

**DEFINICIÓN:** La infección tuberculosa es el resultado del contacto de Mycobacterium tuberculosis (MT) con un determinado individuo, dando lugar en su organismo a una respuesta inmune tipo hipersensibilidad celular retardada. Este estado de sensibilización se diagnostica mediante la prueba de la tuberculina.

**EPIDEMIOLOGÍA:** La OMS señala que un tercio de la población mundial presenta hoy día infección tuberculosa latente. Según el informe del año 2009, publicado por la OMS, sobre el control mundial de la tuberculosis, en el año 2007 hubo 9.27 millones de casos incidentes de TB en todo el mundo, es decir, más que los 9.24, 8.3 y 6.6 millones registrados en 2006, 2000 y 1990, respectivamente. En 2007, la mayoría de esos casos se registraron en Asia (55%) y África (31%); en las regiones del Mediterráneo Oriental, Europa y América las cifras correspondientes fueron del 6%, 5% y 3%, respectivamente. Los cinco países con mayor número de casos en 2007 fueron la India (2.0 millones), China (1.3 millones), Indonesia (0.53 millones), Nigeria (0.46 millones) y Sudáfrica (0.46 millones). De los 9.27 millones de casos incidentes registrados en 2007, se calcula que 1.37 (15%) eran VIH-positivos, de los cuales el 79% correspondió a la región de África, y el 11% a la región de Asia Sudoriental. A nivel nacional, cada año se registran casi 15,500 personas enfermas de tuberculosis, esto quiere decir que por cada 100,000 habitantes se han estado enfermando 12.5. En ese mismo lapso, murieron 2082 por la misma causa, cerca de 1.9 por cada 100,000 habitantes; asimismo, en Jalisco en el 2005, las instituciones del sector salud registraron 855 casos nuevos de tuberculosis de todas las formas, lo que indica que en el estado se enferman 12.4 personas por cada 100,000 habitantes, de ellos, 611 (71%) sufrieron de tuberculosis pulmonar. Todos se ingresaron al tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES). En Jalisco, en el 2004, por esta causa se registraron 102 defunciones. A nivel sectorial, se practicaron 109,618 baciloscopías a 39,710 personas de 15 años y más, con tos y flema. Gracias a esta acción y con la participación activa de la comunidad se logró evitar que por lo menos 7000 personas se infectaran de tuberculosis, con lo que se hubieran generado 850 casos más. Así también se han evitado 260 defunciones por este padecimiento.

**ETIOLOGÍA:** La tuberculosis (TB) pulmonar es causada por la bacteria llamada *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) y se puede adquirir por la inhalación de gotitas de agua provenientes de la tos o el estornudo de una persona infectada. Esto se denomina tuberculosis primaria.

En los Estados Unidos, la mayoría de las personas se recupera de la infección de tuberculosis primaria sin evidencia mayor de la enfermedad. La infección puede permanecer inactiva (latente) por años; sin embargo, en algunas personas se puede reactivar.

La mayoría de las personas que presentan síntomas de una infección de tuberculosis resultaron primero infectadas en el pasado. Sin embargo, en algunos casos, la enfermedad puede reactivarse en cuestión de semanas después de la infección primaria.

**FISIOPATOLOGÍA:** Una vez que la persona inhala el *M. tuberculosis*, a través de las microgotas de expectoración que un enfermo de TB expulsa cerca, éstos se dirigen a los alvéolos pulmonares, los bacilos tuberculosos (1) son fagocitados por macrófagos (2) en cuyo interior permanecen y se replican aproximadamente cada 25 horas (3). En esta etapa, los macrófagos no matan ni destruyen a los bacilos en multiplicación (4), ya que éstos tienen mecanismos de evasión muy eficientes. El progreso de la infección solamente es limitado por la inducción de inmunidad adaptativa mediada por la respuesta celular (dependiente de linfocitos T), por lo cual cualquier factor endógeno o exógeno que la altere favorece la multiplicación bacilar y la aparición de la enfermedad. La respuesta humoral (mediada por anticuerpos) no es relevante en la protección contra *M. tuberculosis*, no obstante, la presencia de anticuerpos específicos puede ser útil como evidencia de infección. En los sujetos inmunocompetentes, la respuesta celular se induce cuando los antígenos micobacterianos son procesados por células dendríticas y macrófagos (células presentadoras de antígeno, CPA) (5) y presentados a los linfocitos T (CD4+ (6) y CD8+ (7)). Por acción de la interleucina 12 (IL12), producida por las

CPA, los linfocitos T Cd4+ forman una clona Th1 (8) productora de las citocinas IL-2, factor de necrosis tumoral beta (TNF- ) e interferón gamma (IFN- ) (9). En la infección tuberculosa, el IFN- interviene como un potente activador de los macrófagos, que así son capaces de matar y digerir los bacilos intracelulares que lo infectan (10). Como resultado, en los sitios de multiplicación de las micobacterias se acumulan macrófagos y linfocitos T activados que progresivamente forman granulomas, en cuyo interior se eliminan la gran mayoría de las bacterias. De la gran eficiencia protectora de la inmunidad celular, puede ocurrir que un muy pequeño número de bacilos permanezcan vivos en estado de latencia en el granuloma. Esto se conoce como Tuberculosis Latente la cual no es transmisible, no causa manifestaciones clínicas ni radiológicas y su diagnóstico se realiza por medio de la prueba cutánea con PPD.  $\beta$  y  $\gamma$  La tuberculosis, es c a u s a d a p o r e l desarrollo progresivo y crónico de la bacteria, m u e s t r a s i g n o s , síntomas e imágenes r a d i o l ó g i c a s características y se asocia con la presencia de alguna forma de inmunodeficiencia; en estas condiciones, se favorece que los bacilos latentes se reactiven o que el individuo vuelva a quedar en un estado de alta susceptibilidad ante una nueva infección exógena. De acuerdo con la Historia Natural de la Enfermedad, del total de personas que se infectan con el bacilo de la tuberculosis, 25% curan de manera espontánea, 25% permanecen bacilíferos (infectantes) y 50% morirán en el transcurso de 5 años si no reciben tratamiento.

**SIGNOS Y SÍNTOMAS: Primoinfección.** En la mayoría de los casos, evoluciona sin síntomas y se resuelve sin que el paciente lo note. Es más frecuente en la infancia. En caso de presentar clínica, suele hacerlo como un síndrome febril con afectación del estado general. Puede también producirse cuadro más severo con fiebre elevada, pérdida de peso y afectación extrapulmonar. La mayoría de los casos pasan inadvertidos, siendo diagnosticados a posteriori al convertirse la prueba de la tuberculina en positiva o por la observación de cicatrices pulmonares en una radiografía de tórax.

**Tuberculosis postprimaria.** Es la enfermedad causada por la reactivación de bacilos que quedaron latentes en ganglios linfáticos o en otros órganos (por ejemplo, pulmones) desde la primoinfección. Puede ocurrir en cualquier órgano, aunque la localización más frecuente es pulmonar (80%).

**Tuberculosis pulmonar.** Puede presentarse con un inicio insidioso con tos productiva, astenia y sudoración de meses de evolución o con un comienzo agudo con tos, hemoptisis (sangre en el esputo) y fiebre elevada. El síntoma más característico es la tos, que suele estar acompañada de expectoración. No es infrecuente que se asocie a afectación pleural, sobre todo en pacientes jóvenes con aparición aguda de dolor pleural y síndrome febril.

**Los síntomas más habituales son:**

- Fiebre.
- Afectación extrapulmonar.
- Tos productiva.
- Astenia.

**DIAGNOSTICO: Tuberculina (PPD) o prueba de Mantoux:** consiste en inyectar en el tejido subcutáneo un extracto que contiene antígenos del bacilo de Koch, pero no el bacilo entero, por lo que no puede producir infección. Si una persona tiene anticuerpos contra el bacilo, tendrá una reacción cutánea a los 2-3 días en el lugar de la inoculación, caracterizada por induración, eritema y calor. Si se produce esta reacción, significa que el sujeto ha estado en contacto con el bacilo en algún momento de su vida. No quiere decir que exista una infección en el momento de la prueba, pero si las circunstancias clínicas son adecuadas, puede ayudar a establecer el diagnóstico.

**El diagnóstico de certeza se realiza con el aislamiento e identificación del bacilo en medios de cultivo.**

El *Mycobacterium tuberculosis* es un bacilo de crecimiento lento, pudiendo tardar hasta 8 semanas en desarrollarse en estos medios de cultivo. Para la

identificación inmediata de *Mycobacterium tuberculosis* se recurre a medios de tinción específicos (Ziehl-Neelsen o auramina) de muestras en las que se sospecha que hay infección. Las técnicas de tinción no son muy sensibles, por lo que cuando no se observan bacilos en una muestra pero la sospecha clínica es alta, está indicado iniciar tratamiento hasta que los resultados de los cultivos estén disponibles (hasta 8 semanas). La Clínica dispone de un **Laboratorio de Bioseguridad de nivel 3 (BL3)**, que permite el manejo de agentes biológicos como el de la tuberculosis. En este laboratorio se consigue su aislamiento, cultivo y estudio de la sensibilidad a los agentes antiinfecciosos, lo que permitirá establecer el tratamiento más adecuado.

**TRATAMIENTO:** Los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis pueden clasificarse en tres grupos:

**Fármacos de primera elección:** Son fármacos que tienen un grado máximo de eficacia combinado con una toxicidad aceptable. Con ellos pueden tratarse con éxito la gran mayoría de los pacientes y figuran en todas las pautas de tratamiento inicial de la tuberculosis. Se incluyen en este grupo: rifampicina, pirazinamida, isoniazida, etambutol y estreptomina.

**Fármacos de segunda línea:** Son fármacos que, en principio, tienen una eficacia más limitada y su balance de beneficio/riesgo es menos satisfactorio que los de primera elección.

En todo caso, con cierta frecuencia, es necesario recurrir a ellos por la aparición de resistencias o por factores propios del paciente. Figuran en este grupo: etionamida, ácido para-aminosalicílico, cicloserina, amikacina, capreomicina y rifabutina.

**Nuevos medicamentos utilizables en el tratamiento de la tuberculosis:** Pertencerían a esta categoría fármacos ya conocidos y utilizados en el tratamiento de otras enfermedades infecciosas pero que también han demostrado actividad frente al *Mycobacterium tuberculosis*. Son medicamentos que, aunque en principio puedan haber sido enfocados hacia otras indicaciones, la aparición de cepas multirresistentes han obligado a valorar su

utilización en el tratamiento de la tuberculosis. En esta categoría se podrían incluir fármacos como ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino, amoxicilina/clavulánico, clofazimina, macrólidos, etc.