



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

PRESENTA

Lucía Guadalupe Zepeda Montufar



CUARTO SEMESTRE EN LA LICENCIATURA DE MEDICINA HUMANA

TEMA

“Tuberculosis”

**Asignatura
farmacología**

**Catedrática
Dra. Magali Guadalupe
Escarpulli Siu**

Tuxtla Gutiérrez; Chiapas, 08 DE MARZO del 2020

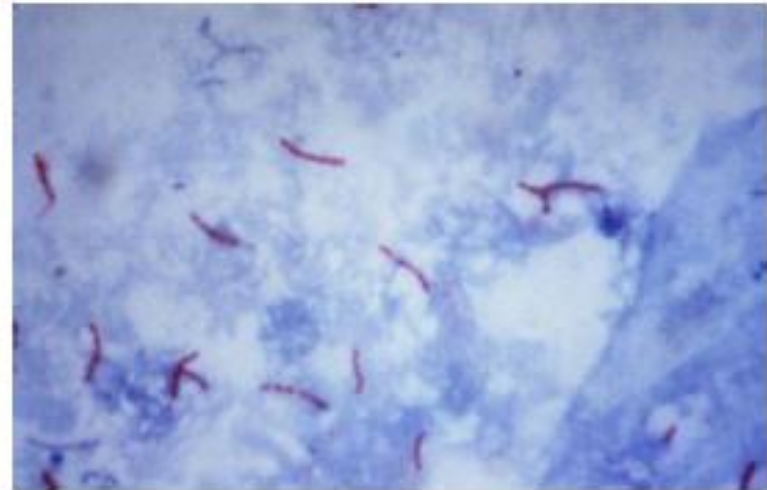
Tuberculosis

- Enfermedad infectocontagiosa de amplia distribución mundial, crónica, progresiva, prevenible, curable, que puede manifestarse pulmonar y extrapulmonar.



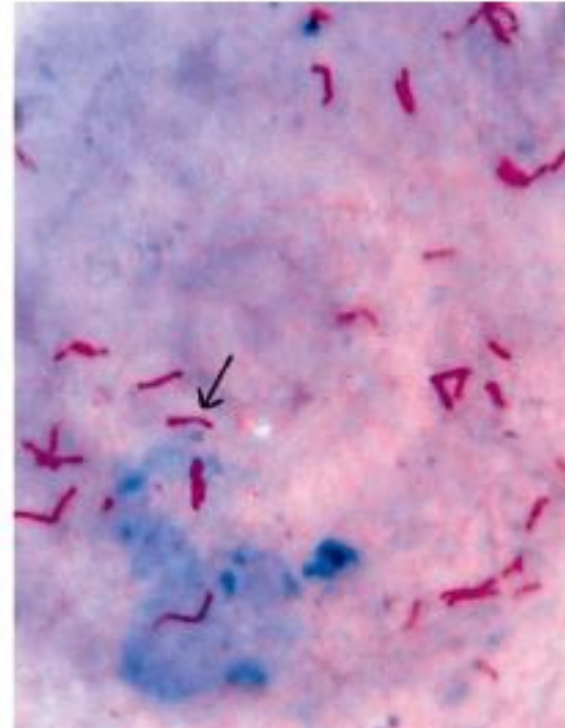
Etiología

- Complejo *Mycobacterium tuberculosis*
 - *M. tuberculosis* (98%)
 - *M. bovis* (BCG)
 - *M. africanum*
 - *M. orygis*
 - *M. microti*
 - *M. canetti*
 - *M. caprae*
 - *M. pinnipedii*



Mycobacterium tuberculosis

- Bacilo aerobio estricto, inmóvil, no esporulado
- Pared celular con gran contenido de lípidos (ácido micólico) ⑦ BAAR
- Crecimiento lento
- Mide 0.2-0.8 micras
- Reservorio natural: ser humano (patógeno intracelular facultativo)





Factores de riesgo

- Contacto cercano caso activo
- Niños <5 años con PPD+
- Provenientes de regiones de alta prevalencia
- Grupos con altas tasas de transmisión (VIH, usuarios drogas IV y indigentes)
- Trabajar o residir con personas con alto riesgo
- Condiciones de inmunosupresión (VIH, uso de inmunosupresores, diabetes, malignidad, trasplantados, silicosis, abuso de sustancias, enfermedad renal o bajo peso)



PATOGENIA

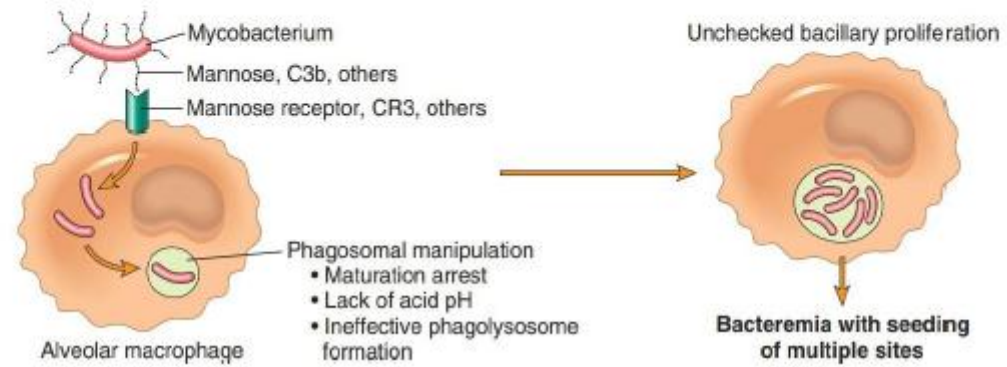
Primoinfección tuberculosa

- Mecanismos de contagio: **inhalación (95%)**, ingestión y contacto directo.
- Persona inhala aerosoles emitidos por paciente infeccioso.
- Macrófago alveolar inactivo fagocita *M. tuberculosis*.



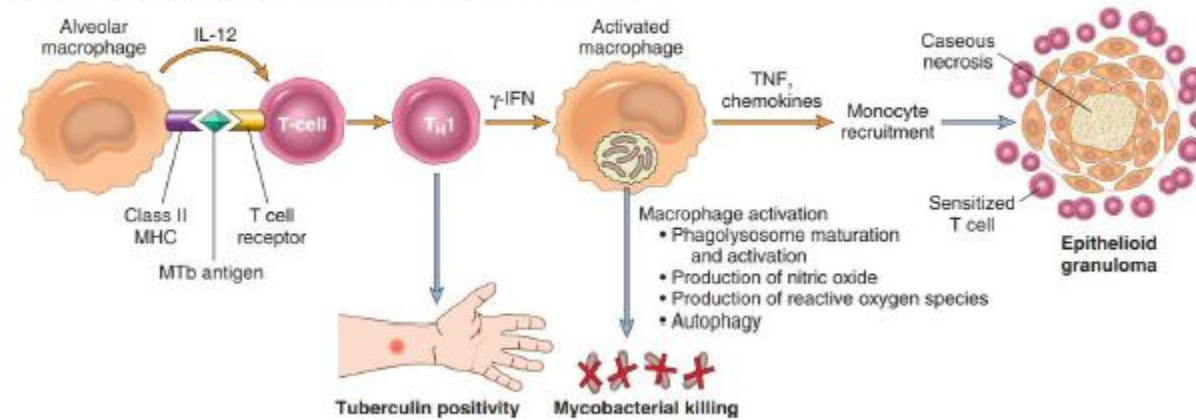
Producción de la infección

A INFECTION BEFORE ACTIVATION OF CELL MEDIATED IMMUNITY



Producción de la infección

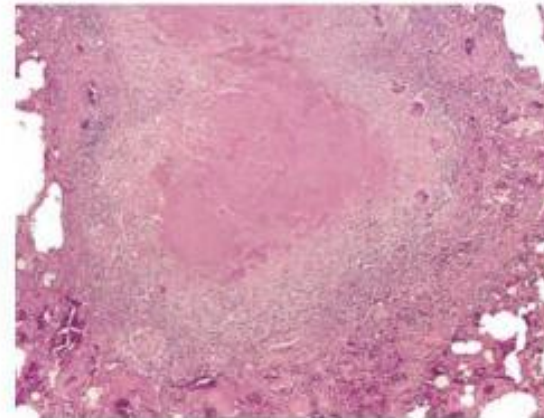
B INITIATION AND CONSEQUENCES OF CELL MEDIATED IMMUNITY



IL-12: necesaria para la diferenciación de los TH1

Formacion del granuloma

- Macrófagos activados se diferencia a células epitelioides que se agregan para formar **granulomas**.
- Células epitelioides se fusionan y forman células gigantes de Langhans.
- Limitar crecimiento y propagación bacteriana.
- **Complejo primario de Ghon**



Granuloma con caseificación central

Resolución

- El foco primario sana con cicatrización y calcificación (**complejo de Ranke**)
- Pueden quedar focos residuales con bacilos vivos.
- Si los mecanismos inmunes se ven disminuídos **re**activación.

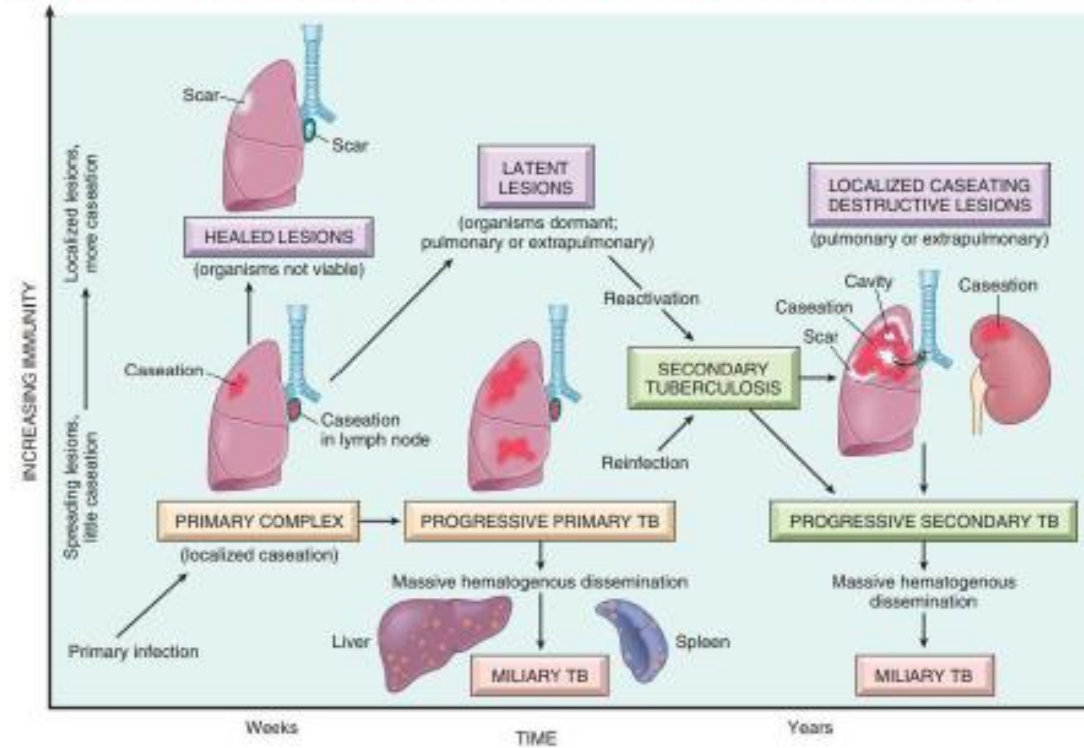


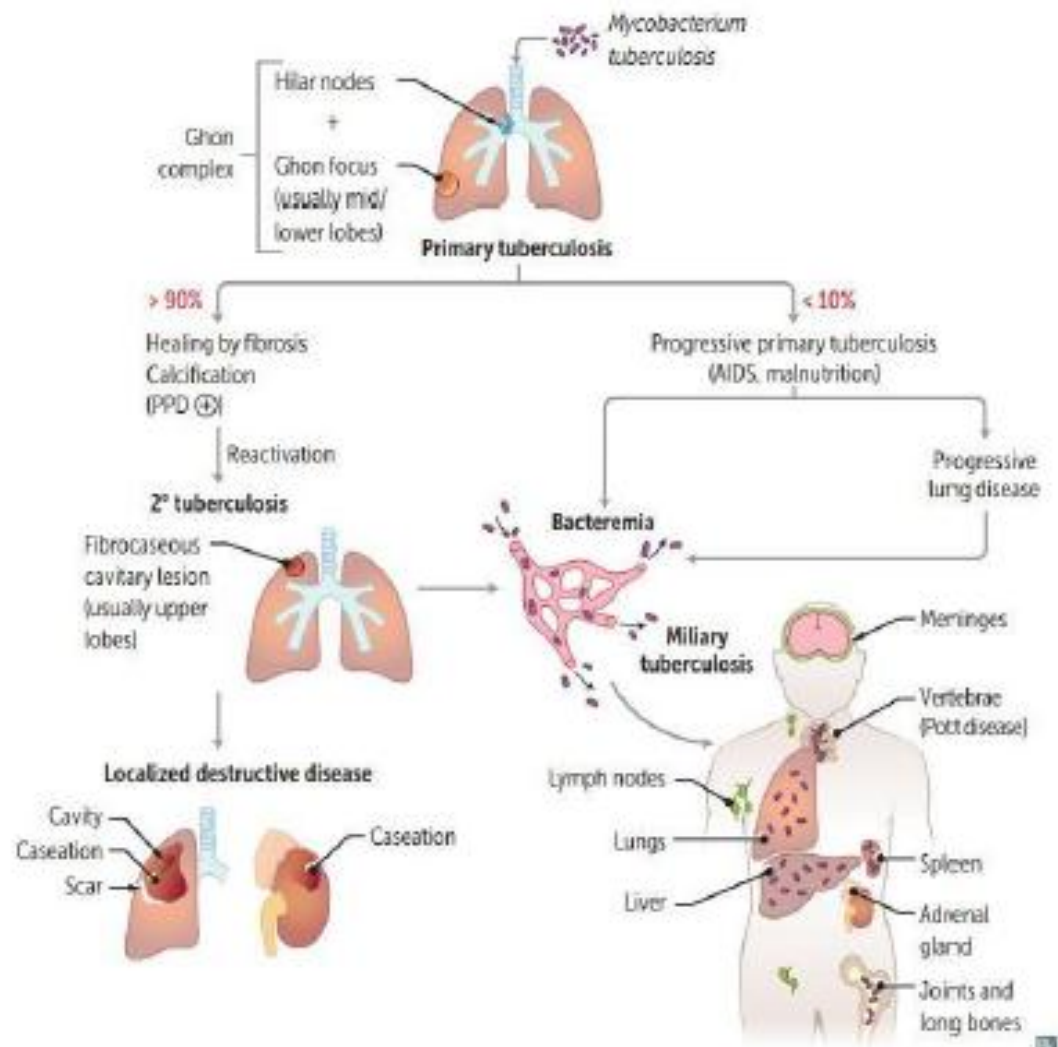
¿Por qué se forman las cavernas?

- Centro del granuloma sufre **necrosis de caseificación** por hipersensibilidad tipo IV.
- Material de producto es drenado en el árbol traqueobronquial.
- Consecuencia ➔ formación de **cavidad**



Historia natural de la enfermedad





Formas clínicas

- Primoinfección: asintomática (mayoría de casos) o TB primaria no progresiva
- TB primaria progresiva
- TB de reactivación endógena o secundaria

TB primaria no progresiva

- Febrícula
- Tos no productiva
- Poco frecuente:
 - Fiebre
 - Tos con expectoración purulenta
 - Adenopatías
 - Disnea
 - Crepitantes
 - Eritema nodoso



TB primaria no progresiva

- Afectación de lóbulos inferiores es mas común.
- Manifestaciones radiológicas:
 - Linfadenopatías hiliares o paratraqueales (frecuente en niños)
 - Infiltrado pulmonar medio o inferior



TB primaria no progresiva

- Afectación de lóbulos inferiores es mas común.
- Manifestaciones radiológicas:
 - Linfadenopatías hiliares o paratraqueales (frecuente en niños)
 - Infiltrado pulmonar medio o inferior



TB primaria progresiva

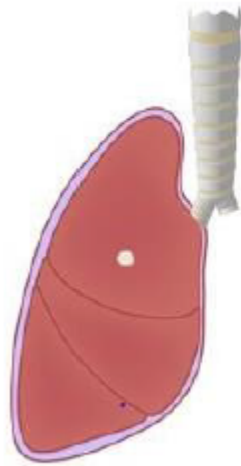
- Falla en el desarrollo de inmunidad celular adaptativa.
- Común en: niños, ancianos e inmunocomprometidos.
- Ocurre en 5% de personas infectadas.



TB primaria progresiva

- Fiebre
- Pérdida de peso
- Tos con expectoración purulenta o hemoptisis
- Afectación extrapulmonar, mas comúnmente:
 - Serosas
 - Riñón
 - Huesos
 - Medula ósea
 - Sistema nervioso central
 - Sistema linforreticular

TB latente



Latent
infection

- Ocurre en 95% de los pacientes
- Hay replicación bacteriana lenta
- Se mantiene por acciones del sistema inmune y termina cuando este decae ⑦ TB de reactivación endógena

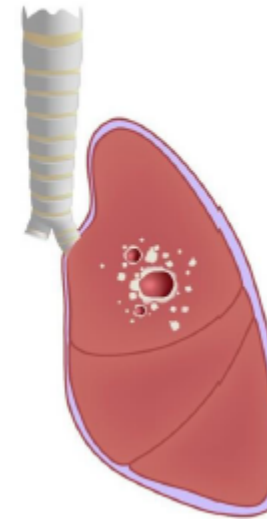
TB latente

- Pruebas de infección primaria
- Manifestaciones radiológicas:
 - Nódulo/foco de Ghon
 - Complejo de Ghon
 - Complejo de Ranke



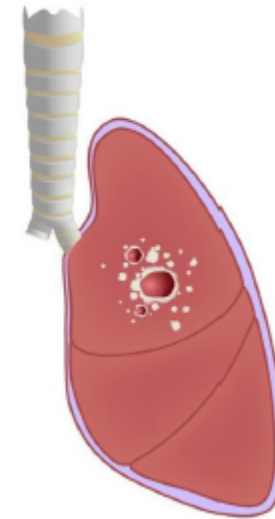
TB de reactivación endógena

- Llamada también *posprimaria* y *secundaria*
- Ocurre tras periodo de latencia de por lo menos 2 años en el contexto de ↓ actividad del sistema inmune
- Puede ser tanto *pulmonar* como extrapulmonar



TB pulmonar secundaria

- Forma **mas común** de reactivación (80%)
- Localización: segmentos apical y posterior de lóbulos superiores
- Común la formación de cavernas



TB pulmonar secundaria

- Clínica de inicio insidioso:
 - Tos productiva: esputo purulento, con estrias sanguinolentas o hemoptisis
 - Fiebre (50%)
 - Sudoración nocturna
 - Anorexia
 - Pérdida de peso
 - Dolor pleurítico



DIAGNÓSTICO



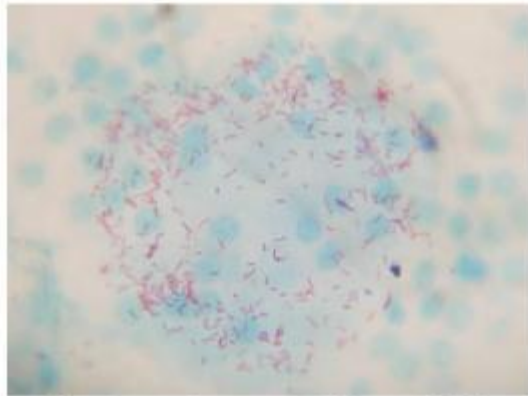
Diagnóstico bacteriológico

- Baciloscopía seriada de esputo
 - Tinción Ziehl-Neelsen, Kinyoun o fluorescente con auramina rodamina
- Cultivo esputo, lavado broncoalveolar o líquido pleural ★
 - Medio Lowenstein-Jensen, agar Middlebrook.
 - Tiempo: 4-8 semanas
- Prueba de amplificación de ácido nucleico (prueba amplificada de *M. tuberculosis* Direct (MTD) y Xpert MTB / Rif)
- Biopsia pulmonar o pleural

Informe resultado baciloscopia

Resultado	Lectura
Negativo (neg)	No se encuentra BAAR en 100 campos observados.
Positivo (+)	Menor de 1 BAAR promedio por campo en 100 campos observados (10 a 99 bacilos en 100 campos).
Positivo (++)	De 1 a 10 BAAR promedio por campo en 50 campos observados.
Positivo (+++)	Más de 10 BAAR promedio por campo en 20 campos observados.

Diagnóstico

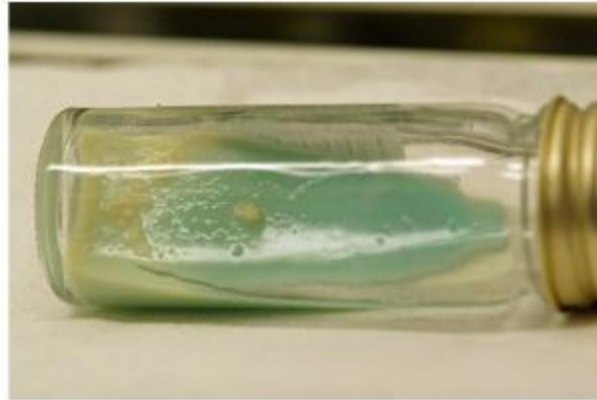


Mycobacterium spp. teñido con Ziehl-Neelsen

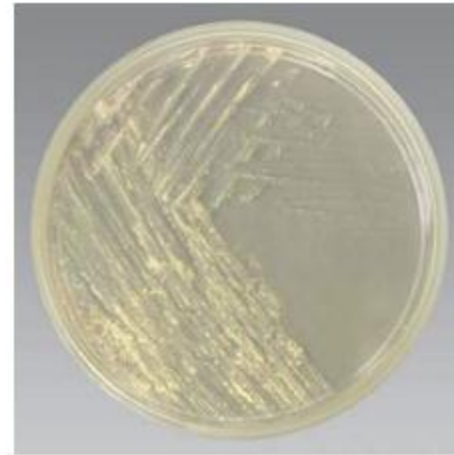


Mycobacterium spp. teñido con rodamina auramina

Diagnóstico



Colonias de *Mycobacterium spp.* en medio LJ



Colonias de *Mycobacterium spp.* en agar Middle Brook

Prueba de susceptibilidad

- Susceptibilidad a fármacos (INH y/ o RIF)
- Detección cepas multidrogas resistentes (MDR-TB)
- Basadas en cultivos y pruebas moleculares [Amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct (MTD) y Xpert MTB/RIF]
- Indicaciones

Prueba cutánea de tuberculina

- Inyección de 5 unidades de tuberculina de derivado proteico purificado (PPD) en 0.1 ml por vía intradérmica.
- Tras 48-72h se mide la induración



Prueba cutánea de tuberculina

- Determina desarrollo de inmunidad adaptativa celular contra *Mycobacterium spp.*
- No discrimina entre infección latente y activa.





Se mide el diámetro de la induración, no del halo eritematoso.

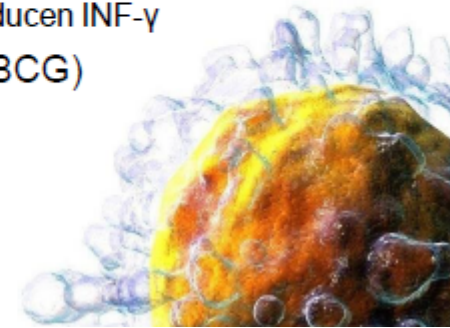
INTERPRETACIÓN PRUEBA CUTÁNEA DE TUBERCULINA

≥5mm	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes VIH +• Contacto cercano reciente caso activo conocida• Pacientes con Rx tórax compatible con TB previa• Trasplantados/ inmucomprometidos
≥10mm	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con afecciones clínicas que ↑ el riesgo• Pacientes de áreas epidemiológicas de alto riesgo• Usuarios de drogas IV• Residentes y empleados de entornos de alto riesgo
≥15mm	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes sin factores de riesgo



Ensayo de liberación de INF- γ (IGRA)

- **QuantiFERON Gold / Gold in-Tube®:**
Mide la liberación de INF- γ por parte de los linfocitos T
- **T-SPOT.TB®:**
Mide el número de linfocitos T en sangre periférica que producen INF- γ
- Estimulación con antígenos tuberculosos (MTB no BCG)
- Más específica que PPD





Esquema de tratamiento

Rifampicina
Isoniazida
Pirazinamida
Etambutol

Primera fase:
RIPE (2 meses)
Segunda fase:
RIE (4 meses)



Efectos adversos

- **Isoniazida**: neuropatía periférica (déficit vit. B6), hepatotoxicidad, lupus inducido por drogas
- **Rifampicina**: tiñe secreciones color naranja, hepatotoxicidad, interacciones farmacológicas (↑ citocromo p-450)
- **Pirazinamida**: hiperuricemia, hepatotoxicidad
- **Etambutol**: neuritis óptica

Terapia antituberculosa y antirretroviral

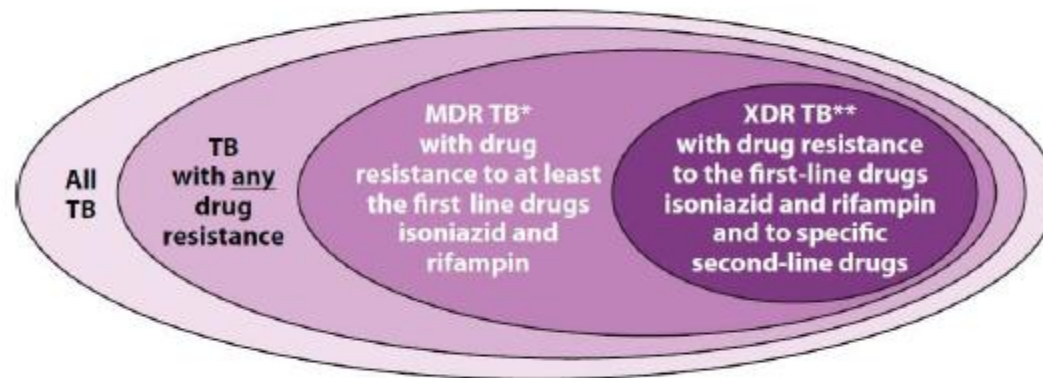
- Duración estándar de 6 meses
- El **tratamiento antituberculoso debe iniciarse primero**, seguido de TAR en un plazo de **8 semanas**.
- Comenzar TAR dentro de las 2 semanas para pacientes con T CD4 <50 células / mm³



Tratamiento segunda línea

- Fluoroquinolonas
 - Linezolid
 - Bedaquilina
 - Cicloserina / terizidona
 - Clofazimina
 - Amikacina
 - Kanamicina
 - Estreptomicina
 - Capreomicina
- Inyectables
- Delamanida
 - Etionamida
 - Imipenem-cilastatina/ meropenem
 - Acido aminosalicílico
 - Amoxicilina+clavulanato
 - Azitromicina/ claritromicina

TB resistente



* Often resistant to additional drugs

** Resistant to any fluoroquinolone and at least one of three injectable second-line drugs (i.e., amikacin, kanamycin, or capreomycin)

TB resistente

- Resistencia a un fármaco de primera línea:
 - **INH**: RFM, PZ, ETB y levofloxacina durante 6 meses. O RFM, ETB y una fluoroquinolona durante 9 a 12 meses
 - **RFM**: deben recibir tratamiento TB-MDR
 - **PZ**: INH y RFM durante 9 meses

MDR-TB

- Producida por bacilos resistentes a INH y RIF
- Opciones para el tratamiento incluyen un régimen:
 - Individualizado **más largo** totalmente oral con una duración total de al menos 18 meses
 - Estandarizado **más corto** oral y agentes inyectables con una duración total de 9-12 meses para pacientes seleccionados.

XDR-TB

- Producida por bacilos resistentes a INH, RIF y a todas las fluorquinolonas y por lo menos uno de los **inyectables de segunda línea**
- Tratamiento es difícil y no siempre efectivo
- Dura dos años

Prevención

Vacunación

- Bacilo de Calmette-Guerin (BCG), cepa viva atenuada de *M. Bovis*
- Disminuye riesgo de progresión infección ➡ enfermedad
- Previene formas diseminadas de TB

