

Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar

*Ministerio de la Protección Social
Programa de Apoyo a la Reforma de Salud
Universidad Nacional de Colombia
Instituto de Investigaciones Públicas*

Pablo Latorre
Revisor

Édgar Sánchez
Revisor

Carlos Agudelo Calderón
Director del proyecto

Rodrigo Pardo
Coordinador

Hernando Gaitán
Coordinador

Pío Iván Gómez
Coordinador

Análida Pinilla Roa
Coordinadora

Juan Carlos Bustos
Coordinador

Claudia Liliana Sánchez
Asistente de investigación

Francy Pineda
Asistente de investigación

Centro Dermatológico Federico Lleras
Martha Inírida Guerrero
Clara Inés León

Secretaría Distrital de Salud
Lilia López Rojas

Seccional Salud Buenaventura
César Moreno Restrepo

Instituto Nacional de Salud
Édgar Parra

Jacqueline Espinosa Martínez
María Consuelo Garzón

Saludcoop EPS
Gloria Osorio Carmona

Hospital Rafael Uribe
Gloria Cataño Valencia

Asociación Alemana
Libardo Gómez Peña
Ángel Alberto Rivera

Hospital San Ignacio
Patricia Hidalgo Martínez
Lucy Sánchez Durán

Organización Panamericana de la Salud
Martha Idalf Saboya

Lista de participantes en la socialización

Ministerio de la Protección Social
Ernesto Moreno Naranjo
Ingrid Gavela

Sanatorio Agua de Dios
Rafael Pinto García

Universidad Nacional
Martha Murcia
Pablo Latorre
Édgar Sánchez
Rodrigo Pardo
Claudia Sánchez



1. Introducción

Esta guía sobre la tuberculosis tiene la intención de ser un documento para consulta de todo el personal de salud que, de una u otra manera, interviene en el diagnóstico y cuidado del paciente tuberculoso y también una fuente de consulta para estudiantes de medicina y médicos especialistas sobre una patología que afecta a todo el organismo. En vista de que sus conceptos están enmarcados sobre la validez científica actual de lo que hoy se conoce como medicina basada en la evidencia, se aspira a cumplir con ese propósito.

2. Metodología

Se elaboró una estrategia participativa que incluyó la realización de búsquedas sistemáticas, analizando su validación externa (generalización de resultados) mediante el trabajo colaborativo de un grupo de expertos provenientes de establecimientos de la red pública, sociedades científicas, comisiones nacionales, del mundo académico y sector privado. Para la construcción de la guía se consultaron las siguientes fuentes electrónicas de información biomédica: MEDLINE® (desde su aparición hasta junio de 2005), LILACS® (desde su aparición hasta junio de 2005), COCHRANE Controlled Trials Register (CCTR, Número 1, 2000). Asimismo, la búsqueda se complementó con una manual en artículos de revisión recuperados de revisiones sistemáticas, narrativas y los consensos de la OPS. Para minimizar los sesgos de publicación, se adelantaron averiguaciones con autoridades académicas en busca de información no publicada. Se realizó un análisis cualitativo de la información ponderado por la calidad metodológica, tanto de las fuentes primarias como del soporte bibliográfico de revisiones y consensos para elaborar las conclusiones.

Para las recomendaciones de esta guía, se ha escogido, por su sencillez y aplicabilidad, la de *Infectious Disease Society of América* y *United States Public Health Service* (USPHS), en la cual una letra (A, B, C, D, E) señala la fuerza de la recomendación, y un número romano (I, II, III) indica la calidad de la evidencia que apoya esta recomendación:

Tabla 1. Grado de recomendación y nivel de evidencia

Categoría, grado	Definición
Fuerza de la recomendación	
A	Buena evidencia que apoya fuertemente su uso
B	Moderada evidencia que apoya regularmente su uso
C	Pobre evidencia que apoya la recomendación de uso
D	Moderada evidencia que recomienda no usarla
E	Buena evidencia que recomienda no usarla
Calidad de la evidencia	
I	Evidencia de por lo menos un experimento controlado aleatorizado
II	Evidencia de por lo menos un experimento clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios de cohortes o analítico de casos y controles, preferiblemente de más de un centro, o de varios estudios de series de casos, o de resultados dramáticos en experimentos no controlados
III	Evidencia derivada de opiniones de expertos, o basada en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de respetadas personas

A lo largo del documento se citará la evidencia enunciando primero el grado de recomendación y luego el nivel de evidencia, por ejemplo: grado de recomendación A, nivel de evidencia 1: (A1).

3. Justificación

La tuberculosis al infectar un tercio de la población mundial, cerca de 1.900 millones de personas, es una emergencia sanitaria global, como fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1993, y nuestro país con altas tasas de infectados y de enfermos no escapa a esa situación. La OMS para el año 2003 en su último informe reporta para Colombia un total de 10.343 casos diagnosticados con baciloscopia positiva y un número de 3.748 muertes por tuberculosis. El número total de casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar para Colombia fue de 11.640 para ese año con una tasa de incidencia de 26 por 100.000, que afecta a la población en la edad más productiva, con su tremenda carga sobre los servicios de salud e indiscutible repercusión sobre la economía, a pesar que existen las herramientas de diagnóstico y de tratamiento para detener su incremento en la comunidad. A través de una válida información, educación a la comunidad y promoción de la salud, los organismos públicos y privados encargados (EPS, ARS, otras) deben, en forma obligatoria, regular las actividades, intervenciones, procedimientos científicos y administrativos para garantizar la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los enfermos de tuberculosis.

4. Epidemiología

Más de 120 años después del descubrimiento del bacilo tuberculoso por Koch, la enfermedad sigue planteando un problema importante de salud a escala mundial, pese a ser una entidad contra la cual es posible luchar en forma efectiva y, en último término, erradicar.

Casi un tercio de la población mundial, es decir, 1.900 millones de personas están actualmente infectadas con el bacilo tuberculoso [1, 39]. Esto equivale a que alrededor de la mitad de los individuos de más de 15 años de edad están infectados en algunos países en desarrollo. En esos países, la situación epidemiológica tuberculosa empeora año tras año. En ellos, como en el nuestro, hay alta prevalencia, tanto de la infección como de la enfermedad activa. En esas zonas, se ha calculado que cada año se presentan 4 a 5 millones de casos tuberculosos infecciosos, que sumados a igual número de casos negativos a la baciloscopia, arrojan un total de 10 millones de personas que anualmente desarrollan la enfermedad y, por lo menos, 3 millones fallecen por causa de ella [40, 41]. El riesgo de desarrollar la enfermedad en algunas áreas empobrecidas del mundo es de 2% a 5%, es decir, unas 50 veces mayor que en los países desarrollados.

Como resultado, la tuberculosis (TBC) es hoy la principal causa de mortalidad infecciosa en el mundo. Ella mata más adultos cada año que cualquier otra enfermedad infecciosa, más que el SIDA, la diarrea, la malaria y otras enfermedades tropicales combinadas.

En la actual década, se calcula que 300 millones de personas se infectarán de TBC y que aparecerán 90 millones de casos nuevos, de los cuales 81% aparecerá en Asia y África, 17% en Latinoamérica y solo 2% en los países industrializados. Las muertes por TBC corresponden al 25% de la mortalidad evitable en los países en vías de desarrollo, y 75% de los casos de TBC, en estos países, ocurre en la población económicamente productiva [42].

En un reciente informe de la Organización Mundial de la Salud [43], se estima que si la tendencia continúa, 10,2 millones de nuevos casos se esperan para 2005, y África tendrá más casos que cualquier otra región en el mundo. También, el objetivo de detectar 70% de los nuevos casos, bajo la estrategia de tratamiento directamente supervisado (DOT) no será alcanzado hasta 2013. Raviglione, en un informe al 4º Congreso mundial de tuberculosis [44], concluyó que a pesar de la implementación del DOT en 148 países, incluyendo los 22 responsables del 80% de los casos en el mundo, la detección en ellos permanece baja, debido a cubrimiento incompleto y deficiente notificación.

En Colombia, es difícil medir el riesgo de infección entre otros factores por la amplia cobertura de vacunación con BCG. El informe del Ministerio de Protección Social [45] del año 2004 evidenció un total de 11.322 casos, para una incidencia de 24.6 por 100.000 habitantes, con 7.680 casos con baciloscopia positiva, 965 baciloscopia negativa y un total de 1.669 tuberculosis extrapulmonar, con 10.529 (93%) mayores de 15 años y 793 (7%) menores de esa edad, pero se está de acuerdo en que esas cifras no reflejan la realidad, dada la baja cobertura, búsqueda y detección de casos.

Por todo lo anterior, es evidente el grave problema de la TBC en el mundo y en nuestro país, y ello está relacionado con tres aspectos fundamentales para manejar la situación tuberculosa:

1. Incapacidad para identificar los enfermos (búsqueda y diagnóstico).
2. Incapacidad para incluirlos bajo tratamiento, una vez identificados (registro, información y notificación).
3. Incapacidad para mantenerlos bajo tratamiento, una vez incluidos (no adherencia).

Más de 120 años después del descubrimiento del bacilo tuberculoso por Koch, la enfermedad sigue planteando un problema importante de salud a escala mundial, pese a ser una entidad contra la cual es posible luchar en forma efectiva y, en último término, erradicar.

5. Objetivos

5.1. Objetivos generales

- Conocer los aspectos epidemiológicos, clínicos y paraclínicos de la tuberculosis.
- Con bases científicas, brindar los tratamientos adecuados y control a los pacientes tuberculosos y sus contactos.
- Reducir la morbilidad, mortalidad y la transmisión de la tuberculosis.

5.2. Objetivos específicos

- Brindar atención integral al paciente tuberculoso y a su familia.
- Incentivar la adhesión de los pacientes al tratamiento para disminuir el abandono.
- Garantizar el suministro completo de los medicamentos antituberculosos.
- Incentivar la búsqueda activa y pasiva del sintomático respiratorio.
- Promover las acciones interdisciplinarias en la atención del paciente tuberculoso.
- Promover la coordinación interinstitucional del Programa nacional de la tuberculosis.
- Incentivar la participación de los médicos especialistas en el estudio y tratamiento de la tuberculosis.
- Diagnosticar 70% de los casos existentes de tuberculosis pulmonar bacilífera.

- Curar 85% de los nuevos casos de tuberculosis con baciloscopia positiva en esputo.
- Promover que las aseguradoras como EPS, ARS y servicios de salud institucionales privados conozcan las recomendaciones y se comprometan con el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los enfermos de tuberculosis.

6. Población objeto

Población afiliada a los regímenes contributivos, subsidiado y la población no afiliada, quienes sean sintomáticos respiratorios, con tuberculosis o riesgo de presentarla en el territorio nacional.

7. Definición

La tuberculosis (TBC) es una infección bacteriana crónica de distribución mundial [1]. Es producida por cuatro microorganismos de la familia de las micobacterias, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*, fenotípica y genéticamente similares, aunque solo *M. tuberculosis* tiene importancia epidemiológica, ya que los otros raramente producen enfermedad en el humano.

Por definición, la TBC pulmonar es la afección del tracto respiratorio por *M. tuberculosis*, la principal y más común forma de la afección y para efectos epidemiológicos, la única capaz de contagiar a otras personas. *M. tuberculosis*, descubierto por Robert Koch en 1882 y también llamado por ello el bacilo de Koch [2], es un bacilo delgado, inmóvil, de cuatro micras de longitud media, aerobio obligado, que se tiñe de rojo por la tinción de Ziel-Neelsen. Debido a la coraza lipídica de su pared, lo hace resistente a la decoloración con ácido y alcohol, de ahí el nombre de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) [3]. Su transmisión es directa, de persona a persona. Por su lento crecimiento, con un tiempo de generación de 20 a 24 horas, requiere varias semanas antes de que sus colonias sean visibles en medios artificiales y llegue a producir síntomas. No produce toxinas, lo que le permite permanecer por largo tiempo dentro de las células. Debido a su aerobiosis, presenta diferente capacidad de crecimiento según la tensión del oxígeno del órgano que lo alberga. Además, posee numerosos antígenos capaces de producir respuestas inmunológicas diferentes en el huésped.

En un reciente informe de la Organización Mundial de la Salud, se estima que si la tendencia continúa, 10,2 millones de nuevos casos se esperan para 2005, y África tendrá más casos que cualquier otra región en el mundo.

8. Etiopatogenia

La TBC es una enfermedad altamente infecciosa. Su ruta de entrada dentro del organismo es a través del tracto respiratorio, vía inhalatoria, ya que hoy en día la ingestión y la inoculación no tienen importancia epidemiológica. En algunos lugares, en los que aún no se pasteuriza la leche de vaca, *M. bovis* puede penetrar por vía orodigestiva, a través del tejido linfático de la faringe o de la mucosa intestinal.

Las partículas infecciosas de los enfermos con TBC pulmonar son liberadas al toser, hablar, cantar, reír y estornudar [4]. Al ser expulsadas las gotas infecciosas, sufren un proceso de evaporación y algunas quedan constituidas solamente por un núcleo pequeñísimo con bacilos viables, que pueden permanecer suspendidas en el aire por períodos prolongados de tiempo, como fue demostrado por los estudios de Welles [5].

Las partículas mayores de 10 micras no son infecciosas porque rápidamente caen al suelo, o si son inhaladas chocan contra las paredes de las vías aéreas superiores, llevadas a la orofaringe y luego deglutidas o expectoradas. Las gotitas de 1 a 5 micras de diámetro, en suspensión y con bacilos tuberculosos viables, pueden alcanzar el alvéolo y debido a la distribución del aire dentro de los pulmones, los campos medios e inferiores son usualmente el sitio de implantación inicial del bacilo [4, 6]. Por tanto, la transmisión de la infección tuberculosa requiere de una combinación de factores entre los que están:

1. Bacilos viables en el esputo del enfermo.
2. Aerosolización del esputo cuando el paciente tose.
3. Concentración suficiente de bacilos suspendidos en el aire.
4. Huésped susceptible.
5. Tiempo suficiente del huésped respirando aire contaminado.

Si las condiciones anteriores se conjugan, la TBC pulmonar es altamente contagiosa, como fue demostrado por los notables estudios de Riley y otros autores [7, 8].

Una vez en el espacio alveolar, el bacilo tuberculoso es ingerido por el macrófago alveolar, y la mayoría son prontamente destruidos. Sin embargo, cuando un bacilo tuberculoso muy virulento es ingerido por un macrófago alveolar, el bacilo puede multiplicarse en forma intracelular y eventualmente matar el fagocito. Cuando el macrófago actúa eficazmente para destruir los bacilos, lo hace a través de su activación, tanto de los macrófagos alveolares como de los sanguíneos, como resultado de la estimulación por linfoquinas. Estas son sustancias activas biológicamente que son producidas y liberadas por los linfocitos T y comprenden, entre otros, los llamados factores quimiotácticos inhibitorios de migración y las linfotoxinas [9].

Debe recordarse que la activación de los macrófagos no solo participa activamente en el control de la infección, sino que también produce la secreción de sustancias dañinas, como el llamado factor de necrosis tumoral (TNF). Este producto es secretado por macrófagos activados que, además de contribuir, en unión con el interferón-gamma, a la destrucción de *M. tuberculosis* [10], también es responsable de muchas de las manifestaciones sistémicas de la TBC. Fiebre, pérdida de peso y necrosis tisular, son atribuidas a efectos del TNF [11].

El macrófago, habiendo ingerido exitosamente el bacilo, procesa antígenos bacterianos y los presenta a los linfocitos T específicos. Esos macrófagos activados adquieren una tremenda capacidad para fagocitar y matar los bacilos tuberculosos, a través de la producción de sustancias derivadas del oxígeno como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno [12, 13]. La efectividad de este paso en el sistema inmune, es el determinante primario que asegura si la infección progresa o no a enfermedad [14]. La TBC permanece como el ejemplo clásico de una enfermedad que es controlada casi totalmente por el proceso inmune mediado por células, mostrando al macrófago como la célula causal y al linfocito T como la célula inmunorrespondedora. Este tipo de inmunidad también es llamado resistencia celular adquirida. Esta inmunidad mediada por células es esencialmente un fenómeno local, producido por los macrófagos activados por linfocitos T y sus linfoquinas en el sitio de la infección, y está íntimamente unida al fenómeno de hipersensibilidad retardada de tipo celular.

A través de la reacción inmune se forman granulomas y en ellos los bacilos tienden a localizarse en su porción central, la cual a menudo es necrótica (caseum). Linfocitos T del tipo CD4 y monocitos reclutados de la sangre rodean la lesión. Macrófagos tisulares derivados de

los monocitos posteriormente se transforman en células epitelioides y se fusionan para formar células gigantes mononucleadas [15]. Ese granuloma dentro de los pulmones y drenando a los ganglios linfáticos, es el llamado complejo primario o Complejo de Ghon.

La reacción inmunológica que origina la formación del tubérculo hace posible la destrucción de bacilos que no lo fueron por los macrófagos alveolares y, de forma similar, a menudo detiene la progresión de reinfección exógena desde el comienzo. También detiene la progresión de muchas lesiones pequeñas que, tras diseminación hematógena, se pueden localizar en los pulmones, meninges, bazo, hígado y riñones, controlando, por tanto, la reactivación endógena.

La hipersensibilidad retardada (DTH) es una reacción inmunológica del huésped a la infección, pero no participa en la detención o destrucción del germen infeccioso, aunque sí es responsable de la positividad de la prueba cutánea a la tuberculina [16]. También la DTH es responsable de algunos efectos deletéreos de la TBC como son la caseosis y la cavitación. La licuefacción del tejido pulmonar parece ser debida a enzimas hidrolíticas de los macrófagos [17]. Durante ese proceso de licuefacción el bacilo se multiplica extracelularmente por primera vez, alcanzando un altísimo número. Más adelante, el caseum es expulsado a través de la vía aérea, resultando en la formación de cavernas en los pulmones y en la areosolización de los bacilos [18].

Por tanto, mientras se considera que la DTH tiene procesos en detrimento del huésped, la inmunidad mediada por células ejerce acciones benéficas. El balance entre la DTH y la inmunidad mediada por células es diferente entre individuos y está genéticamente determinado [18]. Este balance es un determinante importante de cómo un individuo responderá a una infección activa por *M. tuberculosis*.

Antes de que se desarrolle la acción celular inmune, de 4 a 6 semanas después de su implantación en el alvéolo, los bacilos crecen sin ningún impedimento, lo que les permite pasar a la corriente sanguínea [19] y sembrar, entre otros sitios, los ápices de los pulmones, lo que explica que la localización característica de la TBC de reactivación en el adulto ocurra en la mayoría de los casos en los segmentos apicales o posteriores de los lóbulos superiores pulmonares [20]. También, a partir de la infección inicial, por medio de la siembra hematógena precoz, esos bacilos puedan llegar a cualquier órgano y producir otros focos de infección tuberculosa. Entre 15% y 20% de los pacientes con TBC activa tienen formas extrapulmonares de la enfermedad [21], y los sitios más comunes son aquellas áreas bien vascularizadas como los riñones, meninges, médula ósea y huesos largos pero, en general, ningún órgano de la economía es inmune a la siembra tuberculosa. La respuesta del huésped a la infección en esos sitios extrapulmonares es similar a la que ocurre en la reactivación pulmonar.

En resumen, el primer encuentro con el bacilo tuberculoso es el hecho más importante en la historia natural de la enfermedad en un individuo. Una vez que los bacilos han hecho su entrada a los pulmones, ellos tienen cuatro destinos potenciales: a) la respuesta inicial del huésped puede ser 100% efectiva y matar todos los bacilos, de tal manera que la persona no podría tener nunca TBC en el futuro, b) los organismos pueden comenzar a multiplicarse y, por falta de una respuesta inmune adecuada, crecer en seguida de la infección, causando la enfermedad clínica conocida como TBC primaria progresiva, c) los bacilos pueden quedar en estado latente dentro de los macrófagos y nunca causar enfermedad, de tal manera que la persona queda con una infección latente de por vida, y solo manifestarse por una prueba cutánea positiva a la PPD y, d) que esos organismos latentes en estado durmiente puedan, pasado algún tiempo, comenzar a crecer dando como resultado una enfermedad clínica conocida como TBC de reactivación [22, 23].

Se ha calculado que solo una minoría de las personas que son infectadas con el bacilo de Koch son capaces de progresar a enfermedad clínica. Se puede decir, en términos generales, que 90% de las personas tendrán controlados los bacilos en estado latente para toda la vida, por medio de sus defensas inmunes; 5% presentará TBC primaria progresiva y otro 5% tendrá la enfermedad en estados tardíos de la vida, lo que se denomina TBC de reactivación. Por tanto, la importancia de la respuesta inmunológica del huésped es de suma trascendencia.

La inmunología genética ha identificado diferentes cepas de *M. tuberculosis* [24], y con ello se ha documentado la ocurrencia de diferentes episodios de TBC en el mismo paciente, sugiriendo que ha sido re infectado con cepas diferentes a la primera infección [25]. La implicación de esos hallazgos indica que, aunque la primera infección tuberculosa proporciona resistencia considerable contra nuevas infecciones exógenas, esa protección no es completa en ciertas circunstancias excepcionales.

Cuando el macrófago actúa eficazmente para destruir los bacilos, lo hace a través de su activación, tanto de los macrófagos alveolares como de los sanguíneos, como resultado de la estimulación por linfocinas.

9. Historia natural de la tuberculosis

A menos que la historia natural de una enfermedad durante el curso de la vida sea conocida, es imposible determinar con seguridad la efectividad o ineffectividad de cualquier medida terapéutica o preventiva. Por tanto, en un programa diseñado para erradicar una enfermedad, es esencial conocer el curso que ella sigue en personas sin tratamiento específico.

Las anteriores palabras forman parte de una de las más fascinantes descripciones de la TBC, escrita por Myers [26] hace 40 años.

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

Desde los primeros estudios sobre la TBC se puso en evidencia que solo una minoría, 2% a 4% de los niños que la contraían morían por su causa. La respuesta fue hallada al mirar la enfermedad como un proceso de dos etapas. La primera es la adquisición de la infección y, la segunda, el desarrollo de la enfermedad. Dos fases tan completamente distintas que parecerían ser causadas por dos gérmenes diferentes.

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

La historia natural de la enfermedad ha mostrado, también, que los factores de riesgo para desarrollar la infección son muy diferentes de los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad. Un alto riesgo anual de infección (RAI) tuberculosa en una población, podría producir una insignificante probabilidad de que progrese a enfermedad y al contrario, po-

dría suceder que a partir de un bajo RAI, la mayoría de personas infectadas desarrollaran la enfermedad.

Chapman y Dyerly [27] mostraron, en un notable esfuerzo investigativo, que los factores correlacionados con el riesgo de infectarse, como son principalmente el grado de contagiosidad y el estrecho y prolongado contacto con el caso fuente, son esencialmente extrínsecos al huésped. Por el contrario, una vez que la infección ha ocurrido, la probabilidad de desarrollar la enfermedad varía ampliamente, oscilando desde 1.800 por 100.000 habitantes por año, como sucedía en poblaciones de Alaska (28), hasta una mínima cifra de 28 por 100.000 habitantes por año en Dinamarca [29, 30].

A pesar de que aún son desconocidas las verdaderas causas para esas amplias variaciones de la enfermedad tuberculosa entre poblaciones, se conocen múltiples factores de riesgo propios del huésped y como tal son de carácter intrínseco. Entre ellos, estudios como el de Ferebee [31] evidenciaron que el tiempo transcurrido después de la infección es uno de los factores bien establecidos, al demostrar que durante los dos primeros años en que el caso fuente fue diagnosticado, uno de cada 100 contactos tuberculínicos positivos desarrollaron enfermedad tuberculosa, y que diez años más tarde esa tasa había caído a 72 por cada 100.000 habitantes por año. También Comstock *et al.* [32], en un seguimiento a largo plazo de infectados tuberculosos, en Puerto Rico, demostraron que hay un pico de incidencia de enfermedad tuberculosa durante la infancia, otro pico en la pubertad y otro en la edad adulta. Otros estudios [33, 34], han demostrado que variables epidemiológicas como edad, sexo y raza, unidos con desnutrición, alteraciones hormonales (diabetes), silicosis, alcoholismo, neoplasias sanguíneas [35], gastrectomizados [36], inmunosupresión de cualquier causa, especialmente el SIDA [37], ingestión de esteroides y otros medicamentos inmunosupresores [38], están altamente relacionadas con el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa. Como puede observarse, todos ellos son factores de riesgo de carácter intrínseco del huésped, en contraste con los riesgos de infectarse que son extrínsecos a él.

Entre los factores de protección para evitar la infección tuberculosa, la principal medida es cortar la cadena de transmisión de enfermos a sanos, mediante la búsqueda y tratamiento de los casos enfermos infectantes (quimioterapia). En relación con la enfermedad tuberculosa, la vacunación con BCG protege a los niños de las formas diseminadas graves, a pesar que su efecto protector en los adultos es mínimo. El tratamiento de la infección tuberculosa latente, como detallaremos más adelante, puede prevenir la enfermedad tuberculosa en algunas de las variables epidemiológicas intrínsecas mencionadas antes, sobre todo en los coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

También es evidente que aun antes que apareciera el primer medicamento efectivo contra la TBC, la estreptomycinina en 1944, la tuberculosis había disminuido notoriamente en los países industrializados solo por la mejora en las condiciones de vida de su población. Por tanto, mientras persista la pobreza y la violencia en amplias zonas del mundo, con su cortejo de desplazamiento, hacinamiento y desnutrición, la tuberculosis encontrará caldo de cultivo favorable para incrementar y perpetuar tanto la infección como la enfermedad tuberculosa.

El futuro, como en muchas otras patologías, está ligado al descubrimiento por la inmunogenética de los mecanismos celulares intrínsecos (genes) que protegen a unas personas tanto de la infección como de la enfermedad tuberculosa, a pesar de estar expuestas a los mismos riesgos de las que se infectan y enferman.

Desde los primeros estudios sobre la TBC se puso en evidencia que solo una minoría, 2% a 4% de los niños que la contraían morían por su causa.

10. Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa

Cualquier médico general debe valorar a una persona con sospecha de tuberculosis y, en caso de confirmación diagnóstica, diligenciará la tarjeta individual y prescribirá el tratamiento. El resto del personal de la salud debe orientar a la consulta médica todos los casos que se consideren sospechosos (para ello debe conocer los criterios mínimos). Un apropiado diagnóstico de la enfermedad tuberculosa debe incluir una completa historia clínica, un exhaustivo examen físico, una prueba cutánea a la tuberculina, una radiografía del tórax y un apropiado examen bacteriológico o histológico.

La tuberculosis es una enfermedad diseminada proteiforme que remeda muchas otras condiciones en cualquier parte del cuerpo. Hasta que la afección está suficientemente avanzada, los síntomas y signos son mínimos o son atribuidos a otras causas. Por lo anterior, para evaluar en su validez diagnóstica las diferentes manifestaciones y pruebas paraclínicas que inclinan las probabilidades de tener o no la enfermedad, debemos recordar algunos principios de epidemiología clínica [54].

Aquel síntoma, signo, imagen radiológica, examen de laboratorio, etc., que se aproxime más a la verdadera patología, se llama patrón de oro o *gold standard*.

Es necesario establecer la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de cualquier manifestación o prueba aplicada al diagnóstico de la enfermedad tuberculosa, tal como se hizo para la tuberculina.

Sensibilidad: es la capacidad que tiene una prueba para detectar los verdaderamente enfermos, y cuando ella es altamente sensible, $\geq 90\%$, un resultado negativo descarta prácticamente la patología bajo sospecha, incrementando su valor predictivo negativo (VPN). En resumen, un test muy sensible es muy útil al clínico cuando el resultado del test es negativo.

Especificidad: es la capacidad que tiene una prueba para detectar los verdaderamente no enfermos, y cuando ella es altamente específica, $\geq 90\%$, un resultado positivo prácticamente confirma la enfermedad bajo sospecha, incrementando su valor predictivo positivo (VPP). En resumen, un test muy específico es muy útil al clínico cuando el resultado del test es positivo.

En conclusión, el VPP de una prueba es la probabilidad de presentar la enfermedad cuando el examen es positivo, y el VPN es la probabilidad de no padecerla, cuando el examen es negativo.

Recordar que la sensibilidad está en función de la especificidad y viceversa; a mayor sensibilidad menor especificidad. No existe prueba diagnóstica que al mismo tiempo tenga 100% en estos dos indicadores.

Cualquiera sea su localización, la TBC con frecuencia presenta manifestaciones sistémicas independiente del órgano comprometido. La fiebre es baja al comienzo pero más alta a medida que la enfermedad progresa, casi siempre vespertina con defervescencia durante el sueño y, por tanto, acompañada de sudores nocturnos y su frecuencia varía del 37% a 80% [55]. Además, hay malestar general, astenia, anorexia y pérdida de peso. Otras manifestaciones pueden incluir anemia, leucocitosis y de manera ocasional, hiponatremia producida por una sustancia parecida a la hormona antidiurética [56].

Si coexisten estados patológicos que aumenten el riesgo de enfermedad tuberculosa como VIH, diabetes, alteraciones hematológicas, silicosis, cáncer, terapia inmunosupresora crónica,

especialmente esteroidea, la importancia de la historia clínica y el examen físico adquieren relevancia.

Es necesario establecer la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de cualquier manifestación o prueba aplicada al diagnóstico de la enfermedad tuberculosa, tal como se hizo para la tuberculina.

10.1. Tuberculosis pulmonar

El diagnóstico de la localización pulmonar de la TBC es de importancia capital, no solo por ser la forma más frecuente de la enfermedad, 80% a 85%, sino porque además de comprometer la vida de un paciente individual, por su alto poder de contagio representa un problema de salud pública, siendo imperativo cortar la cadena de transmisión con un diagnóstico y tratamiento precoz.

Además de las manifestaciones sistémicas ya comentadas, poco sensibles y nada específicas, la manifestación pulmonar más frecuente es la tos, seca al comienzo y luego con expectoración mucopurulenta, algunas veces teñida de sangre y en raras ocasiones franca expulsión de sangre o hemoptisis. La tos, aunque poca específica para el diagnóstico, tiene suma importancia si se aplica el concepto del *sintomático respiratorio*, que se define como: cualquier persona con tos por más de quince días y a quien hay que hacer la búsqueda del bacilo tuberculoso en tres muestras de esputo; sin duda, su hallazgo en cualquier paciente que consulte por éste o cualquier motivo, es el hecho más importante para detectar prontamente la tuberculosis pulmonar. La disnea es infrecuente, a no ser cuando está asociada a una forma aguda de insuficiencia respiratoria (SDRA). El examen físico pulmonar, con ocasionales signos auscultatorios inespecíficos, no aporta mayor ayuda al diagnóstico.

El estudio bacteriológico es el pilar fundamental del diagnóstico de la enfermedad, y el cultivo es el patrón de oro o *gold standard*.

El laboratorio en el diagnóstico de la TBC, abarca no solo el aislamiento de los bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) a través de la baciloscopia, la identificación con certeza de *M. tuberculosis* a través del cultivo, sino que puede, además, determinar la susceptibilidad de ese germen a los medicamentos antituberculosos a través de las pruebas de sensibilidad.

Cualquiera que sean los especímenes enviados al laboratorio para estudio (esputos, lavados broncoalveolares, líquidos de cavidades, orina, biopsias, etc.), deben ser conservados dentro de los más estrictos niveles de seguridad y esterilidad recomendados internacionalmente [57]. Como ya se comentó, para el sintomático respiratorio deben coleccionarse por lo menos tres muestras de esputo: la primera el primer día de asistencia al laboratorio, la segunda al llevar la muestra al día siguiente y, en ese mismo momento, recoger la tercera muestra, con cultivo de la segunda muestra en todos los casos desde que sea posible. A las personas en áreas de difícil acceso se debe recoger las tres muestras el mismo día. Si el paciente tiene dificultad en producir esputos, se puede hacer inducción con inhalaciones de solución salina hipertónica [57]. En niños que no puedan producir esputo, la aspiración gástrica matutina a través del lavado gástrico está bien documentada [58]. En enfermos seleccionados, con imposibilidad de expectorar, es necesario practicar lavado broncoalveolar (BAL) por medio de la broncoscopia, procedimiento que además serviría para tomar muestras de biopsias bronquiales y parenquimatosas [59]. Todas las muestras que sean tomadas mediante estos procedimientos invasivos deberán de ser cultivadas en los medios recomendados.

La baciloscopia debe ser el primer método a emplear dado su sencillez, rapidez y bajo costo para detectar una micobacteria y, además, al ofrecer una estimación cuantitativa del grado de contagiosidad del paciente, aporta un valioso elemento clínico y epidemiológico. En lo posible, no se debe iniciar un tratamiento sin una comprobación bacteriológica. Dos procedimientos son los más usados para la tinción de un extendido para la baciloscopia, el Ziehl-Neelsen con carbofucsina (ZN) y el Auramina-Rodamina. Más usado el ZN que, además de mostrar los BAAR como pequeños bastoncillos curvos teñidos de rojo sobre un fondo azul, informa también su grado de infecciosidad por el sistema de cruces recomendado por la OMS, así [60]:

- (-) Ausencia de BAAR en 100 campos observados
- (+) Menos de un BAAR por campo, en 100 campos observados
- (++) 1-10 BAAR por campo, en 50 campos observados
- (+++)+ 10 BAAR por campo, en 20 campos observados

La sensibilidad de la baciloscopia en términos estrictos es baja (50% a 60%), señalando que un resultado negativo no descarta la enfermedad (falsos negativos), pero ello está en relación con diferentes factores que oscilan desde la calidad de la muestra, pericia del tecnólogo, la prevalencia de la TBC en la zona donde se practique y el tipo morfológico de la afectación pulmonar, ya que si existen cavernas la sensibilidad alcanza 80%, con infiltrados alveolares 50% a 60% y con nódulos o masas es menos de 50% [48].

Se ha demostrado que debe haber 5.000 a 10.000 BAAR por milímetro de espécimen para dar una baciloscopia positiva [61], en contraste, solo es necesario 10 a 100 organismos para dar un cultivo positivo [62]. A pesar de ello, una baciloscopia positiva, debido a su alto poder infeccioso debe ser informada inmediatamente y el paciente colocado en aislamiento [63].

Dado que los otros BAAR (micobacterias atípicas y la nocardia) son infrecuentes en nuestro medio, y a una alta prevalencia de TBC entre nosotros, *una baciloscopia positiva 99% corresponde a M. tuberculosis, y autoriza a cualquier miembro del equipo de salud a iniciar un tratamiento contra la tuberculosis.*

El cultivo al identificar con certeza *M. tuberculosis*, se convierte en el *gold standard* del diagnóstico de la enfermedad tuberculosa y, como ya se anotó, sirve para los estudios de sensibilidad. Además, es herramienta valiosa para detectar agrupación de pacientes con la misma cepa de bacilo (*cluster*), y en la contaminación cruzada en laboratorios. Entre nosotros, el medio de cultivo más usado es el Ogawa Kudoh; en otros países es el Lowenstein – Jensen basado en medios sólidos, pero ambos tardan de 3 a 6 semanas en detectar crecimiento bacteriano. Otros medios más rápidos, de 1 a 3 semanas, como el radiométrico BACTEC, por su elevado costo en equipo, reactivos y mantenimiento, están fuera de uso rutinario [64].

El cultivo tiene una sensibilidad de 85% y una especificidad de 98%, por tanto, un resultado positivo asegura el diagnóstico de TBC, con un alto VPP. Además, su negativización después de un tratamiento asegura la curación.

Sin embargo, es necesario recordar que el cultivo tiene sus desventajas pues, además del lento crecimiento, necesita medios más sofisticados que la baciloscopia y es más costoso. Por tanto, la indicación del cultivo dependerá del nivel de endemia de la zona y de los recursos e infraestructura sanitaria, es decir, a mayor endemia y menores recursos económicos y sanitarios, menor necesidad del cultivo [65]. Idealmente, la baciloscopia y el cultivo son procedimientos complementarios, pero el cultivo es perentorio practicarlo en dos situaciones: a) en pacientes con alta sospecha clínico-radiológica y con baciloscopias negativas, b) para

investigar sensibilidad del bacilo a los medicamentos antituberculosos, en pacientes que no presentan mejoría, con persistencia de extendidos positivos a pesar de una quimioterapia aceptable.

En los últimos años se han desarrollado varias técnicas de laboratorio en un intento de mejorar y acelerar el diagnóstico de la TBC. Sin embargo, los elevados costos de dichas técnicas los hacen impracticables en países con escasos recursos económicos e incluso en países con mayores recursos su uso rutinario no ha desplazado la baciloscopia y el cultivo como método de diagnóstico. Los métodos de cultivo líquidos tienen mayor sensibilidad que los sólidos y acortan de dos a tres semanas el diagnóstico. Hay pruebas rápidas para averiguar la sensibilidad del bacilo a los medicamentos, pero su elevado costo en equipos, reactivos y mantenimiento no permite su uso rutinario. Métodos del tipo de sondas de DNA, anticuerpos monoclonales, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), a pesar de sus altos costos, son avances notables para el diagnóstico de la TBC.

La radiografía del tórax es muy sensible ($\geq 90\%$) en mostrar anomalías variables en el parénquima pulmonar, desde opacidades alveolares hasta nódulos y atelectasias con pérdida de volumen pulmonar, generalmente localizadas hacia la parte superior y posterior de los pulmones. A medida que la enfermedad progresa, aparecen otras alteraciones radiológicas. La expulsión de material gaseoso a través de un bronquio deja una cavidad dentro de los pulmones, la caverna tuberculosa. Con la siembra hematológica se presentan micronódulos diseminados en ambos pulmones. Es necesario resaltar que ninguna de las imágenes mencionadas anteriormente son específicas de TBC [50%], y enfermedades como las micosis, carcinoma broncogénico, sarcoidosis, neumonías bacterianas, etc., pueden presentar signos radiológicos semejantes. Por lo anterior, debido a su alta sensibilidad, una RX del tórax normal descarta prácticamente una TBC pulmonar (alto VPN).

La baciloscopia debe ser el primer método a emplear dado su sencillez, rapidez y bajo costo para detectar una micobacteria y, además, al ofrecer una estimación cuantitativa del grado de contagiosidad del paciente, aporta un valioso elemento clínico y epidemiológico.

10.2. Tuberculosis extrapulmonar

Cuatro circunstancias diferencian la localización extrapulmonar, de la tuberculosis pulmonar:

- Su etiopatogenia y epidemiología es diferente a la forma pulmonar.
- Es mucho menos frecuente que la forma pulmonar.
- Es más difícil diagnosticarla que la forma pulmonar.
- No tiene contagiosidad como la forma pulmonar.

Los órganos extrapulmonares se infectan inmediatamente después de la primoinfección, cuando los bacilos al pasar a los ganglios linfáticos y a la corriente sanguínea pueden localizarse en la parte superior de los pulmones, pleura, meninges, diáfisis de huesos largos y ganglios, pero, en general, ningún órgano es indemne a esta siembra precoz. Luego, muchos años después, esos bacilos contenidos por las defensas intrínsecas del huésped, por razones no completamente aclaradas, presentan un proceso de reactivación en uno o en varios de esos órganos.

Las formas extrapulmonares son menos frecuentes que la tuberculosis pulmonar. Representan entre 15% y 20% de todas las formas de TBC, y en los pacientes VIH positivos parece que su frecuencia es mayor que en los inmunocompetentes [66].

Al ser menos común y afectar órganos de difícil acceso es menos conocida por los médicos generales, y por contener menos bacilos su diagnóstico es mucho más difícil. En estos casos, los métodos de diagnóstico en relación a la sensibilidad y especificidad, serán diferentes en su aplicación y en su validez.

Al estar localizada la TBC extrapulmonar en órganos no comunicados con la vía aérea y, por tanto, imposible de aerosolizar bacilos, no conlleva el peligro de contagio a otras personas y, a pesar de producir graves cuadros clínicos al huésped, no representan un problema de salud pública.

En el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar se debe resaltar que se requerirá de la toma de muestras de secreciones, líquidos corporales o biopsia de los tejidos, por lo cual se recomienda practicar siempre los estudios histopatológicos y los cultivos de las biopsias tomadas para asegurar un diagnóstico correcto.

10.3. Tuberculosis pleural

Es la localización extrapulmonar más frecuente. Afecta la pleura ya sea por una siembra hematógena posprimaria, con activación inmediata en niños y adolescentes, generalmente asintomática con desaparición espontánea algunas veces, o afecta a los adultos por una reactivación tardía de esos focos, con síntomas variables, desde fiebre, dolor, o un cuadro tórpido crónico de astenia, pérdida de peso y, en ocasiones disnea dependiendo del tamaño del derrame. La contaminación pleural de un foco pulmonar, generalmente una caverna que se rompe a la pleura provocando una fístula broncopleural, un empiema, ocasiona un cuadro crónico de difícil manejo [67].

El diagnóstico clínico-radiológico de un derrame pleural es relativamente fácil, con una sensibilidad mayor de 90%, pero asegurar la etiología es lo difícil. La forma tuberculosa se caracteriza por un líquido pleural serofibrinoso, exudado con proteínas en líquido mayor de 3 g por litro, una relación de proteína líquido/proteína sangre superior a 0,5, una dehidrogenasa láctica (LDH) aumentada, superior a 250 unidades, y una relación LDH en líquido pleural/LDH en sangre superior a 0,6. Al inicio puede observarse un ligero predominio de polimorfonucleares neutrófilos, pero rápidamente se establece un neto predominio linfocitario que puede alcanzar 100%. Todo lo anterior no tiene una especificidad sobresaliente, ya que puede observarse en pleuresía por otras causas (artritis reumatoidea, malignas, etcétera).

Hace más de quince años se está usando la determinación de una enzima proveniente del catabolismo de las purinas, la adenosina deaminasa (ADA), que por su actividad linfocitaria está aumentada en líquidos tuberculosos en cavidades (*pleural, pericardio, meninge y peritoneo*), y estudios han demostrado una sensibilidad y especificidad mayor de 90% en países de alta endemia [68].

No existe consenso sobre el nivel de unidades que sea más discriminatorio del ADA, pero la mayoría está de acuerdo que por debajo de 30 U/L se puede descartar la TBC pleural, y por encima de 60 U/L se confirma la TBC en la mayoría de los casos [60].

Por su característica paucibacilar, común a todas las TBC extrapulmonares, el hallazgo del *M. tuberculosis* en la pleuresía tuberculosa es raro, 10% en la baciloscopia y en el cultivo oscila de 20% a 40% [69].

Sin duda, la biopsia de la pleura con aguja, método moderadamente invasivo, tomando varias muestras, produce una especificidad $\geq 80\%$ al demostrar granulomas con necrosis de caseificación, y si ese espécimen se cultiva para BK, la especificidad supera el 95%.

En otras palabras, un derrame pleural, generalmente unilateral, serofibrinoso, exudado linfocitario, ADA significativo, entre nosotros justifica un tratamiento antituberculoso, a pesar de una baciloscopia o cultivo negativo del líquido, mientras se recibe el informe de la biopsia pleural.

10.4. Tuberculosis ganglionar

Actualmente, la mayoría de las adenitis tuberculosas son manifestaciones de primoinfección TBC. Cuadro clínico indolente, de evolución crónica, con adenopatías con frecuencia localizadas en las cadenas lateral y posterior del cuello, con masas que pueden conglomerarse, de aspecto inflamatorio y fístulas que cierran y abren, alternativamente. Cuando los ganglios se localizan internamente, prefieren la región paratraqueal y mediastinal, en ocasiones comprimiendo y perforando bronquios, en especial el del lóbulo medio. Dependiendo de la prevalencia, la lesión ganglionar puede ser manifestación de micobacteria no tuberculosa, sobre todo en pacientes con SIDA [70]. Algunos consideran que la TBC ganglionar no es una forma localizada sino un compromiso sistémico [71]. Recordar que aun bajo manejo específico, la TBC ganglionar puede evolucionar tórpidamente y con persistencia de adenopatías postratamiento.

Algunas veces, la baciloscopia o cultivo de las secreciones fistulosas pueden evidenciar BAAR y *M. tuberculosis*, pero el procedimiento diagnóstico de elección es la biopsia ganglionar que mostrará la lesión granulomatosa, que aunado al cultivo de la biopsia dará una especificidad de 95%.

10.5. Tuberculosis genitourinaria

En esta localización predominan los síntomas locales sobre los sistémicos que son infrecuentes. Disuria, hematuria y el diagnóstico descansa en observar frecuentes infecciones urinarias abacterianas, por lo cual debe sospechar y hacer cultivos en orina para el bacilo tuberculoso. Por su presentación indolente es de diagnóstico tardío y por ello puede convertirse en una forma grave de tuberculosis. Las imágenes radiológicas oscilan desde alteraciones de los cálices renales, cavernas en el riñón, hasta hidronefrosis, imágenes sensibles pero inespecíficas, lo mismo para la ecografía y la tomografía renal. La baciloscopia en orina es poco sensible e inespecífica, por lo que siempre es necesario solicitar el cultivo en tres muestras seriadas en días diferentes, con una positividad hasta de 80% [60]. En 40% a 70% la TBC renal se acompaña de alteraciones en la radiografía del tórax [72, 73].

El compromiso genital afecta en el hombre al epidídimo con sus signos locales de hipertrofia dolorosa, y en la mujer los anexos con inflamación de las trompas, produciendo con frecuencia esterilidad. La biopsia del epidídimo y del endometrio, mostrando la lesión granulomatosa es el método específico para el diagnóstico.

En el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar se debe resaltar que se requerirá de la toma de muestras de secreciones, líquidos corporales o biopsia de los tejidos.

10.6. Tuberculosis osteoarticular

Acontece en 10% de las TBC extrapulmonares y 50% de ellas en las vértebras (enfermedad de Pott). Cuando afecta a los jóvenes se localiza más frecuentemente en las primeras vértebras dorsales, y en los adultos en las últimas torácicas y primeras lumbares. Las manifestaciones

clínicas son locales, con dolor local y limitación motriz, y el hallazgo radiológico de una masa periespinal con destrucción del cuerpo vertebral, en un paciente con TBC pulmonar, hace el diagnóstico de Pott. Dado que la epífisis de los huesos es más vascularizada en los niños, la TBC articular es más frecuente en ellos y casi el 1% de los niños con TBC, desarrollarán un foco óseo [74], y cuando se sospecha TBC articular con presencia de líquido, la baciloscopia puede ser positiva en 20% a 30% y el cultivo hasta 60% a 80% [75]. La tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética son más sensibles que la RX simple para detectar alteraciones vertebrales [76], pero la biopsia ósea podría ser necesaria para el diagnóstico etiológico. Muchas veces con la clínica, TAC y resonancia, se inicia tratamiento antituberculoso.

10.7. Tuberculosis del sistema nervioso central

Hay dos formas de compromiso tuberculoso del sistema nervioso central (SNC), la meningitis y el tuberculoma.

La forma meníngea puede resultar de la siembra postprimaria en las meninges o de una ruptura de un foco cerebral al espacio subaracnoideo. Representa únicamente 5% de las formas extrapulmonares de la TBC, y pasó de ser patrimonio de los niños a ocurrir frecuentemente en los adultos, en especial en los afectados por el VIH [77]. Por lo general el proceso se localiza en la base del cerebro con cefalea, confusión, rigidez de la nuca, compromiso del nervio óptico, convulsiones y coma. El líquido cefalorraquídeo (LCR) no es específico, pero muy sugestivo si es de aspecto claro, alto contenido proteico, baja de glucosa y un neto predominio linfocitario. Infortunadamente, la baciloscopia es positiva en menos del 10% y el cultivo no representa un aumento significativo. La adenosina deaminasa (ADA) tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 80% cuando es superior a 9 U/L en el LCR [68]. A pesar que la detección de ácidos grasos de la micobacteria (ácido tuberculoesteárico) y la PCR podrían tener una sensibilidad y especificidad superior a 90% [78, 79], esas técnicas, por su complejidad y costo, no pueden emplearse en forma rutinaria. Entre nosotros, 69% de los casos se acompaña de alteraciones radiológicas pulmonares [80]. La clínica de meningitis, un LCR compatible y una ADA aumentada, justifican un tratamiento antituberculoso.

El tuberculoma ocurre cuando el tubérculo cerebral se rodea de una cápsula y, por tanto, desarrolla un cuadro clínico de masa ocupando espacio más que un proceso inflamatorio. A menudo, la única manifestación clínica son las convulsiones, aunque algunos solo manifiestan síntomas de aumento de presión endocraneana [81]. Pese a que los hallazgos radiológicos no son específicos para confirmar un diagnóstico, y casi siempre será necesario una biopsia quirúrgica, la apariencia de un tuberculoma en un TAC cerebral es característica, mostrando una masa sin vascularización rodeada de edema, y la resonancia magnética parece ser más sensitiva que el TAC para detectar pequeños tuberculomas [82, 83].

10.8. Tuberculosis abdominal

La localización abdominal de la tuberculosis afecta con más frecuencia el peritoneo, pero puede comprometer cualquier otro órgano, generalmente por siembra posprimaria. El 15% tiene TBC pulmonar concomitante con manifestaciones sistémicas de fiebre, astenia y pérdida de peso [84].

El compromiso peritoneal con dolor abdominal crónico, posterior ascitis que puede ser libre o tabicada, con líquido de tipo exudado linfocitario, pero con baja identificación, no mayor de 3% a la baciloscopia y menor de 30% al cultivo, casi siempre necesitando la laparoscopia con biopsia peritoneal, que mostrará la lesión granulomatosa específica en 100% [85]. El ADA, mayor de 36 U/L puede ser de ayuda como en la pleuresía.

La TBC gastrointestinal es rara hoy día y, además de la etiología posprimaria, puede deberse a deglución de bacilos en pacientes con tuberculosis pulmonar, o a la ingestión de leche contaminada no pasteurizada, se inocula en el tracto intestinal, siendo el íleon terminal el sitio más frecuente. Síndrome crónico que presenta períodos de diarreas que alternan con constipación y aun obstrucción intestinal, diagnóstico que solo puede ser probado por cultivo de micobacteria de un espécimen de biopsia, o por mejoría bajo tratamiento específico [86, 87]. La localización rectal de la TBC con fístulas perineales es una rara entidad [88].

10.9. Pericarditis tuberculosa

Es menos de 10% de las formas extrapulmonares y, casi siempre se debe más a una extensión de focos vecinos (pleurales, pulmonares, ganglionares), que a una siembra posprimaria. Localización peligrosa por el compromiso secundario del músculo cardíaco; el cuadro clínico con derrame mostrará dolor y disnea y, ocasionalmente, signos de taponamiento cardíaco. El ecocardiograma es un método muy sencillo, no invasivo y altamente sensible para demostrar derrame pericárdico [89]. Si es posible obtener líquido pericárdico, evidenciará exudado linfocitario y ADA mayor de 96 U/L, con cultivo positivo en menos de 30% y el diagnóstico lo brindará la biopsia con cultivo del pericardio.

10.10. Tuberculosis hematogena

La siembra hematogena suele ocurrir temprano en la fase posprimaria, generalmente en infantes (TBC primaria masiva progresiva), o en ancianos y adultos debilitados (VIH) por reactivación de un foco latente en cualquier órgano, que al romperse a un vaso sanguíneo sembrará muchos otros, pero especialmente el pulmón en la forma llamada "miliar", por el aspecto de múltiples micronódulos (millo) que aparecen en la RX del tórax, que no es la única ya que, además, pueden observarse las formas de gránulos más grandes, imágenes alveolo-intersticiales, pero que siempre son bilaterales en la radiografía del tórax, que es el método más sensible para detectar la siembra hematogena y en una serie, 90% de los pacientes tuvo el patrón miliar [90].

Se sabe que esta forma es más frecuente de lo informado, porque al evidenciar tuberculosis en un órgano, no hay mayor interés en buscarla en otros, ya que el tratamiento es el mismo. Debido al compromiso multisistémico, las manifestaciones clínicas son proteiformes, dependiendo del órgano más comprometido y de las condiciones generales del paciente; los síntomas pueden ser leves con solo fiebre prolongada, o catastróficos con fiebre, disnea, sepsis, meningitis y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Aunque a partir de la RX del tórax se puede sospechar la TBC hematogena, siempre debe buscarse el diagnóstico definitivo, sea la baciloscopia en el esputo (menor de 30%), el cultivo (2/3 de los casos), o recurriendo a la biopsia demostrando el granuloma con el cultivo para micobacteria, que puede obtenerse del pulmón por fibrobroncoscopia [91, 92], pero también de biopsia del hígado y médula ósea ayudado por TAC de alta resolución [93].

Otras formas de TBC extrapulmonar, como la hepática, cutánea, ocular, etc., son infrecuentes.

La TBC gastrointestinal es rara hoy en día y, además de la etiología postprimaria, puede deberse a deglución de bacilos en pacientes con tuberculosis pulmonar, o a la ingestión de leche contaminada no pasteurizada, se inocula en el tracto intestinal, siendo el íleon terminal el sitio más frecuente.

11. Diagnóstico de la infección tuberculosa

11.1. Tuberculina

El único método conocido y aceptado para el diagnóstico de la infección tuberculosa es la prueba de la tuberculina (PT), y está basada en el hecho que la infección produce hipersensibilidad retardada, e indica que el sistema T linfocito/macrófago de una persona es capaz de reconocer y ser atraído por el antígeno. Ese reconocimiento (inmunidad mediada por células) es el resultado de la exposición previa del huésped al antígeno, usualmente a través de anteriores infecciones. En consecuencia, en el caso de la prueba cutánea con la tuberculina, una respuesta positiva indica infección previa con el bacilo. Sin embargo, esa positividad podría indicar también infección con micobacterias no tuberculosas o previa vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) [46].

El material desarrollado por Koch y llamado tuberculina vieja (OT), fue luego remplazado por uno más seguro y específico, el derivado proteico purificado (PPD). Más adelante, un lote de ese material, fue designado PPD-S y adoptado como referencia internacional, el cual trae 5 unidades (UT) por 0,1 mL. En Colombia, y en la mayor parte del mundo, se usa la tuberculina RT23, con una potencia superior a la PPD-S y trae 2 UT por 0,1 mL, equivalente a las 5 UT de la PPD-S.

Después de ocurrida la infección primaria, los linfocitos T derivados de la médula ósea circulan por la sangre por largos períodos de tiempo (meses a años); una posterior estimulación con antígenos similares (la tuberculina) produce una reacción local mediada por esas células, y esa reacción cutánea inflamatoria permite su apreciación por una induración eritematosa visible y palpable, acompañada algunas veces de manifestaciones sistémicas como fiebre y adenitis regional. Esa respuesta a la aplicación de tuberculina comienza entre las 4 a 6 horas, alcanza su cénit a las 48 a 72 horas y puede persistir por varios días.

11.2. Indicaciones de la prueba tuberculínica

La prueba con la tuberculina está indicada cuando de su resultado derive una intervención terapéutica o no, que esencialmente son la prevención de la infección en los no infectados (BCG), la prevención de la enfermedad en los ya infectados (tratamiento de la infección latente), y en el diagnóstico de los ya enfermos (tratamiento de la TBC activa), además de los convertidores recientes de la tuberculina, y en los sospechosos de TBC activa por clínica o radiografía del tórax.

Deben tenerse en cuenta algunos hechos derivados de estudios epidemiológicos y clínicos, como son los falsos negativos, ya sea asociados con la misma tuberculina (pérdida de poder por mal almacenamiento, contaminación), con el método de administración (inyección subcutánea), con su lectura (falta de experiencia del lector, sesgo y error de registro), a estados mórbidos de la persona estudiada (enfermedades virales, vacunación reciente, desnutrición, consumo de inmunosupresores, alteración del estado inmune en ancianos, leucémicos, sarcoidosis, superinfección tuberculosa y SIDA) [51, 52].

En relación con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, algunos opinan que solo debe considerarse prevención con una PPD significativa ≥ 5 mm y otros, invocando la alta prevalencia de enfermedad TBC en esos pacientes, consideran que un tratamiento preventivo está indicado, sea cual sea el resultado de la PPD [48].

No hay ningún método que permita distinguir una reacción tuberculínica producida por una previa vacunación por BCG de aquellas causadas por infección TBC. Sin embargo, en adultos en estudio de posible TBC, una reacción a una reciente tuberculina de ≥ 10 mm, debe ser considerada y evaluada como una infección TBC reciente y no por causa de vacunación BCG en la infancia [53].

11.3. Aplicación y lectura

El método de Mantoux es el recomendado y aceptado universalmente, y consiste en la aplicación intradérmica de 0,1 mL de PPD RT23 en la cara anterior del antebrazo. La inyección debe ser hecha con una jeringa de tuberculina desechable, exactamente por debajo de la piel, con el bisel hacia arriba y con el eje longitudinal de la aguja lo más paralelo posible al antebrazo.

Ello debe producir una discreta y pálida elevación de la piel de 6 a 10 mm de diámetro. La aplicación de la tuberculina por multipuntura debe ser desaconsejada, ya que la cantidad de tuberculina aplicada por esa técnica no puede controlarse con seguridad [47].

El resultado de la aplicación del PPD se debe leer a las 48 ó 72 horas después de la inyección, determinando la ausencia o presencia de induración de preferencia por palpación, y midiéndola en milímetros transversalmente a lo largo del axis. El eritema sin induración no tiene valor. El resultado de la aplicación nunca debe ser informado “positivo o negativo”, y lo correcto es proporcionar todos los detalles en un informe como “aplicación 2 U de PPD RT23 intradérmicamente con una induración de... milímetros a las 72 horas” [48].

11.4. Interpretación de la tuberculina

Para interpretar el resultado de la prueba tuberculínica se deben tener en cuenta varias consideraciones: A quién se aplica (¿inmunocompetentes? ¿inmunodeprimidos?); en qué zona geográfica (¿alta prevalencia de TBC? ¿baja prevalencia?); para qué se aplica (¿para diagnóstico de TBC? ¿para tratamiento de la infección latente?). Es deseable como prueba medida en milímetros, que halla un punto de corte (cut-off point) que separe los verdaderos infectados de los no infectados, pero eso no ha sido fácil con la PPD. Al tomar como punto de referencia 5 mm de induración, cuanto más se acerque a esa cifra aumentará su sensibilidad para detectar los infectados pero perderá especificidad al detectar más falsos positivos. Lo contrario también es cierto. Si el punto de referencia es 10 mm de induración, cuanto más aumente de esa cifra se incrementará su especificidad para detectar los verdaderamente infectados, pero perderá sensibilidad al aumentar los falsos negativos [48, 49].

Por lo anterior, y teniendo en cuenta el valor predictivo positivo (VPP) de una prueba como la tuberculina, el cual es la probabilidad de que una persona que la presente positiva tenga realmente la infección tuberculosa, aplicada a las consideraciones enunciadas al comienzo, se puede decir en términos generales que, el punto de corte para los inmunodeprimidos debe estar más cerca de los 5 mm que para los inmunocompetentes, lo mismo para zonas de alta prevalencia de TBC y, también, cuando la finalidad sea tratar la infección latente tuberculosa a individuos en situaciones de alto riesgo de progresar a enfermedad tuberculosa [50].

Mientras no se tengan cifras válidas, es recomendable seguir las indicaciones de la *American Thoracic Society* [51]:

Tabla 2. Indicaciones de la American Thoracic Society

Induración \geq 5 mm	Induración \geq 10 mm	Induración \geq 15 mm
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infectados de VIH ▪ Contactos recientes de tuberculosos infectantes ▪ Personas con radiografía del tórax sospechosa de TBC antigua ▪ Inmunosuprimidos e ingesta crónica de esteroides 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Provenientes de alta prevalencia sin otros factores de riesgo ▪ Trabajadores de la salud ▪ Población carcelaria, drogadictos, silicóticos, gastrectomizados, diabéticos, insuficiencia renal, leucemias, linfomas, Ca. cabeza y cuello, desnutridos ▪ Infantes y adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sin factores de riesgo

12. Tratamiento de la tuberculosis

Después de los estudios llevados a cabo en Madras en 1956, sobre la seguridad de los tratamientos antituberculosos ambulatorios, quedaron atrás los conceptos arcaicos sobre el manejo de la TBC, que servían solamente para prolongar la incapacidad física y mental del paciente y para aumentar los costos del tratamiento. Hoy en día el tratamiento de la TBC se resume en una sola palabra: quimioterapia. En la actualidad, se dispone de un variado número de medicamentos, entre ellos, los más potentes y conocidos internacionalmente por sus siglas: isoniácida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), estreptomina (S) y etambutol (E).

El poder de la quimioterapia es tal que, asumiendo que los bacilos sean sensibles a los medicamentos, su administración correcta por un tiempo prudencial, curará 100% de las veces todos los casos de tuberculosis. Por tanto, a todo nuevo caso de TBC se le puede garantizar la curación total, y los programas de salud locales son los responsables últimos del éxito, al asegurar un apropiado servicio de diagnóstico y tratamiento.

Antes de entrar en los aspectos específicos del tratamiento de la TBC, debemos conocer y definir el glosario en relación con el tema.

Caso nuevo: paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o solo lo recibió por menos de cuatro semanas.

Cura: caso con baciloscopia inicial positiva que terminó el tratamiento y tuvo baciloscopias de esputo negativas en por lo menos dos ocasiones, una de ellas al concluir el tratamiento. El tratamiento concluye al cumplir el número de dosis establecidas.

Recaída: paciente previamente tratado para tuberculosis quien ha sido declarado curado o con tratamiento completo y es diagnosticado como tuberculosis bacteriológicamente positivo (baciloscopia o cultivo).

Fracaso: se considera fracaso a todo paciente con baciloscopia de esputo positiva al quinto mes o más durante el tratamiento. Se debe sospechar el fracaso cuando la baciloscopia sigue siendo positiva al cuarto mes, caso en el cual se solicitará baciloscopia al quinto mes; si ésta es positiva se deberá realizar cultivo y pruebas de sensibilidad de la muestra que no logra negativizar su cultivo de esputo, al completar correctamente todas las dosis del esquema de tratamiento ordenado.

Abandono: todo paciente que complete treinta o más días sin ingerir los medicamentos, en cualquier esquema de tratamiento, y en cualquier fase del mismo, aun cuando la unidad de salud no haya perdido contacto con el paciente.

Transferido: paciente diagnosticado, y por motivos diferentes fue remitido a otra institución, cuyo resultado final del tratamiento no se conoce.

Fallecido: paciente que falleció por cualquier causa durante el tratamiento.

Caso crónico: paciente que sigue presentando o vuelve a presentar baciloscopia positiva, tras haber terminado un esquema de retratamiento supervisado.

Contacto: toda persona que comparta el mismo hábitat con un paciente tuberculoso y, por tanto, amerita descartarle infección o enfermedad tuberculosa.

El poder de la quimioterapia es tal que, asumiendo que los bacilos sean sensibles a los medicamentos, su administración correcta por un tiempo prudencial, curará 100% de las veces todos los casos de tuberculosis.

12.1. Principios fármaco-biológicos del tratamiento

Todas las formas de TBC se pueden curar, si se conocen y respetan cuatro condiciones esenciales que deben tener los tratamientos: ser asociados, prolongados, supervisados y facilitados.

La moderna quimioterapia comenzó con el descubrimiento de la estreptomina por Waksman en 1944, y al comenzar a usarla se evidenciaron dos sorprendentes observaciones: primero, los pacientes presentaron una rápida y dramática mejoría de sus síntomas, de las lesiones radiológicas y negativización de las baciloscopias y cultivos. Segundo, después de esa mejoría, siguió una recaída de un gran porcentaje causada por bacilos resistentes [94]. Muy pronto, evidencias experimentales demostraron que en toda población tuberculosa, hay una pequeña proporción de organismos que por mutaciones al azar presenta una resistencia natural a los fármacos, que está en función del número inicial de la población bacilar, el tipo de medicamento administrado y la concentración de éste. Al administrar un solo medicamento se seleccionan las cepas mutantes naturales resistentes para ese fármaco, que no volverá a ser útil para el paciente, ya que la resistencia en tuberculosis, por ser cromosómica, es definitiva e irreversible.

El número aproximado de bacilos resistentes naturales a un solo medicamento se ha considerado así: 1 en 10^6 para la H; 1 en 10^8 para la R; 1 en 10^6 para la S; 1 en 10^5 para la E y 1 en 10^2 para la Z [48]. Por tanto, la posibilidad de que un organismo sea resistente natural a dos de las principales fármacos dados simultáneamente estaría en el orden de $10^6 \times 10^8 = 1$ en 10^{14} , y a tres medicamentos estaría en $10^6 \times 10^8 \times 10^6 = 1$ en 10^{20} , y así sucesivamente para cuatro medicamentos, lo que sería imposible para una población bacilar. Esas observaciones concluyeron en el concepto fundamental que, para todo paciente con TBC activa el tratamiento medicamentoso debe ser asociado, y también que nunca se debe añadir un solo medicamento a un esquema que ha fracasado.

Se ha teorizado, basados en lo que se conoce de la biología del bacilo tuberculoso, que existen tres subpoblaciones del mismo dentro del huésped, con variaciones en la velocidad de sus multiplicaciones, y que son interferidas en formas diferentes por los distintos fármacos [95]: a) las de crecimiento continuo, localizadas en las paredes de las cavernas, en contacto con el medio ambiente, que son las causales de las baciloscopias positivas y transmiten la enfermedad, las cuales son destruidas (actividad bactericida) muy rápidamente por la H, y en menor velocidad por la R y S, disminuyendo en forma veloz la infecciosidad, b) una población en medio ácido al interior de los macrófagos, los bacilos persistentes, causantes de las recaídas y sobre los cuales actúa eficazmente la Z, (actividad esterilizante) y c) población pequeña, incluida en el caseum sólido a pH neutro, con crecimiento esporádico y, por tanto, la R administrada durante todo el tratamiento, cubriendo esos crecimientos casuales, la elimina. Por último, hay una población sin actividad metabólica, durmiente totalmente, y al parecer solo las defensas propias del huésped pueden controlarla [96].

Como se observa, es necesario un tiempo suficiente de administración de diferentes fármacos para poder destruir todas esas poblaciones bacilares. Hubo un tiempo en que era necesario mantener tratamientos con isoniacida, estreptomina y ácido paramino salicílico (PAS) hasta por 24 meses; posteriormente, con el advenimiento de la rifampicina y la pirazinamida esas terapias se acortaron hasta 18, 12 y 9 meses y, en la actualidad hasta seis meses con los esquemas modernos, y esto se ha considerado "tratamiento acortado". Sin embargo, ningún esquema de tratamiento para TBC es adecuado si tiene tasas de recaídas mayores de 4%, y eso es lo máximo que hemos conseguido con la terapia de seis meses que, sin duda, sigue siendo un tratamiento prolongado.

Numerosos estudios han resaltado que menos de la mitad de los pacientes en un tratamiento médico mostraron adherencia a la prescripción, cualquiera que sea la enfermedad para la cual fueron prescritos. Para la TBC la adherencia podría ser aún más baja. En un seguimiento de 300 pacientes consecutivos dados de alta del New York City Hospital, con diagnóstico de TBC activa, solamente 11% se adhirió al tratamiento prescrito para autoadministración [97].

Las consecuencias de abandono al tratamiento de la TBC son varias. Primero, el paciente tendrá poca oportunidad de curar. Segundo, el paciente permanecerá infeccioso y podrá transmitir la enfermedad a otras personas vulnerables, y tercero, lo más importante, llevará al desarrollo de TBC multirresistente. Desdichadamente es difícil predecir con certeza cuáles pacientes no serán adherentes con la terapia [98]. Desde los tempranos días de la quimioterapia se reconoció esa dificultad, y eso está relacionado con dos razones: primero, los efectos colaterales indeseables de los medicamentos son comunes, y segundo, como ya se comentó, los pacientes bajo tratamiento experimentan una rápida mejoría de sus síntomas y, por tanto, desconocen la importancia de continuar tomando la medicación.

Entonces, fue evidente la necesidad para pacientes con TBC, sobre todo pulmonar infectante, instituir medidas que aseguraran la terminación del tratamiento, bajo la consideración que cortar la cadena de transmisión de la tuberculosis es un imperativo de la salud pública y, en consecuencia, los tratamientos deben ser supervisados.

La estrategia, promulgada por la OMS y conocida universalmente como DOT (*Directly Observed Therapy*), tratamiento directamente supervisado, se ha extendido y es obligatoria en la mayor parte del mundo y, esencialmente consiste en que los pacientes deben recibir los medicamentos antituberculosos, en cualquier sitio (centros de salud, lugar de trabajo y aun en casa) bajo la observación de una persona que asegure su ingesta. Cada DOT debe ser diseñado de tal manera que se ajuste al lugar de aplicación y a la situación y necesidad individual de cada paciente, y no a un diseño rígido que lo obligue a acudir todos los días al centro de salud, algunas veces lejano. Por eso, y siendo flexible en ciertas circunstancias, un familiar, un conviviente, un vecino debidamente capacitado por el programa, pueden ser los encargados del DOT, y también de recoger semanalmente los medicamentos y responder ante el programa.

A pesar de que no existen estudios controlados y aleatorizados del DOT, metanálisis y estudios observacionales han demostrado netamente sus beneficios, identificando tempranamente las no adherencias, los efectos adversos de los fármacos y la mala evolución clínica [99-101]. Por tanto, usando el DOT, por lo menos 90% de los pacientes pueden ser tratados de una manera humana, hasta completar la terapia. Sin embargo, persiste un grupo de pacientes recalcitrantes para quienes son necesarias medidas coercitivas, como detención carcelaria, la cual ha sido aprobada en más de cuarenta Estados en la Unión Americana.

La moderna quimioterapia comenzó con el descubrimiento de la estreptomina por Waksman en 1944, y al comenzar a usarla se evidenciaron dos sorprendentes observaciones: primero, los pacientes presentaron una rápida y dramática mejoría de sus síntomas, de las lesiones radiológicas y negativización de las baciloscopias y cultivos.

La facilitación del tratamiento debe brindársele a todo paciente con TBC activa y consiste esencialmente, en proporcionar medidas que alivien la carga de tomar múltiples medicamentos por largo tiempo, e incluye:

Terapia intermitente: los trabajos de Madras probaron que no era necesario un nivel continuo de inhibición bacteriana de isoniacida en el suero de los pacientes, para obtener un éxito terapéutico, y que una terapia bisemanal supervisada en pacientes ambulatorios,

fue más efectiva que la misma terapia diaria autoadministrada [102]. Además, hace mucho tiempo se sabe que una sola dosis de H inhibe el crecimiento del bacilo hasta por cuatro días, dando por resultado que administrar dos dosis semanales es igual a una dosis diaria, y solo es necesario aumentar la dosis de H en la toma bisemanal.

Hoy en día se acostumbra en esquemas intermitentes, iniciar con tres o cuatro fármacos bactericidas diariamente y después de un tiempo continuar con medicamentos bactericidas dos o tres veces por semana, hasta finalizar el tratamiento. Las ventajas son evidentes: a) tienen igual efectividad terapéutica que los esquemas diarios, b) tienen mucho mejor control, ya que ellos son enteramente supervisados, y c) hay notoria disminución de los efectos secundarios de los fármacos, ya que a pesar de que la dosis individual de H en el esquema intermitente es un poco más alta, la cantidad total en la semana es más baja que en el régimen diario. Es de anotar que si se usa la rifampicina en forma intermitente, no es necesario aumentar su dosis, ya que ella inhibe el crecimiento bacteriano hasta por ocho días [103, 104].

Tratamiento de dos fases: como se ha anotado anteriormente, al inicio del tratamiento existe la más alta población bacilar y, por tanto, es necesario emplear los más potentes, el mayor número y la más frecuente administración de medicamentos para destruir esa población y de esa manera negativizar el paciente y cortar la cadena de transmisión. La población restante está constituida por los bacilos persistentes, en menor cantidad y menor tasa de crecimiento, y ellos pueden controlarse con menor número de fármacos y menor frecuencia de administración, pero, debido a su lento crecimiento, por un tiempo más prolongado. Varios estudios demostraron que, por ejemplo, dos meses iniciales de tratamiento intensivo y diario, era tal su impacto sobre la población en multiplicación activa, que eran suficientes dos fármacos en la segunda fase, en forma intermitente, para curar todos los casos [105, 106].

Dosis fijas de fármacos en una sola presentación: se acepta que la principal causa de resistencia a los medicamentos en la TBC, es el abandono de la ingesta de ellos durante el tratamiento (resistencia secundaria), y lo más frecuente es el abandono de unos fármacos en los tratamientos autoadministrados por capricho o por efectos secundarios, y continuar la ingesta de otros causando la aparición de cepas resistentes a los abandonados pero, sobre todo, a los pocos que se continúan tomando en forma de monoterapia. Por ello, desde hace muchos años se ha intentado combinar la mayor parte de los medicamentos en una sola presentación, ya que o se toman todos o no se toma ninguno, evitando la aparición de resistencia, facilitando el tratamiento y la supervisión [107, 108]. La combinación de los dos más bactericidas, la H y R ya son de uso común, y la biodisponibilidad de esa asociación está fuera de discusión, y lo mismo sucede para la triple asociación de H+R+Z (Rifater®), no disponible aún en nuestro país, y ya se está ensayando la cuádruple asociación de H+R+Z+E.

12.2. Fármacos antituberculosos

El armamentario medicamentoso para tratar la TBC es amplio, con fármacos de primera línea que son los más potentes y de menor toxicidad, y los de segunda línea, menos bactericidas y con mayores efectos secundarios. Los primeros son:

Isoniacida (H), es el fármaco antituberculoso por excelencia. Actúa en todas las formas de la enfermedad y es el más eficaz contra los bacilos en multiplicación activa. Se absorbe por vía oral y alcanza altas concentraciones en las cavernas, caseum pulmonar y también en el líquido cefalorraquídeo. Su eficaz acción bactericida radica en bloquear la síntesis del ácido micólico, constituyente primario de la membrana del bacilo.

Su dosis calculada es de 5 mg/kg para adulto y de 10 a 15 mg/kg para niños, con una dosis diaria suficiente de 300 mg. Sus efectos adversos oscilan desde la polineuritis por interacción

con la vitamina B₆, principalmente en ancianos, diabéticos y alcohólicos, y que se debe prevenir asociando 50 a 100 mg diarios de piridoxina al tratamiento de la TBC, hasta la hepatitis, menos frecuente pero más peligrosa, con aumento de las transaminasas y que en casos excepcionales obliga a suspender la medicación en forma transitoria, la mayoría de la veces.

Rifampicina (R), agente bactericida. Su notable acción se manifiesta por la rapidez con que actúa sobre los bacilos, y ello explica su eficacia contra los bacilos persistentes de crecimiento esporádico y, también, contra los bacilos en multiplicación activa, pero en menor capacidad que la H. Al inactivar polimerasa ARN, inhibe la síntesis de ADN micobacteriano.

La dosis recomendada por vía oral es de 10 mg/kg para adulto, con dosis total de 600 mg diarios. Su manifestación tóxica más frecuente es la hepatitis, principalmente por colangitis e ictericia precoz con aumento de la bilirrubina, y también con aumento de transaminasas. Otros cuadros clínicos con púrpuras trombocitopénicas y un síndrome tipo viral (*flu like syndrome*) son menos frecuentes. También su acción se altera cuando se administra simultáneamente con ciertos antirretrovirales en pacientes con VIH.

Pirazinamida (Z), bactericida. Por actuar eficazmente en medio ácido, ejerce acción esterilizante sobre los bacilos intracelulares. Interfiere con el metabolismo de la nicotinamida y se transforma en el hígado en una sustancia activa, el ácido pirazinoico. Se emplea en dosis de 30 mg/kg con una dosis diaria en adulto de 1.500 mg. Produce ocasional hepatitis en la dosis recomendada, y artralgias por aumento del ácido úrico.

Estreptomina (S), primer bactericida empleado contra la TBC en la década del 40. Por ser de aplicación inyectable y con más frecuente resistencia primaria, ha disminuido su uso en condiciones operativas. Como aminoglucósido interfiere con la síntesis proteica y se elimina por el riñón. Su dosis es de 1 g diario por vía intramuscular, que generalmente puede disminuirse a la mitad en pacientes ancianos y debilitados. Su principal toxicidad está a nivel del nervio acústico con sordera o vértigos, y también sobre el riñón cuando hay enfermedad renal previa.

Etambutol (E), a pesar de ser un fármaco esencialmente bacteriostático, conserva su aplicación en el tratamiento de la TBC, por ayudar a disminuir la resistencia a los medicamentos bactericidas. Actúa inhibiendo componentes de la pared micobacteriana, y su dosis por vía oral oscila de 15 a 20 mg/kg diarios. Su efecto adverso más temido es la neuritis óptica retrobulbar, con disminución de la agudeza visual hasta la pérdida total de la visión, por lo que no debe emplearse en niños.

Los medicamentos considerados de segunda línea, menos eficaces y más tóxicos son:

Etionamida (ETH), empleada cuando se sospecha resistencia a los de primera línea. Actúa también inhibiendo el ácido micólico. A pesar de su buena acción, sus notorios y frecuentes efectos tóxicos digestivos, con náuseas, vómitos, e igualmente la hepatitis y alteraciones síquicas, limitan su empleo. Por vía oral a dosis de 750 mg diarios es la prescripción usual.

Kanamicina (KM), amikacina, capreomicina, como la estreptomina son aminoglucósidos, pero sin resistencia cruzada con ésta. Por tanto, sus efectos tóxicos sobre el nervio acústico son similares. Su dosis necesaria parenteral no debe sobrepasar el gramo diario.

Tioacetazona (TBI), bacteriostático oral. Por su escasa efectividad y su alta toxicidad es excepcionalmente empleado. Con manifestaciones de severas dermatitis hasta el Stevens-Johnson, además de anemia hemolítica y trombocitopenia, hacen peligrosa su administración. Se presenta unida a la isoniacida en tabletas que traen 300 mg de H y 150 de TBI.

Cicloserina (SC), antibiótico bacteriostático oral, con dosis entre 500 a 750 mg diarios, de escasa efectividad, que se usó décadas atrás combinada con la isoniacida y la estreptomina, pero fue prácticamente abandonada por su alta toxicidad para el sistema nervioso central, con estados sicóticos, intentos de suicidio, convulsiones, delirios y estados depresivos.

Ácido paraminosalicílico (PAS), bacteriostático oral, fue empleado en los albores del tratamiento de la TBC asociado con la estreptomina. Por su alta dosis necesaria, 10 mg en tabletas de 500 mg diarios, presentaba molestos efectos secundarios digestivos, con vómitos, diarreas y dolor abdominal.

Quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina), actúan inhibiendo el DNA-girasa. Se emplean cuando se enfrenta multirresistencia a los fármacos de primer orden. Últimamente, se ha implementado el uso de nuevas quinolonas, como la *levofloxacina*, *moxifloxacina* y *gatifloxacina*, al parecer, con mayor efecto sobre el bacilo. Su dosis oscila entre 500 a 1.000 mg. Sus efectos indeseables son náuseas, cefaleas, temblor y dermatitis.

En la combinación de dosis fijas, como *Rifaniazida*, *Rimactazid* (H+R), cada tableta trae 150 mg de H y 300 de R a dosis de dos cápsulas diarias; la triple combinación *Rifater* (H+R+Z), en cada preparación lleva 50, 120 y 300 mg, respectivamente, y a dosis de 4 a 5 tabletas diarias.

Lamentablemente, después de la aparición de la rifampicina, no ha surgido ningún nuevo fármaco 100% efectivo contra la tuberculosis, y la mayoría que mencionaremos a continuación se encuentran en etapa de investigación o en uso limitado.

Derivados de las rifamicinas: entre ellos la rifabutina y la rifapentina con campo de acción similar a la rifampicina, pero con resistencia cruzada entre ellas, lo que limita su utilización cuando hay resistencia a la rifampicina.

La rifabutina es un fármaco útil en pacientes VIH para reemplazar a la rifampicina, ya que tiene mínima inducción enzimática en el hígado y algunos estudios han demostrado acción para el manejo de las micobacterias ambientales.

La rifapentina, por su acción más prolongada, es un fármaco ideal para manejo intermitente, a pesar que por sus efectos secundarios falta definirle un marco de acción en el tratamiento de la TBC.

Derivados de las fluoroquinolonas: los más conocidos son la ofloxacina y ciprofloxacina por su uso en casos de multirresistencia. Los más recientes, levofloxacina y moxifloxacina necesitan estudios controlados para evaluar su real acción, dado su alto costo.

Derivados de macrólidos: la claritromicina y la azitromicina son macrólidos que *in vitro* muestran actividad contra las micobacterias. Su acción ha sido más estudiada frente a las micobacterias no tuberculosas.

Derivados de nitroimidazoles: fármacos similares al metronidazol que han demostrado acción bactericida contra *M. tuberculosis*, pero aún en fase de ensayo.

Experimentos con visión futurista se están llevado a cabo en la terapia antimicrobiana, en el ámbito de inmunoterapia, de anticuerpos monoclonales, nuevas vacunas y depósito de fármacos en liposomas, que facilitarían la administración de medicamentos y la adhesión al tratamiento.

Combinación de tabletas dosis fijas: es de considerar en los pacientes a tratar que se tiene también tabletas combinadas con dosis fijas de los principales medicamentos antituberculo-

Los medicamentos que ofrecen algunas ventajas como son la disminución en los errores de prescripción con adecuado ajuste de las dosis, un menor número de tabletas lo cual asegura una mayor adherencia al tratamiento por parte del paciente y, si no se logra tener un tratamiento supervisado, el paciente no podrá tener selectividad en la suspensión de un medicamento. Sin embargo, se deberá cuidar no tener una sobre o subdosificación del paciente adicionándose los riesgos de toxicidad o aparición de resistencias a los medicamentos.

Tabla 3. Presentaciones recomendadas por la OMS, drogas de dosis fijas

Droga	Presentación	Contenido en mg
Isoniacida + Rifampicina	Tableta	75 mg + 150 mg 150 mg + 300 mg
	Tableta o paquete de gránulos*	30 mg + 60 mg
Isoniacida + Etambutol	Tableta	150 mg + 400 mg
Isoniacida + Tioacetazona	Tableta	100 mg + 50 mg
Isoniacida + Rifampicina + Pirazinamida	Tableta	300 mg + 150 mg 75 mg + 150 mg + 400 mg
	Tableta o paquete de gránulos*	300 mg + 60 mg + 150 mg
Isoniacida + Rifampicina + Pirazinamida + etambutol	Tableta	75 mg + 150 mg + 400 mg + 275 mg

* Para uso en pediatría

De: *Essential Drugs*: WHO Model List (revised December 1999) in WHO drug information, 1999, 13(4)249-262.

12.3. Esquemas de tratamiento recomendados

Definidas y conocidas ampliamente las bases farmaco-biológicas del tratamiento para la TBC, empezaron a difundirse múltiples esquemas, y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) publicó, en 1988, una lista de ellos para el tratamiento de la TBC, con un menú de 16 asociaciones diferentes para la elección de cualquier país [109].

Cuando la prevalencia local de resistencia inicial a la Isoniacida es >4%, se recomienda administrar un esquema de 4 fármacos en la primera fase del tratamiento; dado que en nuestro país esa resistencia es del 9,5% [111], Colombia dispone del mejor tratamiento actualmente existente [112], por la eficacia de la asociación de medicamentos que emplea (cuatro bactericidas), de la duración mínima necesaria (seis meses), de la supervisión requerida (DOT) y la facilitación de su uso (dos fases, una de ellas intermitente y la H+R a dosis fija), con evidencia científica (A-II) que asegura la curación en 99% de los casos y evita la recaída en 97% de ellos [113-115]; además de ser gratuitos, tanto los métodos diagnósticos como el tratamiento.

Tabla 4. Esquema básico

Fase	Duración	No. Dosis	Medicamento	Dosis
Primera	8 semanas	48	Pirazinamida Estreptomicina	1.500 mg (3 tabl.) 1 g IM
	Lunes a sábado		H+R (H= 150 mg x caps.) (R= 300 mg x caps.)	2 cápsulas
Segunda	18 semanas	36	Isoniacida (H)	500 mg (5 comp.)
	Martes y viernes		H+R	2 cápsulas

Si hay contraindicación para la estreptomina usar etambutol 1200 mg (3 tabletas)
En >45 años y <50 kg, usar la estreptomina a dosis de media ampolla (500 mg)

12.3.1. Recomendaciones al esquema básico anterior

- Es obligatorio informar prontamente al servicio de salud respectivo, todo caso de tuberculosis diagnosticado (A-III).
- Ambas fases del tratamiento con estricto DOT (A-III).
- Si se deja de tomar alguna dosis, ella debe reponerse al final del tratamiento.
- Colocar en aislamiento a todo paciente sospechoso o confirmado de TBC pulmonar o laríngea, hasta que no sea contagioso (A-II).
- Algunos consideran que aun con baciloscopia positiva, después de dos semanas de tratamiento, el paciente puede retornar a su hogar, si sus contactos ya han sido estudiados y no están en alto riesgo de TBC (B-III).
- El esquema descrito sirve tanto para la TBC pulmonar como para la extrapulmonar (A-II).
- Se recomienda prolongar la segunda fase a siete meses en las siguientes circunstancias: a) TBC y VIH, b) severa enfermedad cavitaria en la RX inicial, c) cultivo positivo al terminar la primera fase, d) si no es posible incluir la pirazinamida en la primera fase del tratamiento, e) silicotuberculosis (A-III).
- A pesar que no hay estudios concluyentes sobre la prolongación de la segunda fase a siete meses en TBC miliar, meníngea, ósea y genitourinaria, algunos consideran su administración, dado que ellos pueden presentar tasas de recaídas mayores de 7% [116-120] (A-I y A-II).
- Algunos esquemas usan trisemanal las dosis de la segunda fase, solamente para asegurar la eficacia si hay olvido de una dosis (B-III).
- Tratamientos de menos de seis meses de duración no son recomendados por sus altas tasas de recaídas y fracasos [121, 122] (E-I).
- Durante el tratamiento de la TBC pulmonar, esputos para baciloscopia y cultivo deben practicarse a los dos, cuatro y seis meses, al finalizar el tratamiento (A-III).
- Ocasionalmente, en los controles se observa baciloscopia positiva y cultivo negativo. Se ha considerado que esas baciloscopias corresponden a bacilos muertos, no viables, en especial en pacientes con lesiones cavitarias (B-III).
- Pruebas de sensibilidad bacteriana deben practicarse en pacientes con cultivos positivos después de tres meses de tratamiento, y si son cultivos positivos después de cuatro meses de tratamiento, considerarlas como un fracaso y manejarlas como tal (A-III).
- No son esenciales controles radiológicos antes de terminar el tratamiento, pero sí es recomendado al finalizar, por si es necesario cualquier control en el futuro (B-III).
- En pacientes con clínica y RX considerados TBC, pero con baciloscopia y cultivo negativo al inicio del tratamiento, las evaluaciones radiológicas a los dos meses y al finalizar el tratamiento son esenciales (A-III).
- Con el esquema usado en Colombia no son necesarias las pruebas de función hepática en forma rutinaria, pero sí en alcohólicos y en antecedentes de hepatopatías al iniciar el tratamiento (A-III).

- Además de la evaluación bacteriológica, los pacientes deben tener control clínico mensual durante la primera fase para observar su evolución, efectos secundarios de los fármacos, y reforzar la adherencia, luego al cuarto y sexto mes al finalizar el tratamiento.
- Para los pacientes con TBC extrapulmonar, la frecuencia de sus controles dependerá del órgano comprometido.
- La finalización del tratamiento se basa en el número de dosis tomadas y no únicamente en el tiempo. En nuestro país, son 48 dosis en la primera fase y 36 en la segunda, para un tratamiento de seis meses.
- Se aconseja administrar la totalidad de los medicamentos diarios en una sola toma, preferiblemente en ayunas, y solo en caso de intolerancia se justifica el fraccionamiento.
- Debe haber visita domiciliaria para el estudio epidemiológico de campo, a través del Programa de Atención Básica (PAB).
- Debe educarse al paciente, su familia y sus contactos, sobre la tuberculosis.

12.4. Retratamientos

En términos generales, si hay necesidad de volver a instaurar un tratamiento a un paciente que ya ha sido tratado, esto se considera un retratamiento. Usualmente, eso está relacionado con fallas de organización en algún eslabón del equipo de salud, responsable del control de la TBC y corresponde a:

Recaída: como ya fue definido, suele ocurrir entre uno y dos años después de haber finalizado exitosamente un tratamiento previo. Generalmente es por bacilos persistentes o durmientes que no fueron completamente erradicados en la primera terapia, pero que permanecen sensibles a los fármacos esenciales, como ha sido demostrado en estudios [123, 124]; por tanto, el mismo esquema prescrito en el primer tratamiento puede usarse en la recaída. Se recomienda en todos los casos hacer cultivos para tipificación y pruebas de resistencia a los fármacos antituberculosos.

Reinfección: si la recidiva de la TBC se produce después de varios años del primer tratamiento exitoso, puede ser debido a una nueva infección por una cepa de *M. tuberculosis* diferente a la primera [125], es decir, una reinfección exógena, en la práctica de difícil comprobación, y el manejo es igual al recomendado para la recaída.

Abandono: la interrupción del tratamiento conlleva la posibilidad de fracaso, dependiendo de la etapa y la duración del abandono. Es de mayor riesgo la interrupción en la primera fase, cuando es más urgente destruir la población bacilar en multiplicación activa. Debido a que no existen pautas científicamente probadas, puede tenerse en cuenta el protocolo del *New York City Bureau of Tuberculosis Control Clinical Policies* de 1999, que recomienda (A-III):

- a. Si el abandono ocurrió durante la primera fase del tratamiento, por más de dos semanas, el tratamiento debe reiniciarse.
- b. Si la interrupción fue de menos de catorce días, el tratamiento debe continuarse y el número de dosis de la primera fase debe completarse.
- c. Si el abandono fue en la segunda fase, después de haber recibido más de 80% de la dosis programada, debe continuarse el tratamiento.

- d. Si el paciente ha recibido menos de 80% de la dosis y la interrupción fue de tres meses o más, el tratamiento debe reiniciarse.
- e. Al retornar después de la interrupción, debe solicitarse cultivo y pruebas de sensibilidad. Si el cultivo es positivo, el esquema puede ser reiniciado, si es negativo se pueden adicionar cuatro meses más de terapia.
- f. Siempre usar DOT después de un abandono y, si ya se empleaba, adicionar medidas complementarias para asegurar la adherencia.

Fracaso: implica necesariamente resistencia a uno o dos medicamentos, en un paciente que no consigue negativizar sus cultivos a pesar de una terapia adecuada, y generalmente hay sensibilidad a la H o R, o a una de ellas, y mientras se reciben los datos sobre sensibilidad, se debe instaurar un esquema de retratamiento. El Ministerio de Salud de Colombia recomienda el siguiente esquema [126] (A-III):

Tabla 5. Esquema

Fase	Duración	Dosis	Medicamento
I	3 meses (diaria)	72	H+R+Z+E+S+ETH
II	9 meses (diaria)	216	H+R+E+ETH

Si se comprueba resistencia a la isoniazida, suspenderla

Si hay resistencia a la estreptomina, suspenderla y usar amikacina o kanamicina

Si no hay etionamida, o intolerancia a ella, usar una quinolona

12.5. Tuberculosis multirresistente

Hace referencia a una tuberculosis, usualmente pulmonar, que presenta bacilos resistentes a uno o más fármacos antituberculosos, y cuando esa resistencia es para la isoniazida y la rifampicina, las más eficaces, se habla de multirresistencia.

Recuerde que la resistencia primaria es aquella observada en pacientes que nunca han recibido tratamiento para la TBC, pero como existe la duda de ingesta anterior, es preferible llamarla resistencia inicial. La resistencia secundaria o adquirida, es la resultante de previos tratamientos fallidos por una u otra razón. Generalmente, la multirresistencia es consecuencia de una resistencia adquirida, y en muy pocas ocasiones se observa en nuevos casos (resistencia inicial).

Las causas más frecuentes de la multirresistencia son la no-adherencia al tratamiento, pero también se observa cuando hay una prescripción inadecuada de medicamentos, cuando no hay un suministro regular de los fármacos y muchas veces por falta de una orientación adecuada y precisa por parte del equipo de salud al paciente sobre la importancia del cumplimiento del tratamiento. Por tanto, cada nuevo caso de multirresistencia debe ser considerado como una falla del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.

El esquema de manejo de una multirresistencia es una mezcla de fármacos de primera y segunda línea, y especialmente de los datos recolectados en el paciente sobre tratamientos anteriores, de la experiencia del especialista médico sobre el tema y de las pruebas de sensibilidad a los fármacos. Reconociendo la gravedad que significa para un paciente tuberculoso, no recibir los grandes beneficios de la isoniazida y la rifampicina, aun así, el arsenal medicamentoso con efecto sobre el bacilo es amplio para intentar una cura.

La mayoría de las veces es necesario iniciar un retratamiento para multirresistencia sin conocer los resultados de las pruebas de sensibilidad, en consecuencia, para iniciar empírica-

mente un esquema, se deben seguir como reglas de oro: *Nunca añadir un solo medicamento a un esquema que ha fracasado. Añadir por lo menos, tres nuevos fármacos que el paciente nunca haya recibido. Incluir un aminoglucósido inyectable, una quinolona y una oral tipo Etionamida. Si antes no recibió pirazinamida o etambutol, incluirlas.* Por no existir estudios controlados, esas y las siguientes recomendaciones provienen de expertos (A-III) [127, 128].

12.5.1. Dosis de los fármacos para multirresistencia

Aminoglucósidos:	15 mg/kg/diario
Etionamida:	5 a 10 mg/kg/diario
Pirazinamida:	20 a 30 mg/kg/diario
Quinolonas:	7 a 15 mg/kg/diario
Etambutol:	15 a 20 mg/kg/diario
Cicloserina:	5 a 10 mg/kg/diario
PAS:	10 a 12 mg/diario

12.5.2. Otros principios para el manejo de multirresistencia

- Manejo siempre por expertos en tuberculosis.
- Historia completa de los medicamentos anteriormente recibidos, número, fechas, resultado bacteriológico y si hubo prueba de sensibilidad.
- Siempre tener pruebas de sensibilidad.
- Manejo inicial hospitalario en lo posible, para observar reacciones a los fármacos y motivar a los pacientes.
- Certeza de contar siempre con los medicamentos de 1ª y 2ª línea para asegurar la exitosa terminación del tratamiento.
- Asegurar un estricto DOT y no usar tratamientos intermitentes.
- Se recomienda prolongar el tratamiento 12 a 18 meses después de negativización de los cultivos.

Esquema recomendado si hay resistencia a la H y R:

Fase inicial de tres meses: amikacina + ciprofloxacina + etionamida, etambutol y pirazinamida.

Segunda fase de dieciocho meses: etambutol, ciprofloxacina y etionamida.

- Considerar la cirugía para cavidades pulmonares localizadas, con razonable reserva funcional pulmonar y, en lo posible, negativización bacteriológica.
- Recordar que el rifabutín no puede usarse por resistencia cruzada con rifampicina.
- Recordar que cepas resistentes a la estreptomina, son sensibles a la amikacina.
- Recordar que entre las quinolonas hay completa resistencia cruzada.

12.6. Tratamiento de la infección tuberculosa latente

El tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL), antes conocida como quimiopprofilaxis o quimioprevención, está basado en el hecho, ya mencionado a propósito del diagnóstico de la infección TBC y la tuberculina, que hay una población numerosa infectada en riesgo de desarrollar TBC activa, y para la cual se han propuesto esquemas de manejo farmacológicos fuertemente recomendados (A-I), basados en el sistema de recomendación y validez, adoptado para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa [110].

En vista que la incidencia de TBC activa es mucho mayor en nuestros países en vías de desarrollo que en las naciones industrializadas, y que entre nosotros la mayor proporción de TBC activa proviene de infecciones recientes, en contraste con los países del primer mundo en los cuales el reservorio de antiguos infectados es la principal causa de TBC activa (tuberculosis de reactivación), *se tiene que la prioridad entre nosotros es la de detectar nuevos casos, curarlos y no gastar los recursos, siempre insuficientes, en la prevención de la TBC activa en los ya infectados, sin ningún impacto epidemiológico. Como Programa de Control de la Tuberculosis, solo cuando se hayan conseguido unas tasas de detección de casos y curación de ellos cercana al 85%, se pueden dedicar nuestros mayores esfuerzos y recursos al diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente.*

Sin embargo, se debe conocer que para ese reservorio en riesgo de TBC activa, instituciones de alto prestigio científico, como la *American Thoracic Society (ATS)*, el *Center for Disease Control and Prevention (CDC)* y la *European Respiratory Society (ERS)* han señalado grupos en riesgo y esquemas de manejo, para los cuales, con algunas diferencias de selección, recomiendan el TITL.

Luego de conocerse la eficacia de la isoniácida en el tratamiento de la TBC activa, comenzaron los estudios para valorar su actividad en la prevención de la tuberculosis en los ya infectados, y en 1965 la ATS la recomendó para tratar los convertidores recientes de la tuberculina y en secuelas crónicas pulmonares de TBC no tratada [129]; y enseguida, otros estudios recomendaron un amplio uso de la isoniácida, como “muy eficaz, barata y sin efectos secundarios”. Sin embargo, en 1970, se presentaron cuadros de hepatitis con muertes en algunos casos atribuidas a la isoniácida [130]. Ello condujo a una revisión sobre el punto de corte en la reacción a la PPD, para definir grados de riesgo y requisitos necesarios para ingresar a un TITL [50, 51], a los niveles de transaminasas para considerar riesgo de hepatotoxicidad, y a los estudios de otros fármacos, diferentes a la isoniácida, para el manejo de esas personas en riesgo. Por todo lo anterior, con estudios basados en grado de recomendación y en validez científica, actualmente hay cuatro regímenes recomendados para el tratamiento de la infección tuberculosa latente:

Tabla 6. Tratamiento

Fármaco	Duración	Intervalo	VIH (-)	VIH (+)
Isoniacida	9 meses	Diaria	A-II	A-II
Isoniacida	6 meses	Diaria	B-I	C-I
		Bisemanal	B-II	C-I
Rifamp + Pirazinamida	2 meses	Diaria	B-II	A-I
Rifampicina	4 meses	Diaria	B-II	A-I

12.6.1. Recomendaciones a los esquemas anteriores

- Antes de comenzar TITL, siempre descartar tuberculosis activa.

- El esquema de isoniacida diaria por nueve meses es el recomendado, tanto a los VIH negativos como a los positivos.
- Isoniacida diaria por seis meses ofrece buena protección y, desde el punto de vista costo-beneficio, es más favorable.
- Rifampicina + pirazinamida, por su corto tiempo de empleo, es recomendado en coinfectados con VIH.
- Rifampicina sola por cuatro meses en silicóticos es recomendada (A-I), también cuando haya intolerancia a la isoniacida y pirazinamida.
- En embarazadas en alto riesgo de TBC, isoniazida diaria o bisemanal.
- En embarazadas en riesgo bajo para TBC, los expertos recomiendan TITL después del parto.
- Para niños y adolescentes, isoniacida diaria o bisemanal por nueve meses.
- Para contactos de pacientes resistentes a H, administrar R+Z por dos meses.
- Para sospechosos de estar infectados por bacilos multirresistentes, y en alto riesgo de TBC, administrar Z+E o Z+ quinolona.
- Pruebas de funcionamiento hepático no de rutina en todo TITL, pero obligatorias en antecedentes de hepatitis, alcohólicos y mayores de 35 años.
- Imperativo DOT en todo esquema bisemanal.
- Los pacientes deben conocer los síntomas de intolerancia severos, para suspender fármacos y consultar.
- Los expertos recomiendan que la isoniacida debe ser suspendida si los niveles de transaminasas exceden tres veces el límite superior de lo normal asociado con síntomas, y cinco veces por encima de lo normal en asintómicos (A-III).

12.6.2. Grupos de alto riesgo para TITL

El CDC y ATS, basados en estudios, algunos con diseño tipo A-I y la mayoría del tipo A-II y A-III, han clasificado grupos de alto riesgo según el resultado de su prueba tuberculínica, ≥ 5 mm y en ≥ 10 mm, (**tabla 2**), [50, 51]), que oscilan desde coinfectados de VIH-TBC procedentes de zonas de alta incidencia de TBC, hasta procesos patológicos variados (diabéticos, silicóticos, cáncer, etcétera). Sin embargo, la *British Thoracic Society* (BTS) y la *European Respiratory Society* (ERS), evaluando la eficacia de la medida, el beneficio de reducir la TBC frente el riesgo de toxicidad, el riesgo de incluir casos de TBC activa y el costo operacional, solo consideran tres indicaciones indiscutibles del tratamiento de la infección tuberculosa latente [48, 132, 133]:

- Coinfección por VIH y TBC.
- Convertidores recientes de PPD, sobre todo en niños.
- Portadores de lesiones radiológicas sugestivas de TBC residual.

Le conceden alguna validez para el TITL a silicóticos, sobre la base de los estudios en Hong Kong [134], pero se la niegan a diabéticos y a pacientes bajo corticoterapia prolongada y, además, hay evidencia comprobada de la no-utilidad en VIH positivos pero anérgicos, o negativos al PPD, corroborado por un metanálisis [135].

En resumen, aceptando que el tratamiento de la infección tuberculosa latente no es una prioridad en nuestros países, con alta incidencia de TBC activa, bajas tasas de búsqueda y curación, debemos individualizar pacientes y circunstancias para considerar esa medida terapéutica, y hay cierta unanimidad para aplicarla en: a) PPD \geq de 5 mm en VIH positivos, b) convertidores recientes de la tuberculina, c) contactos de TBC bacilíferos, sobre todo en niños, d) personas con imágenes radiológicas sugestivas de TBC residual, e) en silicóticos y f) pacientes VIH, sea cual sea su PPD si están en contacto cercano con tuberculosos pulmonares bacilíferos.

En las personas bajo tratamiento prolongado con esteroides, a dosis mayores de 15 mg diarios, queda a juicio del especialista, ya que existe alguna evidencia que apoya el tratamiento con isoniacida [136].

Las dosis de los fármacos para el TITL:

Isoniacida: diaria (300 mg); bisemanal (900 mg)
Rifampicina: diaria (600 mg); bisemanal (600 mg)
Pirazinamida: diaria (2 mg); bisemanal (4 mg)

La terminación del tratamiento para infección tuberculosa latente, lo mismo que para la tuberculosis activa, debe estar basada en el número de dosis administradas al paciente y no solamente en el tiempo. Isoniacida por nueve meses debe alcanzar un mínimo de 270 dosis dentro de doce meses con menores interrupciones. Con isoniacida por seis meses, 180 dosis en un rango de nueve meses. La combinación de rifampicina + pirazinamida debe alcanzar 60 dosis como mínimo dentro de tres meses. El régimen de únicamente rifampicina debe tener por lo menos 120 dosis administrada dentro de seis meses.

12.6.3. Esquema de tratamiento básico normado en Colombia en pacientes con tuberculosis

El tratamiento del enfermo tuberculoso debe hacerse de manera ambulatoria, la hospitalización se realiza solo en casos especiales según el criterio médico o la condición del paciente en relación con su enfermedad.

Previo al inicio del tratamiento, todo paciente debe ser evaluado por el médico general quien diligenciará la tarjeta individual del paciente en sus partes correspondientes y ordenará el inicio del mismo.

La administración del tratamiento debe ser supervisada: el paciente toma los medicamentos bajo estricta observación. Los medicamentos se administran simultáneamente y toda la dosis diaria a la misma hora. No se debe fraccionar la toma.

Para mayores de 15 años se debe usar el tratamiento acortado supervisado (TAS o DOTS):

Tabla 7. Tratamiento acortado supervisado

Fase	Duración	No. Dosis	Medicamento	Dosis
Primera	8 semanas, lunes a sábado	48	Estreptomicina (S)	1 amp. x 1 g IM*
			Pirazinamida (Z)	3 tab. x 500 mg
			Asociación (R+H) Rifampicina + Isoniazida	2 cáps. x 300 mg de R 150 mg de H
Segunda	18 semanas, dos veces por semana	36	Isoniazida (H)	5 tab. x 100 mg
			Asociación (R+H)	2 cáps. x 300 mg de R
			Rifampicina + Isoniazida	150 mg de H

*500 mg para mayores de 50 años y peso menor de 50 kg. Máximo se debe administrar 1 g/día

En caso de que el paciente pese menos de 50 kg, debe ajustarse la dosis de acuerdo con su peso así:

- Rifampicina: 10 mg/kg/día
- Isoniacida: 5 mg/kg/día en la primera fase y 15 mg/kg/día en la segunda fase
- Pirazinamida: 25 mg/kg/día
- En aquellos casos en que haya contraindicación para el uso de la estreptomina, debe usarse el etambutol en dosis de 20 mg/ kg/día (3 tab. x 400 mg).

El paciente tiene que asistir al tratamiento todos los días durante la primera etapa, excepto los domingos, durante 8 semanas y el número mínimo de dosis es de 48. Durante la segunda fase, el paciente debe acudir dos veces por semana, durante 18 semanas, para un total mínimo de 36 dosis. El tratamiento debe ser completo. Si por cualquier circunstancia se ha dejado de tomar algunas dosis, éstas deben reponerse al final de la fase correspondiente hasta alcanzar las 48 dosis en la primera fase y las 36 en la segunda.

Tabla 8. Esquema de retratamiento supervisado

Fase	Duración	No. Dosis	Medicamento	Dosis
Primera	3 meses diario, lunes a sábado	72	Estreptomina	1 amp. x 1 g IM*
			Pirazinamida	3 tab. x 0,5 mg
			Etambutol	3 tab. x 400 mg
			Asociación (R+H) Rifampicina + Isoniazida	2 cáps. x 300 mg de R 150 mg de H
			Etionamida	3 tab. x 250 mg**
Segunda	9 meses diario, lunes a sábado	216	Etionamida	3 tab. x 250 mg**
			Etambutol	3 tab. x 400 mg
			Asociación R+H	2 cápsulas

* 500 mg para mayores de 50 años y peso menor de 50 kg. Máximo 1 g diario

** En caso de intolerancia gástrica, se puede reducir a dos comprimidos

Tabla 9. Tratamiento acortado supervisado para tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en menores de 15 años

Fase	Duración	No. Dosis	Medicamento	Dosis
Primera	8 semanas, lunes a sábado	48	Rifampicina R	10 mg/kg/día
			Pirazinamida Z	30 mg/kg/día
			Isoniazida H	5 a 10 mg/kg/día
Segunda	18 semanas, bisemanal	36	Isoniazida H	15 mg/kg/día
			Rifampicina R	10 a 15 mg/kg/día

12.6.4. Recaídas

En las recaídas, pulmonares o extrapulmonares, debe usarse el mismo esquema de tratamiento acortado supervisado prolongando la segunda fase hasta completar 63 dosis, y evaluando muy bien al paciente con el fin de determinar la causa de la recaída.

12.6.5. Reingreso de abandonos

Si al reingreso el paciente tiene baciloscopia directa de esputo positiva, requiere reiniciar el esquema completo, previa solicitud de cultivo y pruebas de sensibilidad. En caso de tener

baciloscopia de esputo negativa y haber recibido cuatro o más meses de tratamiento regular, se deja en observación sin medicamento alguno; si ha recibido menos de cuatro meses de tratamiento se debe reiniciar el esquema completo.

12.6.6. Fracasos

Se debe solicitar cultivo y pruebas de sensibilidad, y remitir a un nivel superior de atención para definir el inicio de retratamiento.

Para las formas extrapulmonares de la tuberculosis se emplea el esquema acortado supervisado durante seis meses. El diagnóstico se comprueba con cultivo de secreción o biopsia de tejido afectado. Los controles y seguimiento se realizarán de acuerdo con las guías.

En caso de tener baciloscopia de esputo negativa y haber recibido cuatro o más meses de tratamiento regular, se deja en observación sin medicamento alguno; si ha recibido menos de cuatro meses de tratamiento se debe reiniciar el esquema completo.

13. Vacuna BCG

Los franceses Albert Calmette y Camille Guérin, a partir de una cepa atenuada de bacilo bovino, produjeron en 1929 la primera y única vacuna contra la tuberculosis, y a pesar de su amplio uso, con más de tres billones de personas vacunadas, pocas medidas preventivas han producido tanta controversia como la BCG.

Cuando se amplió su aplicación, cada técnica de producción de la vacuna llevó a una heterogeneidad de cepas usadas para vacunación y distribuidas por varios laboratorios en el mundo, por lo que fue necesario por parte de la OMS, coordinar su estandarización y estabilizar cultivos mediante liofilización. Actualmente existen para uso cuatro variedades de cepas: la danesa, la francesa, la japonesa y la producida por laboratorios Glaxo, distribuidas mundialmente por la UNICEF.

La eficacia de la vacuna permanece incierta, a pesar de los numerosos estudios dirigidos a evaluarla, y su protección contra la tuberculosis en varios ensayos prospectivos ha oscilado de 80% en unas áreas a 0% en otras; las razones ofrecidas para esas amplias variaciones incluyen problemas metodológicos de los estudios, diferentes potencias en las cepas empleadas y la variable prevalencia de micobacterias no tuberculosas en las diversas regiones del mundo, que al predominar en zonas tropicales, confieren cierto grado de inmunización frente al contacto con bacilos tuberculosos virulentos, lo que tiende a disminuir el efecto protector de la BCG en esas poblaciones. Por ejemplo, en la investigación llevada a cabo en Chingleput, India, patrocinada por la OMS en 1968, con el máximo rigor metodológico y que involucró a más de 250.000 individuos mayores de un mes de edad, la BCG falló en demostrar cualquier efecto protector contra la tuberculosis, en un seguimiento de más de 15 años [137].

Colditz *et al.* revisaron en forma de meta-análisis todos los estudios conocidos hasta la fecha sobre la eficacia de la BCG [138] y hallaron una reducción notable de las formas graves de TBC posprimaria, como la diseminación hematogena y la meningitis tuberculosa y, a pesar de varias críticas al estudio, por no considerar factores como diferentes poblaciones y riesgos, ha quedado establecido, sin ninguna duda, que aun sin ofrecer una protección global, la BCG disminuye la mortalidad infantil producida por esas formas graves de TBC, en los países con alta y mediana prevalencia. Por tanto, su aplicación debe ser obligatoria. De hecho, la OMS continúa recomendándola y ya hace parte del Programa Ampliado de Inmunización (PAI), en muchos países como el nuestro.

En sus inicios, la BCG se administraba por vía oral y ahora se aplica por inyección intradérmica, de 0,1 mL de BCG liofilizado recientemente preparado, con jeringa y agujas especiales, en la cara exterior del antebrazo izquierdo, a 2 cm del hombro en el recién nacido y sin esterilización previa de la piel. La solución debe ser aplicada durante las primeras cinco horas de su preparación y debe ser protegida de la luz. En la mayoría de los países, se administra solo la mitad de la dosis, 0,05 mL, a los recién nacidos y la dosis total para los mayores de un año de edad. Antes, se acostumbraba hacer primero una PPD y solo los no reactivos se vacunaban. Ahora por razones operacionales, se hace la vacunación directa a todos los niños.

En el sitio de aplicación de la BCG se produce una pápula edematosa, que evoluciona a una úlcera pequeña que normalmente cicatriza en cuatro a seis semanas dejando una cicatriz deprimida nacarada. En general, la vacuna es inocua pero en ocasiones produce algunas complicaciones, como adenitis regional que puede fistulizar, necesitando drenaje quirúrgico, ya que el tratamiento con fármacos antituberculosos suele ser inefectivo. Se han informado casos de osteomielitis de huesos largos en niños y, excepcionalmente, se han visto episodios de diseminación hematógena, la llamada becegeitis, en personas con severa inmunodepresión, especialmente en los afectados por el VIH, por lo que en principio la BCG podría estar contraindicada en ellos.

Debemos añadir que la BCG interfiere con el resultado de la tuberculina, invalidando así la única prueba que tenemos para el diagnóstico de la infección tuberculosa, causa principal por la cual no se usa en los Estados Unidos, donde hay muy poca infección primaria. Por tanto, la aplicación masiva de la vacuna, entre nosotros, dificulta el diagnóstico y el tratamiento de la infección tuberculosa latente, que para algunos es mucho más eficaz que la dudosa protección de la BCG.

Sin embargo, Colombia, por ser zona de endemia mediana para la TBC, con un riesgo anual de infección cercano a 1%, nuestros niños están expuestos a un riesgo elevado de infección tuberculosa y, en muchos de ellos, a la enfermedad TBC posprimaria, para la cual, la BCG ofrece una considerable protección (B-III).

En sus inicios, la BCG se administraba por vía oral y ahora se aplica por inyección intradérmica, de 0,1 mL de BCG liofilizado recientemente preparado, con jeringa y agujas especiales, en la cara exterior del antebrazo izquierdo, a 2 cm del hombro en el recién nacido y sin esterilización previa de la piel.

14. Manejo en situaciones especiales

14.1. Tuberculosis y VIH

La irrupción del VIH cambió la epidemiología, la presentación clínica y, en cierta manera, el tratamiento de la tuberculosis, además de darle preponderancia al tratamiento de la infección tuberculosa latente. El virus de la inmunodeficiencia humana al atacar selectivamente los linfocitos CD4, la principal barrera protectora contra el bacilo tuberculoso, abona el campo para la reactivación endógena de cualquier foco latente bacilar, pulmonar o extrapulmonar, facilitando la progresión a tuberculosis activa inmediatamente después de la primoinfección y, ocasionalmente, también para reinfecciones exógenas.

La epidemia del VIH aumentó la incidencia de TBC, especialmente en zonas donde existían elevadas prevalencias entre adultos y jóvenes. Los organismos sanitarios estiman que hay en el mundo cerca de 2.000 millones de personas infectadas por *M. tuberculosis*, es decir, un tercio de la población mundial, más de 16 millones infectadas por el VIH, y de 6 a 7 millones de individuos coinfectados por ambos organismos. De esos doblemente infectados, 70% vive en África, 20% en Asia, 5% en el Caribe y Latinoamérica, en los países industrializados solo 5%.

El VIH es el factor de riesgo más importante para que una infección latente tuberculosa se convierta en enfermedad, y se considera que un coinfectado tiene 50% más de posibilidades que la población general de desarrollar una enfermedad tuberculosa en cualquier etapa de su vida. Es muy preocupante que los países más pobres estén llevando el gran peso de este mortal dúo, como en los países subsaharianos, donde 60% a 70% de los enfermos de TBC son VIH positivos, en su gran mayoría jóvenes y adultos en edad productiva. Lo anterior marca una gran diferencia epidemiológica, ya que mientras en los países del tercer mundo las dos infecciones coinciden en similitud de edades, en los desarrollados no es igual, porque mientras la infección por VIH está en los jóvenes, la de TBC afecta a los mayores de 50 años. *Recuerde que en personas sin VIH, el riesgo de desarrollar TBC es de 5% a 10% por toda la vida; en cambio; en el paciente con VIH, el riesgo de presentar TBC es del 10% por año de vida.*

En un histórico estudio, Selwyn *et al.* en New York [139], siguieron prospectivamente una cohorte de drogadictos enrolados en un programa de metadona. Tasas similares de PPD positivos se hallaron en grupos de VIH positivos y en otro grupo de VIH negativos, y ellos fueron seguidos durante dos años para determinar la tasa de desarrollo de TBC activa. Enfermedad tuberculosa se presentó en 8% de los VIH positivos y ninguno en los VIH negativos. Por tanto, la tasa de TBC activa fue 7,9 por 100 personas año en los VIH (+) y de 0,3 por 100 personas año en los VIH (-), confirmando el alto riesgo de desarrollar TBC en los infectados por VIH (A-II).

En la medida en que progresa la infección por VIH, disminuyen los linfocitos CD4 y el sistema inmune no puede impedir la activación de bacilos tuberculosos latentes; su diseminación hematogena, con siembra en varios órganos, especialmente la pulmonar sigue siendo la más frecuente y su diagnóstico está ampliamente ligado con el grado de inmunodepresión, que cuando es leve en su inicio sigue mostrando las formas usuales de TBC similares a los no infectados por VIH, con localizaciones pulmonares de predominio en lóbulos superiores, cavitarias en ocasiones y con síntomas respiratorios; en cambio, en extrema inmunodepresión, con recuento de CD4 <200 células/ μ L, predominan las manifestaciones sistémicas de fiebre, desgaste físico, anergia tuberculina y formas radiológicas pulmonares de primoinfección, como son las adenopatías mediastinales, infiltraciones basales, derrames pleurales y hematogenas, las formas atípicas de difícil diagnóstico para los no habituales a estas presentaciones. Estudios han demostrado que no existe mayor diferencia en la frecuencia de positividad bacteriológica con los no coinfectados.

El tratamiento de la TBC en los VIH sigue los mismos principios ya comentados en los no VIH, sin embargo, debemos tener en cuenta algunas particularidades en los VIH, dada la frecuencia en ellos de interacciones medicamentosas; reacciones paradójales y reinfecciones exógenas.

Esquemas de seis meses, con cuatro fármacos al inicio, H+R+Z+E por dos meses, y luego una segunda fase bisemanal H+R, por cuatro meses han sido asegurados en estudios controlados y aleatorizados (A-I), como los efectuados en Zaire [140], con buenos resultados clínicos y en conversión bacteriológica similares a los observados en los VIH negativos. Es de anotar que la tioacetazona no debe prescribirse en TBC con VIH, por sus frecuentes efectos secundarios graves de tipo dérmicos; tampoco la estreptomycinina, por su aplicación inyectable y riesgo de contaminación con VIH. Ambos medicamentos son remplazados por el etambutol como cuarto fármaco.

Observada la frecuente resistencia en VIH con grave inmunodepresión, CD4 <100 células, se recomienda trisemanal la segunda fase cuando se sospeche o compruebe ese bajo nivel de CD4 (A-III). También, cuando no haya una negativización bacteriológica al finalizar la primera fase, lo que conlleva una mayor frecuencia de recaída, se recomienda prolongar la segunda fase por siete meses, con tratamiento total de nueve meses (A-III) y, por las anteriores situaciones, asegurar con DOT cualquier esquema en pacientes VIH con TBC (A-II).

Observaciones clínicas desde los inicios de la quimioterapia en pacientes VIH evidenciaron interacción entre la Rifampicina y ciertos antirretrovirales, y guías previas del CDC seña-

laban una contraindicación, para la administración de R simultáneamente con inhibidores de proteasas (IP) y con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNR) [141], ya que al ser la rifampicina un potente inductor del sistema enzimático citocrómico hepático CYP450 disminuye marcadamente la actividad antirretroviral de esos agentes. Hoy se conoce que la rifampicina puede emplearse en TBC-VIH, con los antirretrovirales del tipo de efavirenz, ritonavir y con triple nucleósidos [142]. Además, otros medicamentos frecuentemente empleados en pacientes VIH tienen interacción con la rifampicina, que podrían requerir ajuste de dosis, como son las hormonas contraceptivas, dapsona, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, anticoagulantes, corticosteroides, aminoglicosidos, hipoglicemiantes, diazepam, betabloqueadores, anticonvulsivantes y teofilina.

Además de lo anterior, es aconsejable, en lo posible, no suministrar simultáneamente los tratamientos antituberculosos con los antirretrovirales, por el alto número de fármacos que necesitaría ingerir el paciente y lo difícil para individualizar los efectos secundarios de ambos regímenes. Expertos recomiendan iniciar con el tratamiento de la TBC y luego con los fármacos contra el VIH. Esa conducta (A-III) se apoya en varios hechos: a) la TBC es la única infección transmisible de las que complican el SIDA, b) curando la TBC disminuye la progresión del VIH y c) evita, por la circunstancia de interacción, tener que prescindir de una medicación tan potente como la rifampicina para el tratamiento de la TBC en un paciente VIH, ya que su ausencia ha sido ligada con altas recaídas y mortalidad.

Cuando no se pueda usar rifampicina simultáneamente con algunos antirretrovirales se puede suministrar un esquema de H-Z-S-E, diaria por 48 dosis, y luego continuar con H-E diaria por diez meses con estricto DOT, por la posibilidad de recaída o fracaso, debido a la ausencia de rifampicina. Es aconsejable la coordinación con los servicios locales del programa VIH para el manejo de estos pacientes.

Algunos expertos consideran, que todo coinfectado con TBC y VIH, al terminar exitosamente su tratamiento de la tuberculosis, debe seguir con isoniacida (B-III), pero no hay datos sobre la duración de esa medida.

Ha sido descrito que, ocasionalmente, los pacientes VIH bajo tratamiento antituberculoso presentan exacerbación de los síntomas y de las imágenes radiológicas, lo cual se ha atribuido a una recuperación de la respuesta de hipersensibilidad retardada, reacción paradójica [143]. Esas reacciones consisten en fiebre prolongada, adenomegalias y empeoramiento de las lesiones radiológicas, pero ellas no están asociadas con cambios en la bacteriología y, por lo general, los pacientes se sienten relativamente bien, sin signos de toxicidad. Pocas veces es necesario cambiar la terapia antituberculosa o antiviral. Si las adenomegalias u otras manifestaciones son severas, se continúa con las terapias y se administran esteroides por corto tiempo, buscando suprimir esa respuesta inmune aumentada.

No es obligatoria la práctica de serología para VIH en todo paciente con TBC, y solamente si existen factores de riesgo evidentes (homosexualidad, promiscuidad, etc.) debe solicitarse el examen, previa asesoría pretest, obteniendo la autorización del paciente después de brindarle suficiente información.

En relación con el tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) en los pacientes VIH se sabe que es prioritaria, dado el alto riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa activa en individuos coinfectados por el VIH y por *M. tuberculosis*, y se hace énfasis en que todo VIH con tuberculina ≥ 5 mm es candidato para tratamiento de esa infección TBC latente [135] (A-I). La administración de isoniacida por nueve meses ofrece una excelente protección (A-II), y la asociación de rifampicina y pirazinamida por dos meses, buscando costo-beneficio, podría ser superior (A-I).

Hoy día, es unánime el concepto de que en pacientes VIH con tuberculina negativa o anergia, la frecuencia de tuberculosis activa es baja y no se recomienda el uso de medicación preventiva en esa situación [144] (D-I).

La vacunación con BCG no es recomendada en pacientes VIH severamente deprimidos <200 CD4, por la posibilidad de siembra hematógena del bacilo vivo que contiene la vacuna [145] (D-II), sin embargo, la vacunación con BCG es apoyada por la OMS [146] a niños con VIH asintomáticos (C-III).

La reinfección exógena, que podría presentarse varios años después de haber sido tratada exitosamente una tuberculosis, es producida por cepas de bacilos tuberculosos diferentes al primer episodio, demostrado por el método de la huella digital DNA, con el análisis del polimorfismo de fragmentos de restricción (RFLP), evidenciando que las cepas aisladas eran diferentes de aquellas observadas en la enfermedad TBC inicial. Dicha situación ha sido observada en pacientes VIH negativos y con más frecuencia en VIH positivos [125]. El esquema de manejo para esa reinfección exógena, es similar al exitosamente usado en el primer tratamiento.

Si se presenta fracaso al tratamiento de la TBC en los coinfectados se debe utilizar el esquema ya conocido, que se emplea en pacientes no VIH. Si se documenta multirresistencia, debe remitirse al tercer nivel para manejo especializado.

Hoy día, es unánime el concepto de que en pacientes VIH con tuberculina negativa o anergia, la frecuencia de tuberculosis activa es baja y no se recomienda el uso de medicación preventiva en esa situación.

14.2. Tuberculosis infantil

La OMS estima que anualmente 8 millones de personas enferman de tuberculosis y, de esa cifra, aproximadamente 1.300.000 corresponden a menores de 15 años, y cerca de medio millón de menores mueren por la enfermedad. Colombia, como la mayoría de los países, ha presentado un descenso paulatino de la incidencia y mortalidad de la TBC en esas edades, sin embargo, con centenares de niños enfermos anualmente sigue siendo una prioridad su detección y cura.

El riesgo que el niño desarrolle TBC después de la primoinfección está relacionado con la edad del menor. Se conoce que 70% de los niños con tuberculosis son menores de cinco años, y a esa edad el riesgo de TBC hematógena y meníngea está aumentado [147], por tanto, la prontitud del tratamiento está en relación directa con el diagnóstico temprano.

Es conocido que la TBC del niño difiere de la del adulto en sus aspectos epidemiológicos, su presentación clínica, radiológica, bacteriológica y en ciertos aspectos del tratamiento. En menores de seis años, casi siempre la fuente de contagio es un adulto y con frecuencia es un miembro del entorno familiar, por ello, desde el punto epidemiológico, la búsqueda y estudio de esa fuente infecciosa es de suma importancia para el tratamiento de la TBC en el niño.

La presentación clínica refleja la rápida progresión en el niño sobre el estado de infección a enfermedad activa, con formas agudas de tuberculosis hematógena y meníngeas, febriles con postración del estado general; de difícil diagnóstico si no se piensa en la enfermedad, a estados larvados de semanas a meses con tos, fiebre y diaforesis, que en mayores de siete años adquiere la presentación clínica del adulto, y con formas extrapulmonares del tipo de linfadenopatía y derrame pleural.

La radiología del tórax, como en la TBC del adulto, es muy sensible pero poco específica, mostrando cuadros variables que van desde adenopatías mediastinales solitarias o en unión de infiltraciones parenquimatosas, formando el conocido complejo de Ghon, hasta infiltraciones

miliares, con formación de cavernas ocasionalmente y de observación más común en mayores de siete años. El derrame pleural tuberculoso casi siempre unilateral, que antes era patrimonio de estas formas infantiles, es observado en la actualidad en adultos e incluso en ancianos.

A pesar de que una tuberculina significativa por sí sola no hace el diagnóstico de TBC activa, su evidencia en un menor de edad es importante para conducir hacia un diagnóstico positivo en un niño sintomático. Sin embargo, ello pierde parte de su valor en Colombia, país que como muchos otros aplica la vacunación masiva de la BCG al nacimiento, ya que su positividad en esos casos podría interpretarse como un “falso positivo” por el antecedente de vacunación reciente. La recomendación de la guía para esa situación específica, es que cuando haya duda del valor de la PPD, es mejor asignar su positividad a una infección reciente y no a la vacunación con BCG.

El estudio bacteriológico, *gold standard* del diagnóstico de la TBC activa, es difícil de obtener en un niño incapaz de expulsar sus secreciones bronquiales, casi siempre deglutidas, e indica la necesidad de buscar el bacilo en el contenido gástrico, siendo necesario hospitalizarlo para practicar el lavado gástrico, así:

Por sonda nasogástrica introducida la noche anterior, fijándola y marcando el punto de fijación, a las 5 a.m. sin despertar al niño, con jeringa se aspira el contenido gástrico, el cual se deposita en un frasco estéril con fosfato trisódico al 10%, en proporción de 2 mL por 10 mL de muestra. Instalar por la sonda 50 mL de agua destilada estéril, aspirar nuevamente y colocar en el mismo envase y enviarlo rápidamente al laboratorio para baciloscopia y cultivo. Esa maniobra se efectúa durante tres días consecutivos. Cerca de 5% en el frotis y 40% en el cultivo del aspirado, son positivos [148] (B-III).

El tratamiento de la TBC infantil está basado en tres consideraciones: a) localización de la fuente de contagio, observación si ella está en tratamiento o no, y respuesta al tratamiento; si el contacto infeccioso no puede ser hallado, el niño se trata con el esquema estándar para su edad, b) la tuberculosis del niño, a diferencia del adulto, tiene una escasa población bacilar que la hace muy poco propicia para seleccionar mutantes naturales resistentes, lo que significa que con solo tres fármacos bactericidas, isoniazida, rifampicina y pirazinamida, se puede controlar la enfermedad, evitando así el uso de un cuarto medicamento como el etambutol, con riesgo potencial de neuritis óptica y de difícil control en menores, c) esquemas de seis meses de duración total, con fase intensiva inicial de los tres fármacos mencionados diarios y luego una segunda fase bisemanal con H y R.

Las dosis de los fármacos son isoniacida (10 a 15 mg/kg), rifampicina (10 a 20 mg/kg), pirazinamida (20 a 25 mg/kg) y etambutol (15 mg/kg).

Ese esquema y su duración han sido validados por estudios controlados [149], con eficacia mayor de 95% (A-I). Algunos prefieren extender la fase complementaria a siete meses con duración total de nueve, y otros han usado terapia trisemanal desde el comienzo con buenos resultados [150] (BIII). Expertos sostienen que formas severas de TBC, como miliares, meningeas y cavitarias en niños, deben tratarse con cuatro fármacos desde el inicio, a menos que se conozca la sensibilidad bacteriana [151] (B-III); además, debe suministrarse piridoxina en niños con bajo peso y siempre debe emplearse DOT (B-III).

En la mayoría de los casos, el tratamiento de la TBC en el niño será sin confirmación bacteriológica, y sus controles estarán enfocados a la mejoría clínica y radiológica. En países industrializados, podrán apoyarse para el diagnóstico en otras pruebas, como la PCR en muestras clínicas, con sensibilidad variable pero con especificidad cercana al 100%, haciendo la salvedad que, debido a su alto poder de confirmar un solo *Mycobacterium* en el organismo, hace difícil su interpretación en caso de primoinfección previa.

La mejor manera de prevenir la tuberculosis en el niño es el diagnóstico y tratamiento temprano de la TBC en el adulto, y ya comentamos las indicaciones, fármacos y dosis del tratamiento de la infección tuberculosa latente.

La tuberculosis congénita es rara, pero a menudo mortal. La infección puede ocurrir en forma transplacentaria por vía hematógena o por ingestión de líquido amniótico infectado durante el parto, y la enfermedad rara vez es sospechada, a menos que la madre sea una tuberculosa conocida.

15. Manejo en situaciones particulares

15.1. Embarazo

Antes de iniciar un tratamiento a una mujer hay que saber si está embarazada. La mayoría de los fármacos antituberculosos pueden ser empleados durante el embarazo, menos la estreptomycinina por sus efectos nocivos sobre el nervio acústico del feto (D-III). La rifampicina y la pirazinamida son seguras durante el embarazo. Si se utiliza H+R+Z+E, el tratamiento tiene una duración de seis meses; si se excluye el etambutol, H+R+Z por mínimo nueve meses. El diagnóstico de TBC en una embarazada no indica la terminación del embarazo y tampoco contraindica amamantar al recién nacido.

15.2. Enfermedad hepática

Si hay antecedentes de hepatitis y el paciente está asintomático, puede seleccionarse un esquema de H+R+Z+E con duración de seis meses. Otro régimen consiste en administrar H+S+E en la fase inicial, seguido de H+E en la segunda fase con duración de doce meses. Siguiendo recomendación del *United States Public Health Service*, un esquema con H+R+E por dos meses, seguido de H+R por siete meses para un total de nueve meses [152] (B-II y III), con controles de función hepática periódicos.

15.3. Insuficiencia renal

Las H+R+Z se eliminan por vía biliar, por tanto pueden administrarse en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda la administración de estreptomycinina o cualquier otro aminoglucosido, y el etambutol se puede usar ajustando la dosis al grado de insuficiencia renal. Por ello, un esquema de H+R+Z por dos meses, seguido por H+R de siete meses es recomendado y administrado después de la diálisis, si el paciente está sometido a este tratamiento. Expertos recomiendan administrar piridoxina a renales en diálisis (B-III).

15.4. Silicotuberculosis

Clásica primera fase con H+R+Z por dos meses, prolongando la siguiente a siete meses con H+R.

15.5. Tuberculosis y diabetes

Usualmente observada en diabéticos dependientes de insulina, con frecuentes localizaciones radiológicas pulmonares de formas atípicas. Se maneja con el esquema recomendado de H+R+Z+E por dos meses y, luego, H+R bisemanal por cuatro meses. Algunos recomiendan prolongar la segunda fase hasta completar 63 dosis. Siempre agregar piridoxina, 100 mg diarios, al tratamiento.

15.6. Tuberculosis pulmonar negativa al cultivo

Hasta 10% de los pacientes con TBC pulmonar se presentan con baciloscopias y cultivos negativos. En esos pacientes es necesario descartar otros procesos (cáncer, micosis, etc.) por todos los medios posibles (lavados y biopsias bronquiales y, ocasionalmente toracotomía); si el diagnóstico de TBC está correctamente basado en antecedente epidemiológico, imagen radiológica y clínica, apoyan un tratamiento clásico con H+R+Z+S, que debe ser controlado rigurosamente a los dos meses de tratamiento, para evidenciar si hubo mejoría clínica y radiológica y proseguir el esquema de segunda fase, para una duración total de seis meses. Algunos expertos consideran que en esta forma de TBC, una segunda fase de solo dos meses es suficiente, con 1,2 % de recaídas (B-III).

16. Otras medidas no medicamentosas

16.1. Cirugía en tuberculosis

Hubo un tiempo cuando, por falta de la rifampicina y pirazinamida, la cirugía tenía un papel preponderante en el manejo de la tuberculosis pulmonar. Como se anotó, la quimioterapia es el manejo de la TBC. A pesar de no existir evidencia científica concluyente, la cirugía conserva algunas indicaciones sobre las secuelas pulmonares localizadas postratamiento medicamentoso, como son los pulmones destruidos con bronquiectasias, hemoptisis masiva, estenosis bronquial irreversible y fístula broncopleural.

En la actualidad existen estudios no controlados, que demuestran una ayuda de la cirugía en el manejo de la TBC multirresistente con tratamiento medicamentoso previo, idealmente con cultivo negativo, no siempre posible [153], indicando siempre tratamiento posquirúrgico con fármacos por 12 a 24 meses (C-III).

16.2. Esteroides en tuberculosis

Después de estudios controlados, que demostraron la no utilidad del tratamiento con esteroides en la pleuresía tuberculosa, se redujeron las indicaciones de este medicamento a unas pocas situaciones, buscando únicamente su efecto antiinflamatorio en situaciones que lo demanden, siempre asociado con esquemas antituberculosos. Estas son (C-III):

- TBC meníngea.
- TBC miliar con cuadro de insuficiencia respiratoria aguda (SDRA).
- TBC pericárdica, en riesgo de constricción cardíaca.

16.3. Hospitalización en tuberculosis

Los estudios de Madras, ya comentados, demostraron desde los albores de la quimioterapia, la ventaja del tratamiento ambulatorio desde el punto de vista médico y sociológico. La hospitalización de un paciente tuberculoso, con costos aumentados, solo está justificada en las siguientes situaciones:

- Estado grave del paciente, por TBC u otras patologías asociadas.
- Hemoptisis severa.
- Manejo de severos efectos secundarios de los fármacos antituberculosos.
- Retratamiento de TBC con medicamentos más tóxicos de segunda línea, en su etapa inicial.

17. Actividades de vigilancia en salud pública

Remitirse al protocolo de vigilancia epidemiológica respectivo del Instituto Nacional de Salud y diligenciar los registros individuales correspondientes.

18. Flujogramas

Guías para el manejo de la tuberculosis

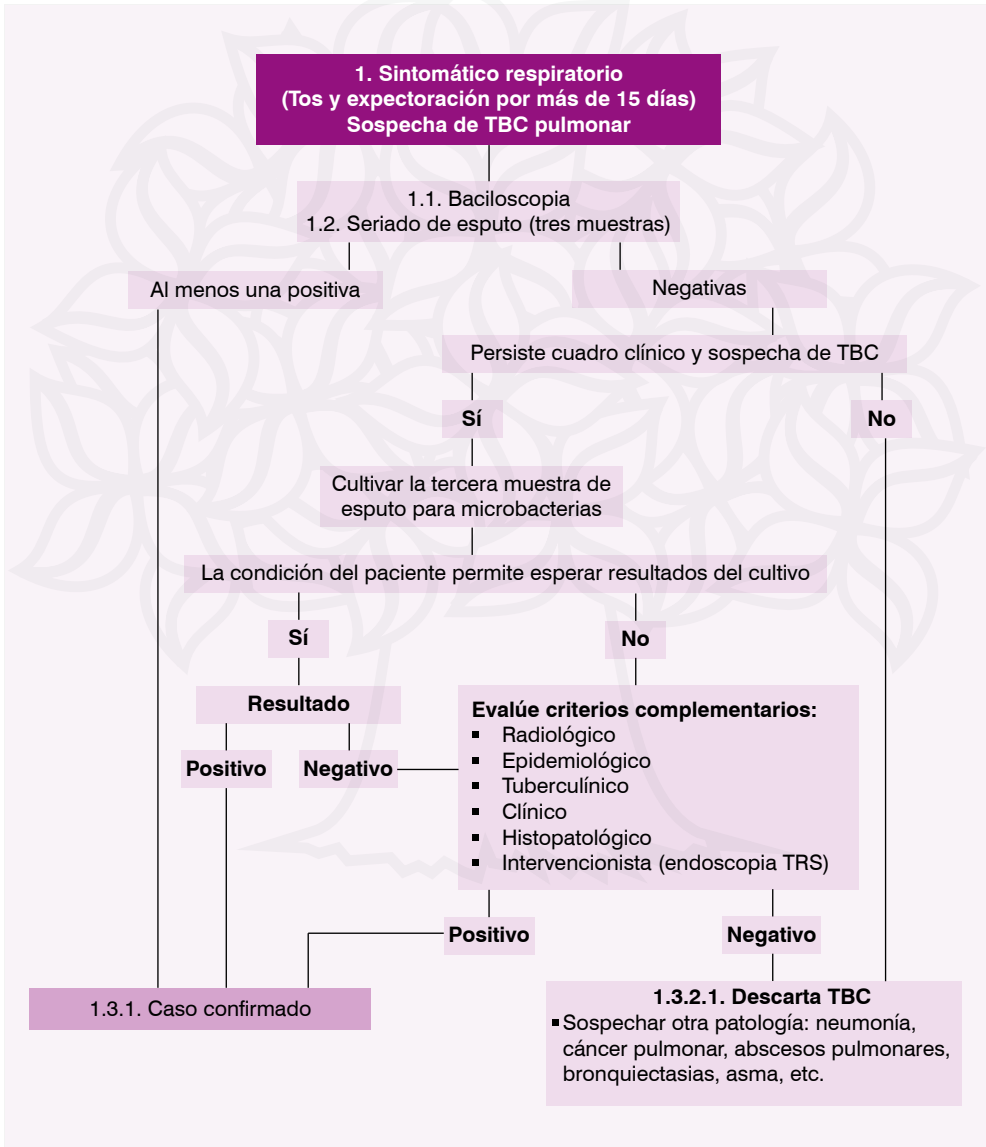


Figura 1. Detección y diagnóstico de casos pulmonares.

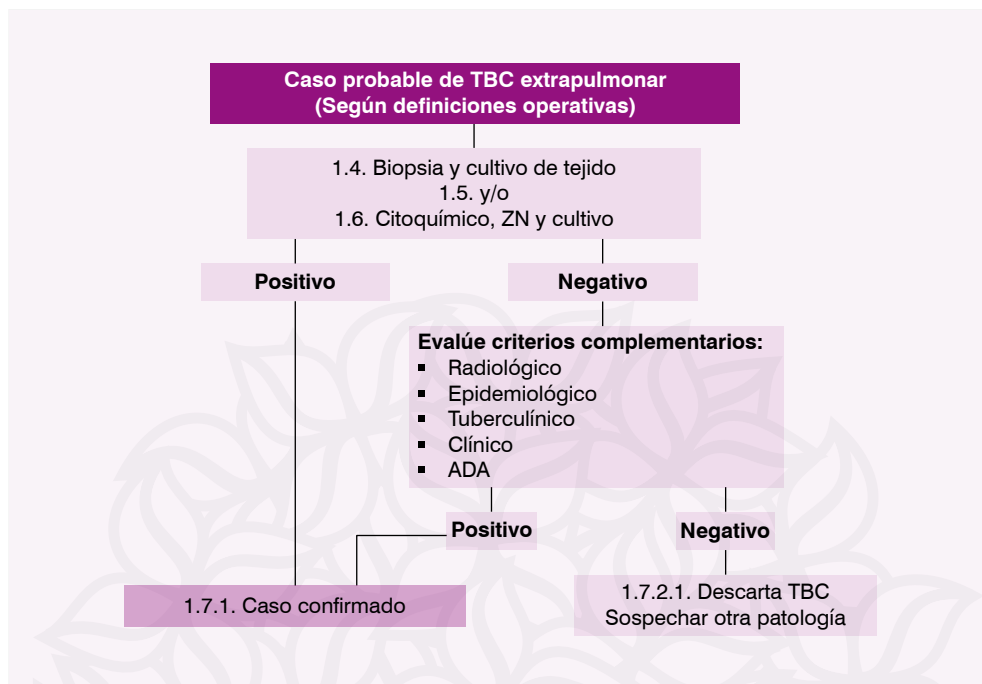


Figura 2. Diagnóstico de casos extrapulmonares.

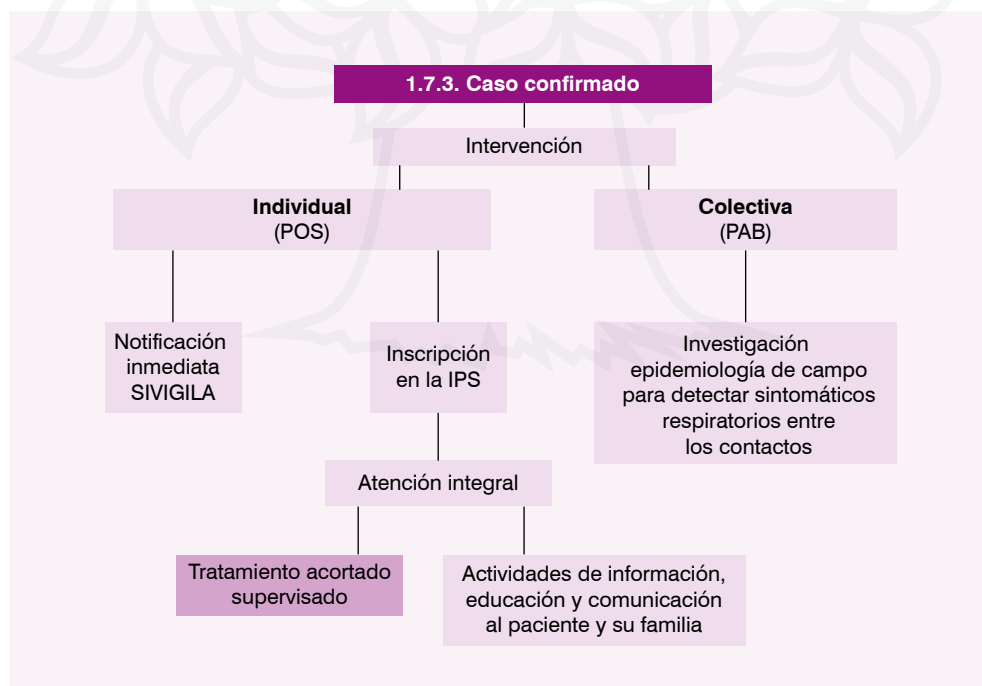


Figura 3. Tratamiento.

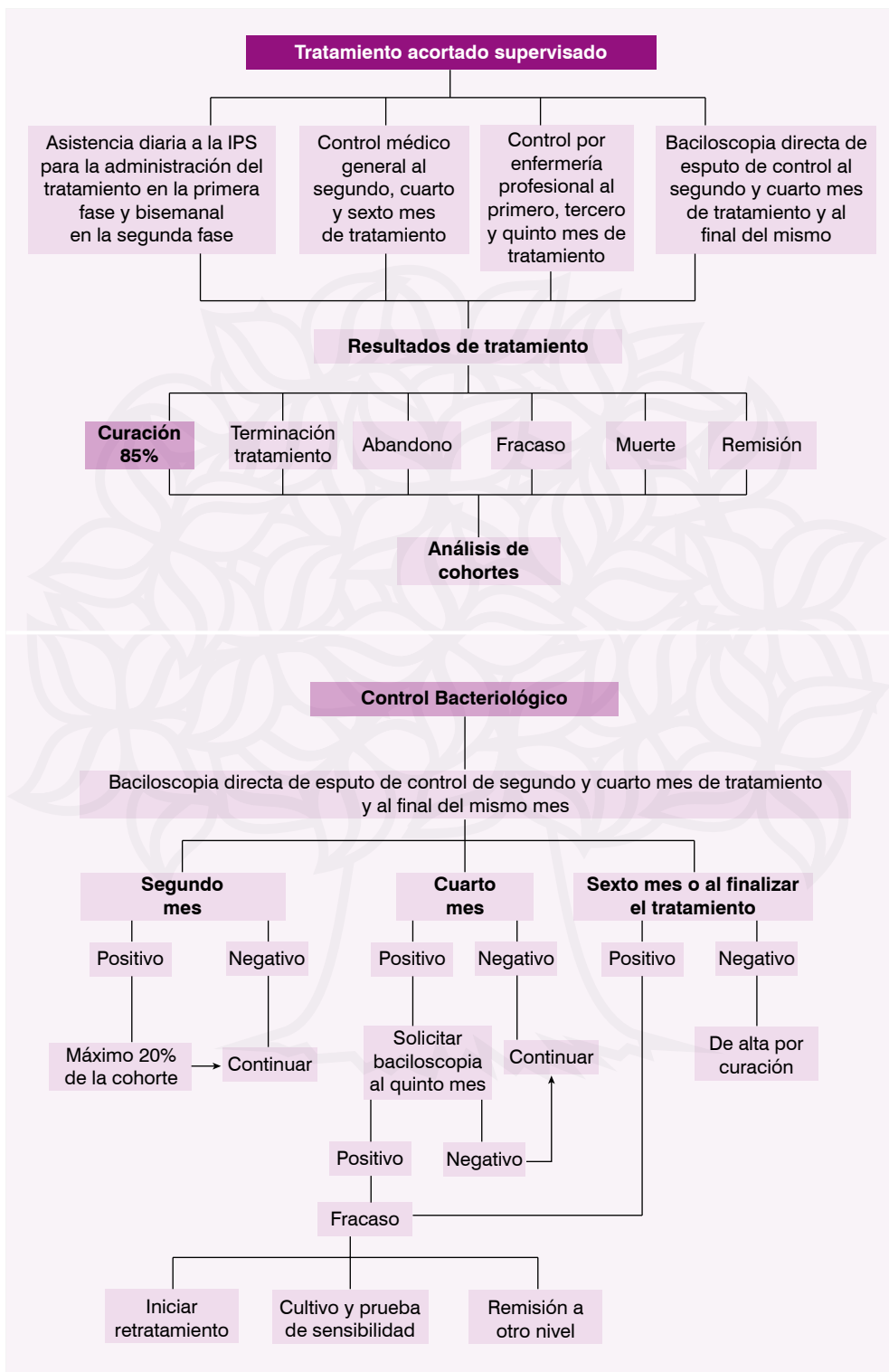


Figura 4. Seguimiento.

Tabla de resumen de recomendación y nivel de evidencia	
Es obligatorio informar prontamente al servicio de salud respectivo, todo caso de tuberculosis diagnosticado	(Grado de recomendación A - Nivel de evidencia III)
Colocar en aislamiento a todo paciente sospechoso o confirmado de TBC pulmonar o laringea, hasta que no sea contagioso	(Grado de recomendación A - Nivel de evidencia II)
Tratamientos de menos de 6 meses de duración, no son recomendados por sus altas tasas de recaídas y fracasos	(Grado de recomendación E - Nivel de evidencia I)
Durante el tratamiento de la TBC pulmonar, esputos para baciloscopia y cultivo deben practicarse a los dos, cuatro y seis meses, al finalizar el tratamiento	(Grado de recomendación A - Nivel de evidencia III)
Pruebas de sensibilidad bacteriana deben practicarse en pacientes con cultivos positivos después de tres meses de tratamiento y, si son cultivos positivos después de cuatro meses de tratamiento, considerarlos como fracaso y manejarlos como tal	(Grado de recomendación A - Nivel de evidencia III)
No son esenciales controles radiológicos antes de terminar el tratamiento, pero sí es recomendado al finalizar, por si es necesario cualquier control en el futuro	(Grado de recomendación B - Nivel de evidencia III)
Pacientes con clínica y RX considerados TBC pero con baciloscopia y cultivo negativo al inicio del tratamiento, evaluaciones radiológicas a los dos meses y al finalizar el tratamiento son esenciales	(Grado de recomendación A - Nivel de evidencia III)
Con el esquema usado en Colombia, no son necesarias las pruebas de función hepática en forma rutinaria, pero sí en alcohólicos y en antecedentes de hepatopatías al iniciar el tratamiento	(Grado de recomendación A - Nivel de evidencia III)
Se recomienda la aplicación de BCG masiva al nacer	(Grado de recomendación B - Nivel de evidencia III)
Si el abandono ocurrió durante la primera fase del tratamiento, por más de dos semanas, el tratamiento debe reiniciarse. Si la interrupción fue de menos de 14 días, el tratamiento debe continuarse y el número de dosis de la primera fase debe completarse. Si el abandono fue en la segunda fase, después de haber recibido más de 80% de la dosis programada, debe continuarse el tratamiento. Si el paciente recibió menos del 80% de la dosis, y la interrupción fue de tres meses o más, el tratamiento debe reiniciarse	(Grado de recomendación A - Nivel de evidencia III)
Al retornar después de la interrupción, debe solicitarse cultivo y pruebas de sensibilidad. Si el cultivo es positivo, el esquema puede ser reiniciado, si es negativo se pueden adicionar cuatro meses más de terapia	
Siempre usar DOT después de un abandono y, si ya se empleaba, adicionar medidas complementarias para asegurar la adherencia	
La mayoría de las veces es necesario iniciar un retratamiento para multirresistencia sin conocer los resultados de las pruebas de sensibilidad, en consecuencia, para iniciar empíricamente un esquema, como regla de oro a seguir, debemos: nunca añadir un solo medicamento a un esquema que ha fracasado. Añadir por lo menos tres nuevos fármacos que el paciente nunca haya recibido. Incluir un aminoglucósido inyectable, una quinolona y una oral tipo etionamida. Si antes no recibió pirazinamida o etambutol, incluirlas	(Grado de recomendación B - Nivel de evidencia III)
Dada la frecuencia de observar resistencia en VIH con grave inmunodepresión, CD4 <100 células, se recomienda trisemanal la segunda fase cuando se sospeche o compruebe ese bajo nivel de CD4 (A-III). También cuando no haya una negativización bacteriológica al finalizar la primera fase, lo que conlleva una mayor frecuencia de recaída, se recomienda prolongar la segunda fase por seis meses, con tratamiento total de nueve meses y, por las anteriores situaciones, asegurar con DOT cualquier esquema en pacientes con VIH con TBC	(Grado de recomendación A - Nivel de evidencia III)
Tuberculosis infantil: las dosis de los fármacos son isoniacidas (10 a 15 mg/kg), rifampicina (10 a 20 mg/kg), pirazinamida (20 a 25 mg/kg) y etambutol (15 mg/kg)	(Grado de recomendación A - Nivel de evidencia I)
Formas severas de TBC, como miliares, meníngeas y cavitarias en niños, deben tratarse con cuatro fármacos desde el inicio, a menos que se conozca la sensibilidad bacteriana [151]; además, debe suministrarse piridoxina en niños con bajo peso	(Grado de recomendación B - Nivel de evidencia III)

Bibliografía

1. **Raviglione M, Snider DE, Kochi A.** Global epidemiology of Tuberculosis. Morbidity and Mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273: 220-226.
2. **Koch R.** Die actiologie der Tuberculose. Traducción. *Bol Unión Int Tuberc* 1981; 56-95.
3. **Wayne LG.** Microbiology of the tubercle bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125 (Suppl): 31-41.
4. **Loudon RG, Spohn SK.** Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 109-111.
5. **Welles WF.** Airborne contagion and air hygiene. Cambridge: Harvard University Press. 1995: 42-45.
6. **Loudon RG, Roberts RM.** Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 435-442.
7. **Riley RL, Mills CC, Grady E et al.** Infectiousness of air from a tuberculosis ward. *Am Rev Respir Dis* 1962; 84: 511-525.
8. **Houk VN, Baker JH, Sorensen K.** The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch Environ Health* 1968; 16: 26-35.
9. **Cohen S, Pick E, Oppenheim J.** Eds, *Biology of the Lymphokines*. New York. Academic Press, 19: 1-626.
10. **Flesch IE, Kaufmann SH.** Activation of tuberculostatic macrophage activities by Interferon gamma, Interleukin 4 and Tumor Necrosis Factor. *Infect Immun* 1990; 58: 2675-2677.
11. **Rook GA.** The role of activated macrophages in protection and immunopathology in tuberculosis. *Res Microbiol* 1990: 142.
12. **Dannerberg AM.** Pathogenesis of tuberculosis. In: *Fisman AP, ed. Pulmonary Diseases*, New York: McGraw-Hill Co. 1980: 1264-1281.
13. **Mackness GB.** The immunology of antituberculous immunity. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 337-344.
14. **Youmans GP.** Relation between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1975; 11: 109-118.
15. **Canetti G.** *The tubercle bacillus in the pulmonary lesion of man*. New York. Springer, 1995.
16. **Sifford M, Bates JH.** Host determinants of susceptibility to *M. Tuberculosis*. *Semin Respir Infect* 1991; 6: 44-50.
17. **Dannenberg AM, Sugimoto M.** Liquefaction of caseous foci in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 257-259.
18. **Yamamura Y.** The pathogenesis of tuberculous cavities. *Advances Tuberculosis Research* 1958; 9: 13-37.
19. **Stead WW, Bates JH.** Evidence of a "silent" bacillemia in primary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1971; 74: 559-561.
20. **Rosman MD, Mayock RL.** *Pulmonary tuberculosis*. In *Schlossberg D. (ed) Tuberculosis*. New York, Springer-Verlag, 1988: 61-70.
21. **Bloom BR, Murray CJR.** Tuberculosis. A reemerging killer. *Science* 1992; 257: 1055-1064.
22. **Schluger C, Rom WN.** The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 679-691.
23. **Stead WW.** Pathogenesis of the first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 729-745.
24. **Shoemaker SA, Fisher JH, Jones WD et al.** Restriction fragment analysis of chromosomal DNA defines different strains of *M. Tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 210-213.
25. **Raleigh JW, Wichelhausen RH, Rado TA et al.** Evidence for infection by two distinct strains of *M. tuberculosis* in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 497-503.
26. **Myers JA.** The natural history of tuberculosis in the human body. *JAMA*. 1965; 194: 184-190.
27. **Chapman JS, Dyerly M.** Social and other factors in intrafamilial transmission of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 48-60.
28. **Gryzbowski S, Styblo K, Dorken E.** Tuberculosis in Eskimos. *Tubercle* 1976; 57: S1-S58.
29. **Comstock GW.** Frost revisited: The modern epidemiology of tuberculosis. *Am J Epidemiol* 1975; 101: 363-382.
30. **Horowitz O, Wilbek E, Erikson P.** A longitudinal study on the risk of tuberculosis in the general population of a low prevalence area. *Bull WHO* 1969; 41: 95-113.
31. **Ferebee SH.** Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1969; 17: 28-106.
32. **Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF.** The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 131-138.
33. **Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA et al.** Height, Weight, tuberculosis infection and tuberculosis disease. *Arch Environ Health* 1971; 22: 106-112.
34. **Reichman KB, Felton CH, Edsall JR.** Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch Intern Med* 1979; 39: 337-339.
35. **Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P.** Tuberculosis complicating neoplastic disease. *Cancer* 1974; 33: 850-858.
36. **DiBenedetto A, Diamond P, Essig HC.** Tuberculosis following subtotal gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 134: 586-588.
37. **Chaisson R, Schechter G, Thever C et al.** Tuberculosis in patients with AIDS. A population based study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 570-574.
38. **Millar JW, Horne NW.** Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet* 1979; 1: 1176-1178.
39. **Comstock GW, Cauthen GM.** *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach*, Reichman LB, Hersfiels ES, ed. New York: Marcel Dekker; 1993.
40. **Styblo K.** *Epidemiology of tuberculosis*. The Hague. VEB. Gustav Fischer Verlag Jina 1984: 82-100.
41. **World Health Organization:** Tuberculosis Control. Technical Report Series 671, 1982.
42. **TB.** WHO report on the tuberculosis epidemic. 1996.
43. **WHO report.** Global Tuberculosis Control. 2000.
44. **Raviglione MC.** The TB epidemic from 1992 to 2002. *Tuberculosis* 2003; 83: 4-14.
45. **Ministerio de la Protección Social.** Colombia. Programa de patologías infecciosas. 2004.

46. **American Thoracic Society.** Center Disease Control. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med (Suppl.)* 2000; 161: S221-S243.
47. **American Thoracic Society.** The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 356-363.
48. **Camirero JA.** Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. UICter. 2003.
49. **Rose DN.** Interpretation of the tuberculin skin test *J Gen Intern Med* 1995; 10: 635- 642.
50. **Center for Disease Control.** 1994, Core Curriculum on Tuberculosis: What the clinician should know, 3rd ed. US Department of Health and Human Services.
51. **American Thoracic Society.** Diagnostic standarts and clasification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
52. **Pesanti EL.** The negative tuberculin test, HIV and anergy panels. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1699-1709.
53. **Center for Disease Control and Prevention.** 1996, the role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. *MMWR* 45: RR-4.
54. **Echeverry J, Ardila E.,** Pruebas diagnósticas y procesos diagnósticos. En: Ardila E, Sánchez R, Echeverry J. Estrategias de investigación en medicina clínica (2001). Bogotá. Ed. El Manual Moderno: 135-168.
55. **Kiblaw SS, Jay SJ, Stonehill RB, Norton J.** Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 20-24.
56. **Chung DK, Hubbard WW.** Hyponatremia in untreated active pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 592-597.
57. **Shinnick T, Good R.** Diagnostic mycobacteriology laboratory practices. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 291-299.
58. **Pomputius W, Rost J, Dennehy PG et al.** Standardization of gastric aspirate technique improve yield in the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatric Infect Dis J* 1997; 16: 222-226.
59. **DE Gracia J, Curull V, Vidal R, et al.** Diagnosis value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis. *Chest* 1988; 93: 329-332.
60. **Farga V.** Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. En: Farga V, ed. *Tuberculosis.* Santiago de Chile: Edit. Mediterráneo, 1992: 103-117.
61. **Hobby GL, Holman AP, Iseman MD et al.** Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patient with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997; 4: 94-104.
62. **Yeager HJ, Lacy J, Smith L et al.** Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 998-1004.
63. **Laboratory Directors and Center for Disease Control.** *Mycobacterium Tuberculosis: Assessing Your Laboratory.* US. Government Printing Office, Washington, DC. 1995.
64. **Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR, et al.** Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smearnegative specimen. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 384-388.
65. **Enarson DA, Rieder HL, Arnadotiir T. et al.** Manejo de la tuberculosis, Guía para los países con escasos recursos económicos. 5ª ed. París: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, 2000.
66. **Burman WJ, Jones BE.** Clinical and radiographic features of VIH-related tuberculosis. *Semin Respir Infect* 2003; 18: 263-271.
67. **Johnson TM, McCann W.,** Tuberculous bronchopleural fistula. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 30-41.
68. **Ocaña J, Martínez-Vasquez JM, Segura RM et al.** Adenosine Deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest* 1983; 84: 51-53.
69. **Stead WW, Eichenholtz A, Strauss HK.** Operative pathologic findings in 24 patients with syndrome of idiopathic pleuresy with effusion presumably tuberculous. *Am J Respir Dis* 1955; 71: 473-502.
70. **Pastores SM, Naidich DP, Aranda CP et al.** Intrathoracic adenopathy associated with pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1993; 103: 1433-1437.
71. **Kent DC.** Tuberculous lymphadenitis: no a localized disease process. *Am J Med Sci.* 1967; 254: 866-874.
72. **Christensen WI.** Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine.* 1974; 53: 377-390.
73. **Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, et al.** Genitourinary tuberculosis; clinical features in a general hospital. *Am J Med* 1977; 63: 410-420.
74. **Gutman L.** Extrapulmonary tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 1993; 4: 250-260.
75. **Martini M, Ouahes M.** Bone and joint tuberculosis: a review of a 652 cases. *Orthopedic* 1988; 11: 861-866.
76. **Jain R, Sawhney S, Berry M.** Computed tomography of vertebral tuberculosis: patterns of bone destruction. *Clin Radiol* 1993; 47: 196-199.
77. **Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al.** Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 668-672.
78. **Brooks JB, Daneshvar MI, Haberberger RL.** Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by frequency-pulsed electron capture gas-liquid chromatography detection of carboxylic acids in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 989-997.
79. **Chin DP, Yajko DM, Hadley WK et al.** Clinical utility of a commercial test based on the polymerase chain reaction for detecting M. Tuberculosis in respiratory specimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1872-1877.
80. **Palma R, Lizarazo J, Vergara I. et al.** La infección tuberculosa del Sistema Nervioso Central. Estudio de 86 casos en el hospital San Juan de Dios. Bogotá. *Acta Med Colomb* 1988; 13: 106-122.
81. **Bahemuka M, Murungi JH.** Tuberculosis of the nervous system: study of 39 cases in Riyad, Saudi Arabia. *J neurol Sci* 1989; 90: 67-76.
82. **Selvapadrian S, Rajshekar V, Chandy MJ, et al.** Predictive value of computed tomography –based diagnosis of intracranial tuberculoma. *Neurosurgery* 1994; 35: 845-850.
83. **Konsuoglu SS, Ozcan C, Ozmenoglu M, et al.** Intracranial Tuberculoma: Clinical and computerized tomography findings. *Israel J Med Sci* 1994; 30: 153-157.
84. **Singh MM, Bhargava AM, Jain KP.** Tuberculous peritonitis: an evaluation of pathogenetic mechanisms, diagnostic procedures and therapeutic measures. *N Engl J Med* 1968; 281: 1091-1094.

85. **Manohar A, Simjee AE, Haffejee AA, et al.** Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over five year period. *Gut* 1990; 31: 1130-1132.
86. **Fitzgerald JM, Menzies RI, Elwood RK.** Abdominal tuberculosis: a critical review. *Dig Dis* 1991; 9: 269-281.
87. **Marshall JB.** Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 989-999.
88. **Shukla HS, Gupta SC, Singh G, et al.** Tubercular fistula in ano. *Br J Surg* 1988; 75: 38-39.
89. **Chandraratna PA.** Echocardiography and doppler ultrasound in the evaluation of pericardial disease. *Circulation* 1991; 84 (Suppl 3): 1103-1110.
90. **Munt PW.** Miliary tuberculosis in the chemotherapy era with a clinical review in 69 american adults. *Medicine* 1971; 51: 139-155.
91. **Sahn SA, Jevin DE.** The diagnosis of miliary tuberculosis by transbronchial lung biopsy. *Br Med J* 1975; 2: 667-668.
92. **Willcox PA, Potgieter PD, Bateman ED, et al.** Rapid diagnosis of sputum negative miliary tuberculosis using the flexible fiberoptic bronchoscope. *Thorax* 1986; 41: 681-684.
93. **McGuinness G, Naidich DP, Jagirdar J, et al.** High resolution CT findings in miliary lung disease. *J Comp Assist Tomogr* 1992; 16: 384-390.
94. **McDermott W, Muschenhem C, Hadley SF, et al.** Streptomycin in the treatment of tuberculosis in human. I. Meningitis and generalized hematogenous tuberculosis. *Ann Intern Med* 1947; 27: 769-822.
95. **Jindani A.** The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939-943.
96. **Mitchison DA.** Mecanismos de acción de los medicamentos en la quimioterapia en la tuberculosis. *Bol Unión Int Tuberc* 1985; 60: 36-39.
97. **Brudney K, Dobkin J.** Resurgent tuberculosis in New York City: HIV, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 745-749.
98. **Sumartojo E.** When tuberculosis treatment fails: a social behavioral account of patient adherence. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1311-1320.
99. **Chaulk CP, Kazandjian VA.** Directly observed therapy for treatment completion of tuberculosis: census statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA* 1998; 279: 943-948.
100. **Chaulk CP, Moore-Rice K, Rizzo R, et al.** Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA* 1995; 274: 945-951.
101. **Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al.** The effect of directly observed therapy on the rates of drugs resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1179-1184.
102. **Bull World Health Organ.** TB Chemotherapy Centre. Madras. A concurrent comparison of intermitten (twice weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis. 1964; 31: 247-252.
103. **Mitchison DA.** Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1979; 76 (Suppl): 771-781.
104. **Caminero JA, Pabón JM, Rodríguez de Castro F, et al.** Evaluation of a directly observed six month fully intermitten treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. *Thorax* 1996; 51: 1130-1133.
105. **Fox W, Mitchison DA.** State of the Art. Short-course chemotherapy for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 325-330.
106. **Mitchison DA, Dickinson JM.** Mecanismos bactericidas en la quimioterapia de corta duración. *Bol Unión Int Tuberc* 1978; 53: 263-269.
107. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin and pirazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 707-712.
108. **Moulding T, Dutt AK, Reichman LB.** Fixed-dosis combination of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995; 122: 951-954.
109. Recomendaciones del Comité de Tratamiento de la UICTER: Regimenes de quimioterapia antituberculosa. *Bol Unión Int Tuberc* 1998; 63: 64-68.
110. **Gross PA, Barret TL, Dellinger EP, et al.** Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 4421-422.
111. **León CE, Villar LA, Guerrero MI.** Tendencia de la resistencia y multiresistencia del M. Tuberculosis a las drogas antituberculosas en Colombia. Informe. Instituto Nacional de Salud, Bogotá. 2000.
112. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Ministerio Salud, Colombia. 2000.
113. **British Thoracic Association.** A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 460-462.
114. **Center for Disease Control and Prevention.** Reported tuberculosis in the United States 2001. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 2002. www.cdc.gov/nchstp/th.
115. **Mitchison DA, Nunn AJ.** Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423-430.
116. **Tuberculosis trials Consortium.** Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis: randomized clinical trial. *Lancet* 2002; 360: 528-534.
117. **Ziersky M, Bek E.** Short-course (6-month) cooperative tuberculosis study in Poland: results 30 month after completion of treatment. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 249-251
118. **Bock NN, Sterling TR, Hamilton CD, et al.** Tuberculosis Trial Consortium. CDC. Atlanta, GA. A prospective, randomized double blind study of the torelability of rifapentine 600, 900 and 1200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1526-1530.
119. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras /BMRC. A controlled clinical comparison of 8 and 6 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 262-267.

120. **Bass JB, Farer S, Hopewell PC, et al.** Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and the Center for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
121. **Tuberculosis Research Centre, Madras.** A controlled clinical trial of 3 and 5 month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in south India. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 27-33
122. **East Africa-British Medical Research Council.** Controlled clinical trial of five shortcourse (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 165-170.
123. **Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council.** Controlled trial of 2, 4 and 6 months of pyrazinamide in 6-months, three times weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin and pyrazinamide: results at 30 months. *Am J Respir Dis* 1991; 143: 700-776.
124. **Mitchison DA.** Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *In J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 796-806.
125. **Van Rie A, Warren R, Richardson M, et al.** Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; 341: 1174-1179
126. **Prevención y Control de Tuberculosis.** Guía de atención integral. Ministerio de Salud. Colombia. Marzo de 1998.
127. **East African/British Medical Research Council.** Retreatment investigation. Streptomycin plus PAS plus pyrazinamide in the retreatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. *Tubercle* 1971; 52: 191-198.
128. **Mahmoundi A, Iseman MD.** Surgical intervention in the treatment of drug resistant tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145, A816.
129. **American Thoracic Society.** Preventive treatment in tuberculosis: a statement by the Committee on therapy. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 297-298.
130. **Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et al.** Isoniazid-associated hepatitis: report of an outbreak. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 357-365.
131. **American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infection Disease Society of America:** Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-662.
132. **International Union against tuberculosis:** five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ.* 1982; 60: 555-564.
133. **Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society.** Control and Prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of practice. 1994. *Thorax* 1994; 49: 1193-1200.
134. **Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre, Madras and British Medical Research Council.** A double-blind placebo-controlled clinical trial on three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 36-41.
135. **Bucher HC, Griffith IE, Guyatt GH, et al.** Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999; 13: 501-507.
136. **Bateman ED.** Is tuberculosis chemoprophylaxis necessary for patients receiving corticosteroids for respiratory disease? *Respir Med* 1993; 87: 485-487.
137. **Tripathy SP.** Fifteen-year follow-up of indian BCG preventive trial. *Bull Int Union Tuberc* 1987; 62: 69-72.
138. **Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al.** Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
139. **Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al.** A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 545-550.
140. **Perriens JH, Louis ME, Mukadi YB, et al.** Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: a controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995; 332: 779-784.
141. **Centers Of Disease Control and Prevention.** Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised of recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 1-b8.
142. **Center for Disease Control and Prevention.** Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000; 49: 185-200.
143. **Narita M, Ashkin D, Hollander ES, et al.** Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157-161.
144. **Gordin FM, Matis JP, Miller C, et al.** A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 315-320.
145. **Wiltman AC, Rose DN.** The safety of bacille Calmette-Guérin vaccination in HIVinfected and AIDS. *AIDS* 1993; 7: 149-157.
146. **Raviglione MC, Narin JP, Kochi A.** HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis and treatment. *Bull WHO* 1992; 70: 515-526.
147. **Starke JR, Jacobs RF, Jereb J.** Resurgence of tuberculosis in children. *J Pediatric* 1992; 120: 839-855.
148. **Abadco DL, Sterner P.** Gastric Lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of *M. tuberculosis* in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatric Infect Dis* 1992; 11: 735-738.
149. **Kumar L, Dhand R, Singhi PO, et al.** A randomized trial of fully intermittent vs daily followed by intermittent short-course chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 802-806.
150. **Varudkar B.** Short-course chemotherapy for tuberculosis in children. *Indian J Pediatr* 1985; 52: 593-597.
151. **Trebuqq A.** Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 12-15.
152. **United States Public Health Service.** Hepatic toxicity of pyrazinamide used with isoniazid in tuberculous patients. *USPH. Tuberculosis therapy trial.* *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 371-387.
153. **Pomerantz BJ, Cleveland JC, Olson HK, et al.** Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 448-453.