 21, 22
 – – exclusión social, 15
 Retratamiento, 23, 50
 – experiencia profesional, 50
 Riesgo anual infección, 18
 Rifamicinas, 52
 Rifampicina, 39, 40, 48
 Rifapentina, 40, 52
 Rutenio, 22

S

Sensibilidad, 47
 Silicosis, 31
 Silicóticos, 29
 Socal, técnica, 27
 Sondas genéticas, 22
 Sospecha clínica, 15, 16
 Subjetividad, prueba tuberculina, 29
 Sudoración nocturna, 17

T

Técnica ELISPOT, 18
 – hibridación, 24
 – Mantoux, 27
 – Quantiferon, 18
 – Socal, 27
 Toxicidad, 49
 – ótica, 50
 Transaminasas, 41
 Transcriptasa, 23
 Transmisión, 45
 Tratamiento, abandono, 50
 – directamente observado, 48
 – farmacológico, 45
 – fracaso, 50

– infección tuberculosa latente, 32
 – pautas intermitentes, 48
 – precoz, 16, 45, 58, 60
 – preventivo, 37
 – – contraindicaciones, 38
 Trombopenia, 50
 Tuberculina, prueba, 18, 27
 – – ausencias lectura, 29
 – – confidencialidad, 29
 – – falso positivo, 18
 – – subjetividad, 29
 Tuberculoma, 20
 Tuberculosis, 3
 – aguda, 17
 – atípica, 15
 – bacilífera, 20
 – endémica, 21
 – incidencia, 12, 57
 – incurable, 52
 – multidrogorresistente, 23, 24, 58
 – multirresistente, 3, 51, 58
 – posibilidad clínica, 16
 – posprimaria, 20
 – prevalencia, 52
 – reactivación endógena, 58
 – solapada, 17
 – tasas, 11
 – vacuna, 52
 – – ácido desoxirribonucleico, 53
 – – antígenos purificados, 53

U

Unidad especializada, 16
 Urticaria, 49

V

Vacuna tuberculosis, 52
 – – ácido desoxirribonucleico, 53
 – – antígenos purificados, 53
 – reacción cruzada, 30
 Valor predictivo positivo, 18
 Vesiculación, 29
 Vía intradérmica, 27
 Viraje tuberculínico, 37
 Virus inmunodeficiencia humana (VIH), 11

