



TUBERCULOSIS

ETIOLOGÍA

M. tuberculosis

M. africanum

M. bovis

M. caprae

- Son zoonosis que pueden producir patología de forma mas excepcional

PATOGENIA (FASE DE EXPOSICIÓN)

Mediante partículas de aerosol al toser de un enfermo

Una vez inhaladas vehiculizan al patógeno hasta el espacio alveolar donde inicia la replicación bacteriana de manera lenta (14-21 días)

En un escenario favorable

Los macrófagos alveolares eliminan al agente tuberculosos (sin intervención de linfocitos T)

PATOGENIA (FASE DE INFECCIÓN)

Cuando no se produce la eliminación del agente por los macrófagos alveolares

Inicia con el proceso de replicación (alveolar)

Como segundo paso la diseminación a los vasos linfáticos hasta llegar a los ganglios

A nivel radiológico expresa el denominado “complejo primario de Ghon”

Neumonitis mas linfangitis mas adenitis”

Como 3er paso se produce tras el drenaje linfático, donde el agente alcanza la sangre diseminándose por vía hematógica

La diseminación hematógica suele ser silente y se acompaña de la aparición de una hipersensibilidad retardada o celular (tipo IV) al microorganismo

Con activación de linfocitos T (CD4+ con diferenciación Th1) segregan citocinas (interferón- γ) que favorecen la migración y activación de macrófagos, dando lugar así a la formación de granulomas que mantienen "contenido" al bacilo,

Pero *M. tuberculosis* puede sobrevivir en su interior, su crecimiento se ve inhibido por la baja tensión de O₂ y la presencia de un pH ácido, permaneciendo así en estado latente durante meses, años o, en la mayor parte de los casos (90%), toda la vida del sujeto.

PATOGENIA (FASE DE LA ENFERMEDAD)

La enfermedad por *M. tuberculosis* tiene lugar cuando los microorganismos latentes se reactivan, coincidiendo con una disminución de las defensas inmunológicas.

Esta reactivación puede tener lugar en órganos distintos del pulmón, aunado a una disminución de defensas grave, producirá una infección generalizada en forma de tuberculosis miliar (bacteriemia por *M. tuberculosis*).

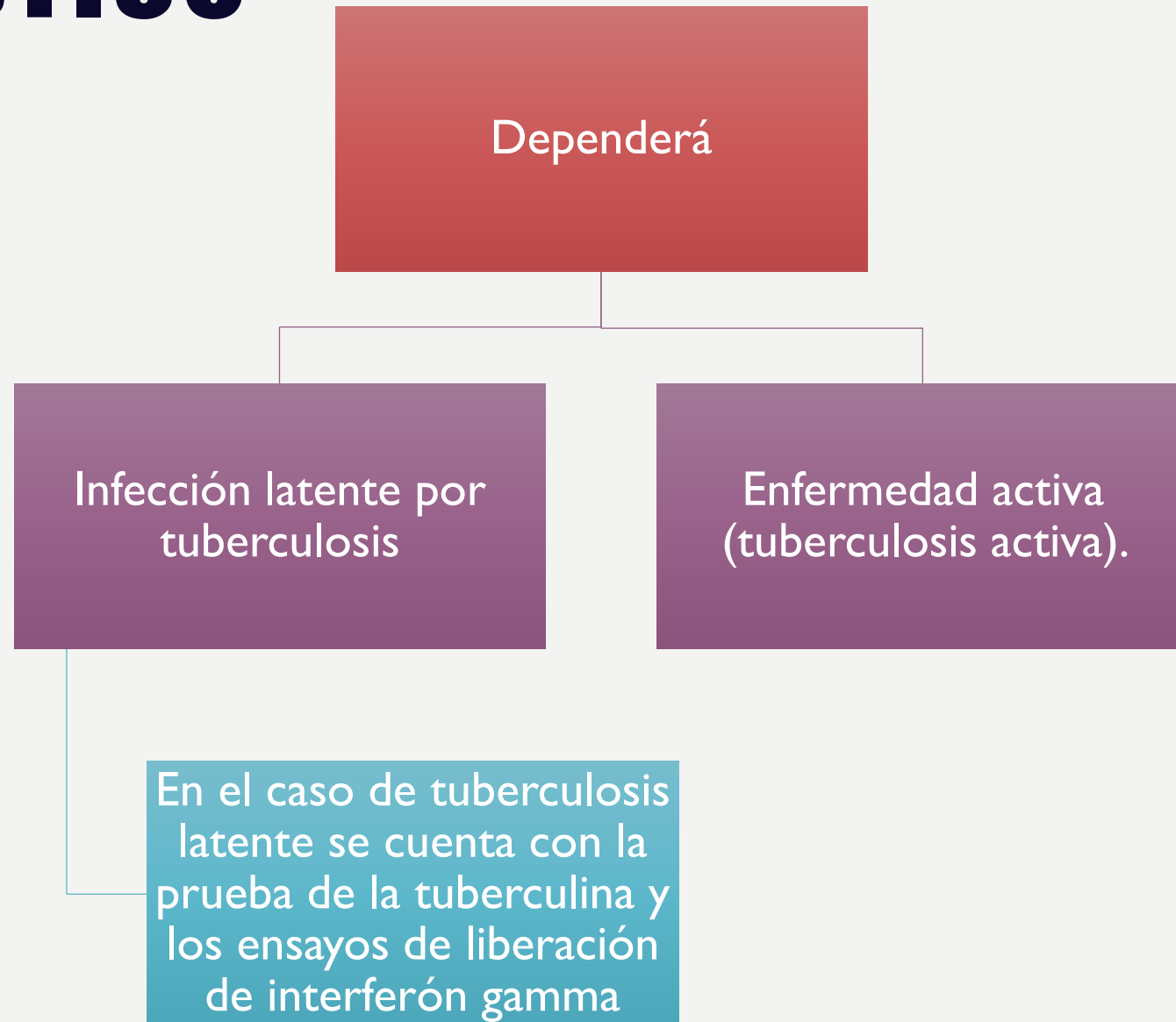
La infección por VIH constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa y, a su vez, la tuberculosis supone una de las enfermedades definitorias de SIDA.

FACTORES DE RIESGO

Las personas con compromiso inmunológico

- Comorbilidades
- VIH
- Neoplasias
- Insuficiencia renal o hepática
- Desnutrición
- Diabetes mellitus
- Tabaquismo
- Terapia inmunosupresora
- Hacinamiento.

DIAGNÓSTICO



PRUEBA DE LA TUBERCULINA

El principal sistema defensivo contra tuberculosis está mediada por linfocitos T

Dicha reactividad se demuestra mediante la técnica de Mantoux

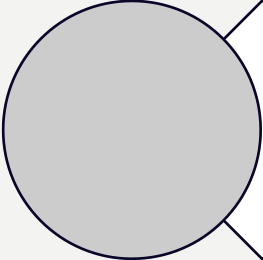
- Consistente en la inyección intradérmica en la cara ventral del antebrazo de un conjunto de proteínas purificadas denominado PPD (Purified Protein Derivative), que contiene proteínas comunes a *M. tuberculosis*

Se considera positiva con más de 5 mm de induración a las 48-72 horas en las siguientes circunstancias:

- Confección con VIH, independientemente de su estado
- Otras condiciones de inmunocompromiso.
- Uso de corticosteroides sistémicos (prednisona 15 mg un mes o más).
- Historia de trasplante de órganos o de otra terapia inmunosupresora.
- Pacientes con desnutrición.

FALSOS NEGATIVOS	FALSOS POSITIVOS
Edades extremas	Vacunación previa con BCG
Inmunodeficientes (VIH, malnutrición)	Infección con micobacterias ambientales
Fase prealérgica	Error en la realización de la prueba
Tuberculosis miliar con afección de serosas (pleuritis)	
Sarcoidosis, insuficiencia renal crónica)	
Proceso febril recurrente	
Error en la realización de la prueba	

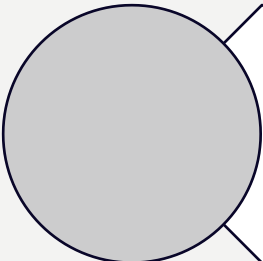
LIBERACIÓN DE INTERFERÓN - γ



En los últimos años se han desarrollado diversas técnicas basadas en la detección y cuantificación en suero del interferón- γ sintetizado por los linfocitos T de memoria, activados tras ser expuestos al antígeno del M.tuberculosis.



Los métodos empleados se basan en el ELISA y en el ELISpot.



Generalmente, parecen ser más específicos que la prueba de la tuberculina, pues el antígeno empleado es propio de M. tuberculosis

TECNICAS MICROBIOLÓGICAS

El diagnóstico definitivo de la enfermedad tuberculosa activa pasa por la demostración de *M. tuberculosis* en alguna muestra biológica del paciente tras su cultivo en medios específicos (Löwenstein-Jensen o Middlebrook).



Hay que recordar que la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes con las tinciones de Ziehl-Neelsen o auramina es muy sugestiva de tuberculosis, particularmente en un contexto clínico-radiológico apropiado, pero no es patognomónica.



Otros métodos de detección incluyen el cultivo en medio líquido (BACTEC), y las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos mediante sondas de ADN marcado o PCR, esta técnica adicionalmente proporciona información de resistencia genotípica a rifampicina

CLINICA (TUBERCULOSIS PULMONAR)

Asintomática o paucisintomática, produciendo una neumonitis inespecífica que afecta fundamentalmente a lóbulos medios o inferiores, y que se acompaña de adenopatías hiliares (infancia)

La reactivación tuberculosa afecta fundamentalmente a los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores y a los segmentos superiores de los lóbulos inferiores.

La clínica

- Febrícula, malestar general, pérdida de peso, sudoración nocturna, tos persistente (más de 2-3 semanas) y expectoración en ocasiones hemoptoica.

Diagnóstico

- Baciloscopia de esputo

La enfermedad es muy contagiosa y requiere aislamiento inicial del paciente (dos semanas desde el inicio del tratamiento)

PRIMOINFECCION	REACTIVACION
Lóbulos medios o inferiores y adenopatías hiliares (complejo primario de Ghon)	Segmentos apicales y posteriores de lóbulos superiores (cavitación)
Derrame pleural	Insidiosa (febrícula, malestar general, pérdida ponderal, tos persistente ocasionalmente hemoptoica)
Asintomática o paucisintomática (neumonitis inespecífica)	

PLEURITIS TUBERCULOSA.

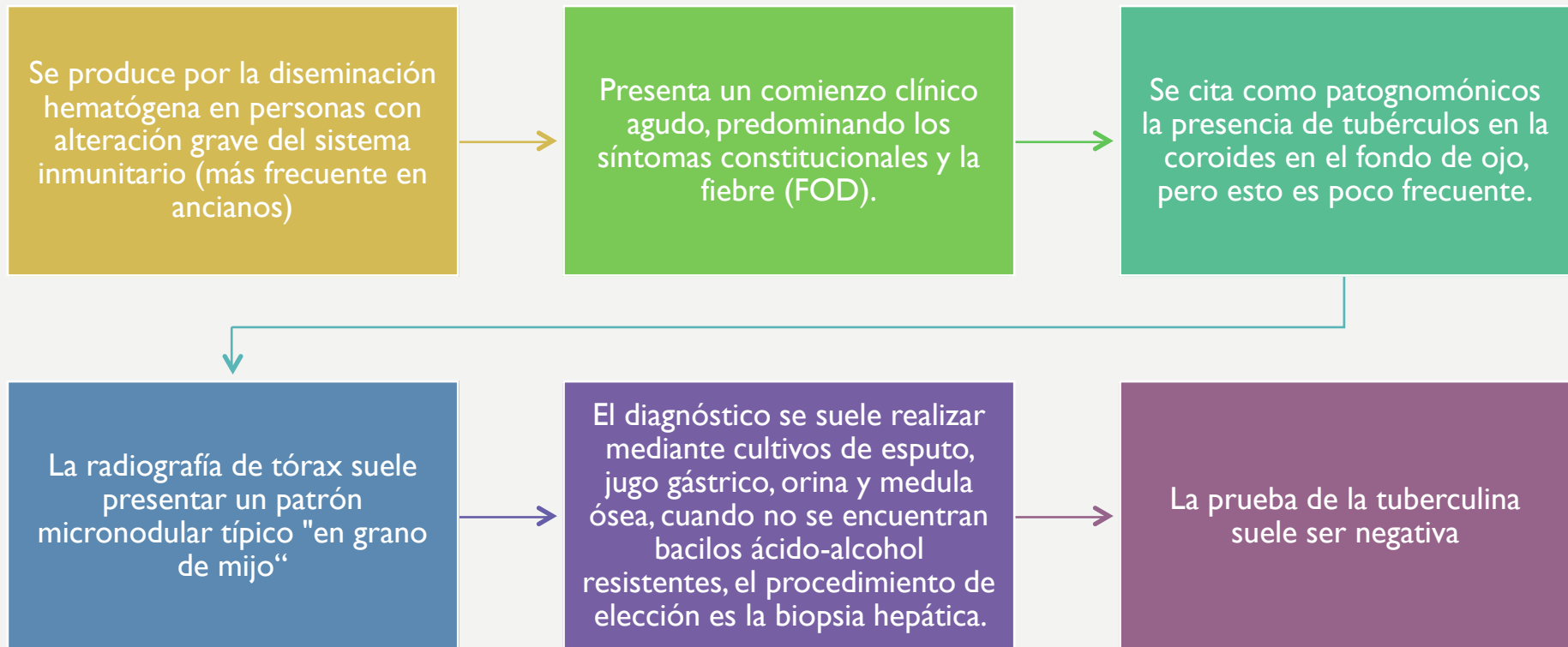
Ocasiona un cuadro de derrame pleural (en niños y adultos jóvenes puede ser la manifestación de una primoinfección tuberculosa)

Suele ser unilateral, de comienzo brusco y cursa con un exudado de predominio linfocitario, presenta pobreza de células mesoteliales, elevación de las cifras de interferón- γ y de la isoenzima 2 de la adenosindeaminasa (ADA2), y cifras bajas de amilasa.

Diagnóstico de la enfermedad, que habitualmente debe realizarse mediante pleuroscopia y biopsia

Si no se asocia a neumonía, la enfermedad es poco contagiosa, ya que no existe contacto del germen con el exterior.

MILIAR



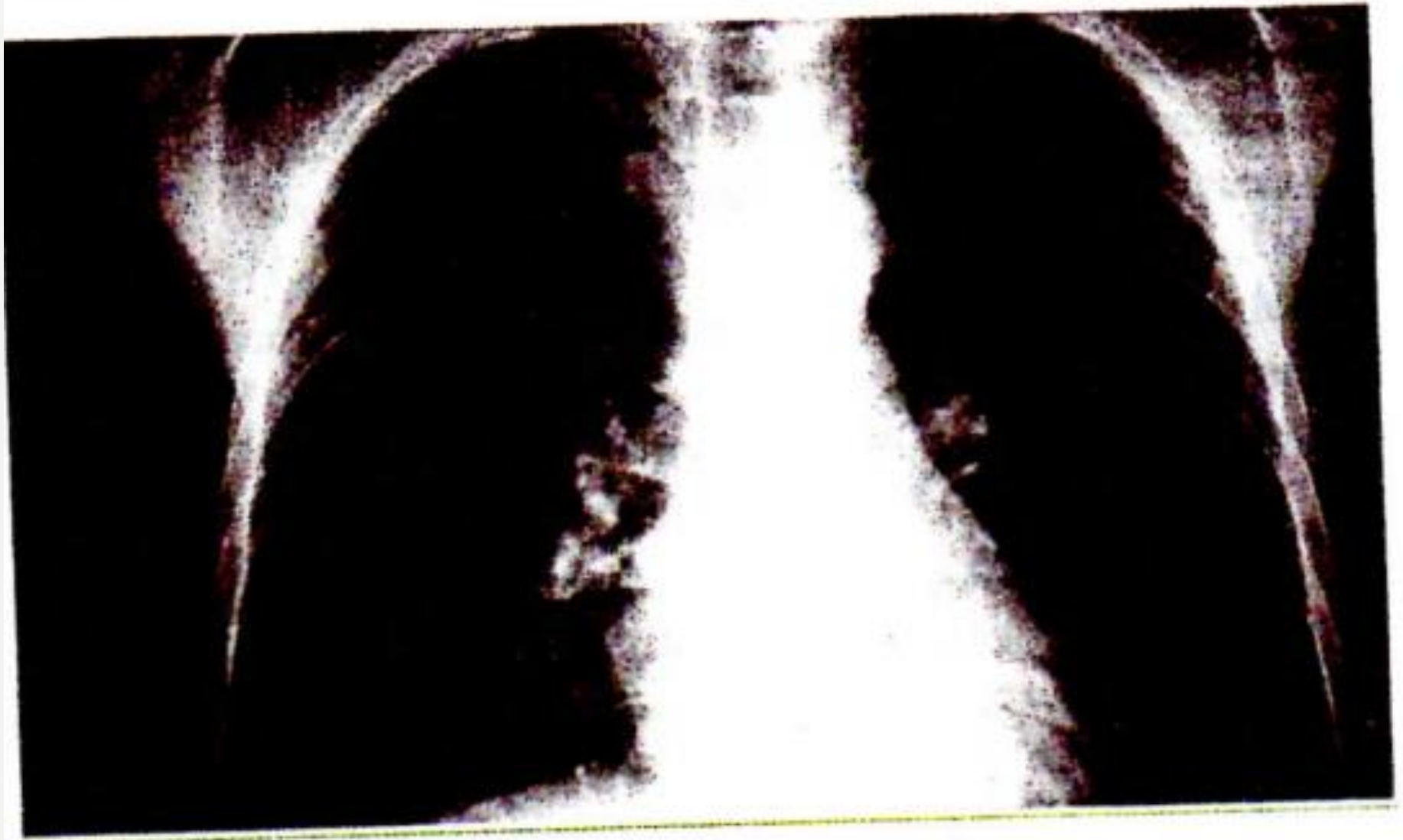


Figura 7.2. Tuberculosis miliar

EXTRAPULMONAR

Se puede manifestar en tres contextos en el seno de una tuberculosis miliar, simultáneamente a una reactivación pulmonar, o bien en ausencia de enfermedad pulmonar activa

Meningitis tuberculosa.

- Suele ser una forma de meningitis subaguda o crónica que afecta fundamentalmente a la base encefálica y se acompaña de parálisis de pares craneales (oculomotores), confusión, letargia y signos meníngeos
- Algunos pacientes desarrollan tuberculomas (granulomas de gran tamaño) meníngeos o cerebrales que cursan con convulsiones y se manifiestan años después de la infección meníngea.
- El líquido cefalorraquídeo suele presentar linfocitosis, aumento de proteínas y glucorraquia baja.

En el tratamiento, se aconseja tratamiento con esteroides para disminuir las secuelas.

TUBERCULOSIS GENITOURINARIA.

Por diseminación hematológica se produce infección renal, que se extiende por la vía urinaria hacia uréter, vejiga y órganos genitales.

Constituye la localización extrapulmonar más frecuente de enfermedad tuberculosa

Cursa típicamente con un cuadro de síndrome miccional y piuria estéril con orina ácida y hematuria

La tuberculosis genital masculina suele afectar al epidídimo y la femenina, las trompas, ocasionando además esterilidad.

OSTEOMIELITIS TUBERCULOSA

Fundamentalmente afecta a la columna dorsal (mal de Pott).

Pueden existir abscesos fríos paravertebrales, que se extienden por las fascias y drenan en localizaciones lejanas a la columna.

Produce importante destrucción de los cuerpos vertebrales, con dolor y cifosis.

La tuberculosis articular afecta fundamentalmente a grandes articulaciones de carga, como caderas y rodillas.

ADENITIS TUBERCULOSA (TUBERCULOSIS GANGLIONAR).

Constituye la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar

Más habitual en niños y en adultos coinfectados por el VIH.

Puede aparecer como enfermedad localizada fundamentalmente en el cuello (escrófula) o en forma de adenopatías generalizadas.

El ganglio tiene consistencia gomosa, no suele ser doloroso y puede fistularse a piel drenando de forma espontánea material caseoso.

En la mayoría de los casos, es necesaria la resección quirúrgica.

SEROSITIS, PERICARDITIS Y PERITONITIS

La pericarditis puede evolucionar hacia una pericarditis constrictiva, por lo que deben utilizarse corticoides en el tratamiento.

La peritonitis tuberculosa suele adquirirse por vía hematógena y, en ocasiones, se asocia por contigüidad a tuberculosis intestinal

- Esta última produce un cuadro clínico muy semejante a la enfermedad inflamatoria intestinal, siendo el ileon distal y el ciego las localizaciones más frecuentes.

TUBERCULOSIS CUTÁNEA.

Infrecuente en la actualidad, puede presentar diversas forma

- Lupus vulgaris
- Eritema indurado de Bazin
- Lesiones miliares
- Ulceras y abscesos

Primera línea

Segunda línea

<ul style="list-style-type: none"> • Bactericidas: <ul style="list-style-type: none"> - Isoniacida (H) - Rifampicina (R) - Pirazinamida (Z) • Bacteriostáticos: <ul style="list-style-type: none"> - Etambutol (E) 	<p>Grupo A</p> <p>Grupo B</p> <p>Grupo C</p> <p>Otros medicamentos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacino (Lfx) o moxifloxacino (Mfx) • Bedaquilina (Bdq) • Linezolid (Lzd) • Clofazimina (Cfz) • Cicloserina (Cs) o terizidona (Trd) • Etambutol (E) • Delamanid (Dlm) • Pirazinamida (Z) • Imipenem-cilastatina (Ipm-Cln) o Meropenem (Mpm) • Amikacina (Am) o estreptomina (S) • Etionamida (Eto) o protionamida (Pto) • Ácido p-aminosalicílico (PAS) • Kanamicina • Capreomicina • Amoxicilina-ácido clavulánico
--	--	---

TRATAMIENTO

Tabla 7.3. Fármacos empleados en el tratamiento de la tuberculosis

FARMACOS DE PRIMERA LINEA

Isoniacida (H)

- Se considera el más importante, actúa de forma bactericida por la inhibición de la síntesis de los ácidos micólicos y nucleicos

Efectos adversos

- Hepatotoxicidad más frecuente en varones, alcohólicos, y ancianos
- Neuropatía periférica
- Hipersensibilidad
- Inducción de anticuerpos antinucleares
- Hiperuricemia
- Agranulocitosis
- Anemia hemolítica

FARMACOS DE PRIMERA LINEA

Rifampicina (R)

Bactericidas por inhibición de la síntesis de ARN, actúa en poblaciones bacilares en multiplicación activa, actúa como inductor enzimático, provocando interacciones medicamentosas con los fármacos que se metabolizan en el citocromo P450

Efectos adversos

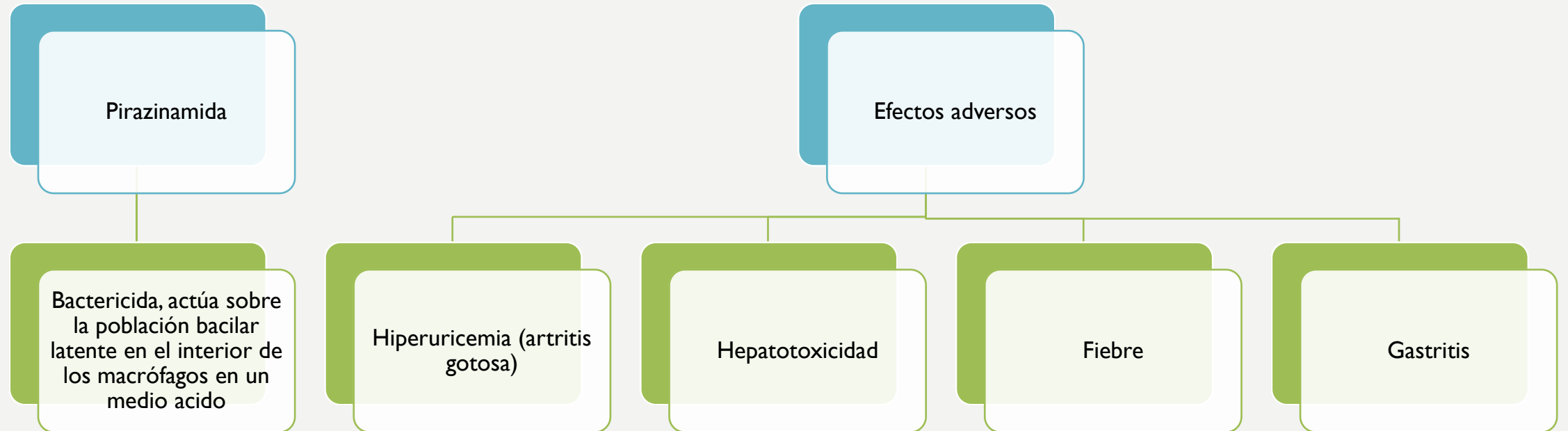
Hepatotoxicidad

Hipersensibilidad

Nefrotoxicidad

Insuficiencia suprarrenal

TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA



Pirazinamida

Bactericida, actúa sobre la población bacilar latente en el interior de los macrófagos en un medio ácido

Efectos adversos

Hiperuricemia (artritis gotosa)

Hepatotoxicidad

Fiebre

Gastritis

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Etambutol (E)

Bacteriostático por inhibición en la síntesis de la pared celular y el ARN de la bacteria, actúa sobre las poblaciones bacilares del proceso de multiplicación activa



Efectos adversos

Neuritis óptica (alteraciones en la percepción de los colores)

Neuropatía periférica

Hiperuricemia

FARMACOS DE SEGUNDA LINEA

Uso en sospecha a resistencia a medicamentos de primera línea, intolerancia o toxicidad

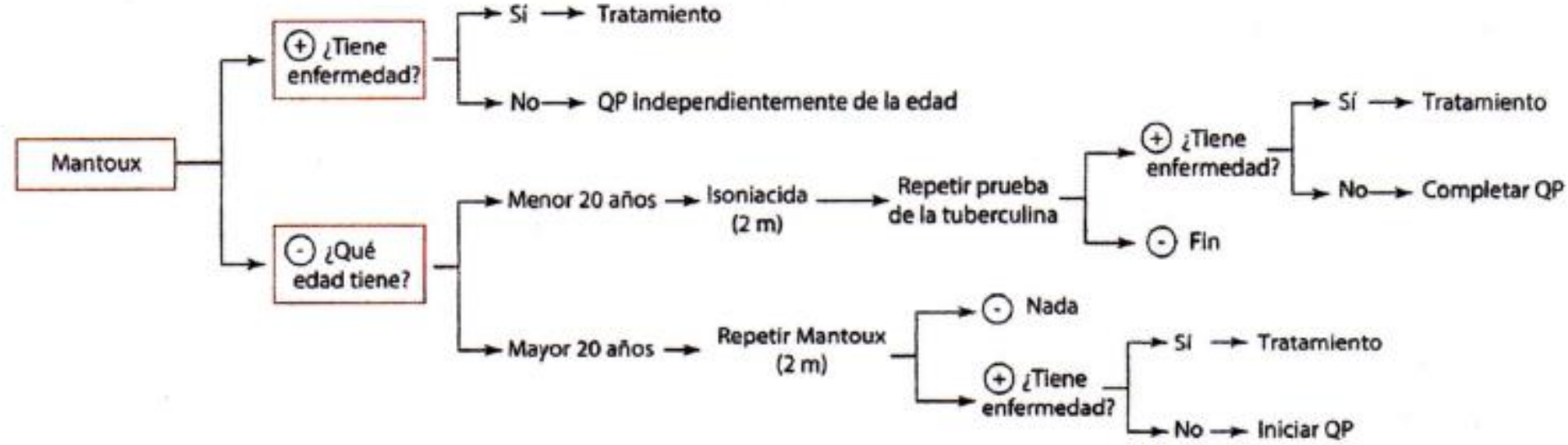
Grupo A

- Fluorquinolonas (levofloxacino y moxifloacino) y linzolid

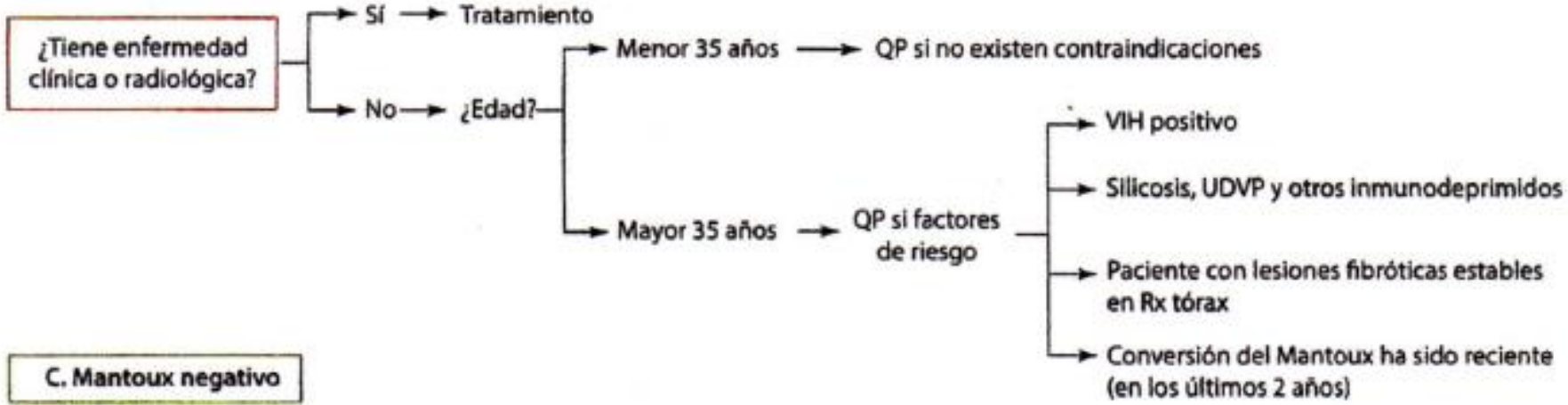
Grupo B

- Clofazimina y cicloserina

A. Individuo que ha estado en contacto con paciente bacilífero



B. Paciente con Mantoux positivo sin antecedente de exposición



C. Mantoux negativo

- VIH positivo con TBC en su entorno → Profilaxis
- Silicóticos, UDVP

Figura 7.4. Indicaciones del tratamiento de la infección tuberculosa latente (quimioprofilaxis)

TUBERCULOSIS MULTIRESISTENTE

Se define como la resistencia de las cepas de *M. tuberculosis*

- Isoiniazida y rifampicina

La tuberculosis extremadamente resistentes causa por cepas de *M. tuberculosis* que cumplen la definición de TB MDR

- Suelen ser resistentes a cualquier fluoroquinolona y al menos un medicamento del Grupo A

FACTORES DE RIESGO

- Exposición a TB resistentes
- Historia de tratamientos previos
- Fracaso a tratamientos primarios
- Fracaso e tratamiento en el sector privado
- Casos de VIH
- Antecedentes de uso de antituberculosos de calidad deficiente
- Residencia en zonas de prevalencia de TB multirresistentes

ENFOQUE DE IDENTIFICACIÓN Y DIAGNOSTICO

El tratamiento debe basarse en estrategias como la susceptibilidad farmacológica

Esta indicado en pacientes con fracaso, recaída abandono, de tratamientos previos, y contactos de TB, y en pacientes no tratados, o personas con factores de riesgo como VIH

La OMS recomienda un régimen compuesto por tres agentes del Grupo A y uno del grupo B de modo que el tratamiento inicie con al menos cuatro medicamentos y que 3 medicamentos continúen el resto de la duración del tratamiento

REFERENCIAS

- CTO INFECTOLOGIA