



Documento de consenso

Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis ☆, ☆ ☆

Julià González-Martín^{a,*}, José María García-García^{b,*}, Luis Anibarro^c, Rafael Vidal^d, Jaime Esteban^e, Rafael Blanquer^f, Santiago Moreno^g y Juan Ruiz-Manzano^h^a Servei de Microbiologia, Institut Clínic de Diagnòstic Biomèdic (CDB), Hospital Clínic, Institut Clínic de Diagnòstic Biomèdic August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, España^b Sección de Neumología, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España^c Unidade de Tuberculose, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España^d Servicio de Neumología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España^e Servicio de Microbiología, Fundación Jiménez-Díaz, Madrid, España^f Servicio de Neumología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España^g Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España^h Servicio de Neumología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de febrero de 2010

Aceptado el 10 de febrero de 2010

Palabras clave:

Tuberculosis
Diagnóstico
Tratamiento
Prevención

Keywords:

Tuberculosis
Diagnosis
Treatment
Prevention

RESUMEN

Debe sospecharse tuberculosis pulmonar en pacientes con síntomas respiratorios durante más de 2–3 semanas. La inmunodepresión puede modificar la presentación clínica y radiológica. La radiografía de tórax presenta manifestaciones muy sugerentes de tuberculosis, aunque en ocasiones atípicas. Las pruebas radiológicas complejas (tomografía computarizada, resonancia magnética) son más útiles en la tuberculosis extrapulmonar.

En el diagnóstico, siempre que sea posible, se utilizarán al menos 3 muestras seriadas representativas de la localización clínica. La baciloscopia y el cultivo con medios líquidos deben realizarse en todos los casos. Las técnicas de amplificación genética son coadyuvantes en la sospecha moderada o alta de tuberculosis.

En los casos nuevos de tuberculosis, se recomienda administrar isoniácida, rifampicina, etambutol y piracinamida (HREZ) durante 2 meses e isoniácida más rifampicina durante 4 meses más, con las excepciones de los casos de meningitis, en que se alargará hasta 12 meses, y de la tuberculosis espinal con afección neurológica y la silicosis, hasta 9 meses. Se recomiendan las formulaciones combinadas. En pacientes con infección por el VIH deben realizarse los ajustes necesarios con el tratamiento antirretroviral. Debe realizarse antibiograma para fármacos de primera línea a todos los aislamientos iniciales de pacientes nuevos. El control del tratamiento es una de las actividades más importantes en el abordaje de la tuberculosis.

En la infección tuberculosa la prueba de tuberculina (PT) es positiva cuando es ≥ 5 mm y los métodos de detección de producción de interferón gamma (IGRA) se recomiendan en combinación con la prueba de la tuberculina. La pauta estándar de tratamiento de la infección es de 6 meses con isoniácida. En la tuberculosis pulmonar se aplicará aislamiento respiratorio durante 3 semanas o hasta obtener 3 muestras con baciloscopia negativa.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Consensus Document on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis

ABSTRACT

Pulmonary TB should be suspected in patients with respiratory symptoms longer than 2–3 weeks. Immunosuppression may modify clinical and radiological presentation. Chest X-ray shows very suggestive, albeit sometimes atypical, signs of TB. Complex radiological tests (CT scan, MR) are more useful in extrapulmonary TB.

At least 3 serial representative samples of the clinical location are used for diagnosis whenever possible. Bacilloscopy and liquid medium cultures are indicated in all cases. Genetic amplification techniques are coadjuvant in moderate or high TB suspicion.

* Documento publicado simultáneamente en Enfermedades infecciosas y microbiología. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(5):297.e1–297.e20.

** Documento de consenso conjunto de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: gonzalez@clinic.ub.es (J. González-Martín), josemaria.garciag@spsa.pricast.es (J.M. García-García).

Administration of isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide (HREZ) for 2 months and HR for 4 additional months is recommended in new cases of TB, except in cases of meningitis in which treatment should continue for up to 12 months and up to 9 months in spinal TB with neurological involvement, and in silicosis. Appropriate adjustments with antiretroviral treatment should be made in HIV patients. Combined therapy is recommended to avoid development of resistance. An antibiogram to first line drugs should be performed in all the initial isolations of new patients. Treatment control is one of the most important activities in TB management.

The Tuberculin Skin Test (TST) is positive in TB infection when ≥ 5 mm, and Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) are recommended in combination with TT. The standard treatment schedule for infection is 6 months with isoniazid. In pulmonary TB, respiratory isolation is applied for 3 weeks or until 3 negative bacilloscopy samples are obtained.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La tuberculosis (TB) continúa siendo una de las enfermedades infecciosas con mayor morbilidad en el mundo y causa de mortalidad en países pobres con elevada incidencia¹. España es, desde hace años, uno de los países de Europa occidental con mayor número de casos². Desde la segunda mitad de la década de 1990, con la instauración de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia, se ha asistido a una disminución progresiva de los casos de TB con coinfección por el VIH. Durante la última década se han producido cambios demográficos en la población, que explican que en las comunidades con mayor proporción de inmigrantes estos lleguen a suponer hasta el 35-40% de los pacientes diagnosticados de TB. Este hecho comporta nuevos retos en el abordaje y el seguimiento de estos pacientes, entre los que destacan la necesidad de diagnósticos tempranos, de vigilancia de las resistencias^{3,4}, de instauración de pautas de tratamiento adecuadas, así como de un seguimiento que garantice el cumplimiento del tratamiento. Desde este punto de vista, el presente documento de consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) pretende realizar una revisión de los aspectos actuales más relevantes del diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la infección tuberculosa y de la TB pulmonar y extrapulmonar. Al final de cada una de las secciones del documento se ha incluido un cuadro de recomendaciones basadas en la constatación científica y de acuerdo a la clasificación de la Infectious Diseases Society of America⁵. Respecto a la potencia de cada una de las recomendaciones se han considerado las siguientes categorías:

- A: buena potencia, apoya la recomendación.
- B: potencia moderada. Apoya la recomendación.
- C: escasa potencia que no permite apoyar ni rechazar la recomendación.

Respecto a la calidad científica de la recomendación:

- Grado I: recomendación basada en al menos un ensayo clínico bien diseñado, controlado y aleatorizado.
- Grado II: recomendación basada en al menos un ensayo clínico bien diseñado, pero no aleatorizado, en estudios de cohortes, múltiples series o resultados muy evidentes de ensayos no controlados.
- Grado III: recomendación basada en la opinión de expertos, en estudios descriptivos o en la experiencia clínica.

Introducción epidemiológica

La TB es una de las enfermedades contagiosas causantes de mayor morbilidad y mortalidad. Su incidencia y su prevalencia, relacionadas directamente con el grado de pobreza, han disminuido en el mundo desarrollado al tiempo que aumentan

progresivamente en muchos países pobres o en vías de desarrollo. Su erradicación precisa prevención, diagnóstico temprano, tratamiento efectivo de la infección y de la enfermedad, y apoyo institucional. Algunas circunstancias, como la coinfección por el VIH, el incremento de la resistencia a fármacos, la movilidad geográfica relacionada con la inmigración económica actual y el hacinamiento de la población más desfavorecida en las grandes urbes, dificultan el esfuerzo de los organismos internacionales para controlarla.

En su informe de 2009¹, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó la incidencia de TB en 2007 en algo más de 9 millones de nuevos casos (139/10⁵ habitantes), de los cuales el 44% eran bacilíferos, el 15% infectados por el VIH y en 500.000 pacientes se detectó multirresistencia (MDR-TB, resistencia simultánea al menos a isoniácida [H] y rifampicina [R]). La mortalidad global fue de 1,3 millones de pacientes sin infección con el VIH y otros 456.000 con coinfección por el VIH.

En Europa, durante 2006 se declararon 48 casos/10⁵ habitantes, con una gran variabilidad entre naciones² (tabla 1). Así, en los países más industrializados se observó una incidencia media de 10/10⁵ habitantes, con un incremento en la proporción de pacientes extranjeros superior al 40% en muchos casos, mientras que en los países situados en las regiones más orientales del continente la incidencia media fue de 110 casos/10⁵ habitantes.

En este mismo período se notificaron en España 8.029 casos (18,3/10⁵ habitantes)², aunque, según estimaciones de la OMS¹, correspondería a nuestro país una incidencia de 30/10⁵ habitantes, por lo que podría existir una falta de declaración del 39%. El 4,4% de los casos notificados eran pacientes infectados por el VIH y el 19,3%, pacientes extranjeros. El 82,2% de los casos fueron de localización pulmonar².

Respecto a la situación de la resistencia a los fármacos en España, se conocen únicamente datos parciales de diversas fuentes. Así, los casos notificados a EuroTB en 2006 incluyeron un 3,8% de casos de MDR-TB. Un estudio llevado a cabo en España³, en el que participaron 120 laboratorios de 16 comunidades autónomas y en que se analizaron 1.083 casos de TB recogidos durante un mes de 2006, reveló una tasa de resistencia primaria del 8,3% (4,9% a H) y de MDR-TB del 1,3%. El 33,6% de los casos resistentes correspondieron a extranjeros.

Otra fuente de información de casos resistentes en España son los comunicados a la OMS⁴, que aportan datos parciales, y en los que se observa para 2006 un 0,1% de MDR primaria y 4,3 de MDR secundaria, porcentajes inferiores a los calculados para los países de la Unión Europea (un 0,8 y un 8,2%, respectivamente) y muy distantes de la MDR-TB primaria entre un 6-23% en los países más al este de Europa⁴.

En 2006 la OMS⁶ definió la TB extremadamente resistente (XDR-TB) como la MDR-TB que es, además, resistente a al menos a uno de los fármacos de segunda línea administrados por vía parenteral (amikacina, kanamicina o capreomicina) y a alguna de las fluoroquinolonas. Hasta junio de 2008, la OMS ha recibido notificaciones de XDR-TB procedentes de 49 países diferentes, entre ellos España. Aunque únicamente se han descrito en pacientes aislados, es posible que no todos se hayan descubierto,

Tabla 1
Incidencia anual (n/10⁵ habitantes) de tuberculosis (TB) en Europa y en las restantes regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2006^{1,2}

UE (notificación)				Resto de Europa y Norteamérica (notificación)			
UE de 2004 (15 países)		Nuevos países de la UE		Europa del este		Otros y Balcanes	
Países	Tasa	Países	Tasa	Países	Tasa	Países	Tasa
Alemania	7	Bulgaria	42	Armenia	72	Noruega	6
Austria	10	Chipre	4	Azerbaiyán	89	Suiza	7
Bélgica	11	Eslovaquia	14	Bielorrusia	62	Israel	6
Dinamarca	7	Eslovenia	11	Federación Rusa	106	Canadá	4
España	18	Estonia	34	Georgia	142	EE. UU.	5
Finlandia	6	Hungría	19	Kazajistán	282	México	17
Francia	8	Letonia	58	Kurdistán	127	Países balcánicos:	
Grecia	6	Lituania	75	Moldavia	160	Albania	16
Países Bajos	6	Malta	7	Tajistán	100	Bosnia y Herzegovina	46
Irlanda	11	Rumania	127	Tukmenistán	69	Croacia	25
Italia	7	Polonia	23	Ucrania	89	Macedonia	31
Luxemburgo	6	República Checa	10	Uzbekistán	94	Montenegro	28
Portugal	32	Total de los 12 nuevos países	46			Servia	29
Reino Unido	14					Turquía	28
Suecia	5					Total países balcánicos	28
Total UE de 2004	10	Total UE actual (27 países)	18	Total Europa del este	110	Total Europa	48
América central y del sur (estimación)		África norte y Mediterráneo oriental (estimación)		África Subsahariana (estimación)		Asia y Oceanía (estimación)	
Países	Tasa	Países	Tasa	Países	Tasa	Países	Tasa
Guatemala	79	Marruecos	93	Senegal	270	India	168
Honduras	76	Argelia	56	Malí	280	Indonesia	234
Nicaragua	58	Túnez	25	Guinea	265	Bangladesh	225
Costa Rica	14	Mauritania	316	Costa de Marfil	420	Corea	178
El Salvador	50	Egipto	24	Ghana	203	Tailandia	142
Haití	299	Irán	22	Camerún	192	Timor	556
Ecuador	128	Irak	56	Namibia	767	Camboya	500
Colombia	45	Arabia Saudí	44	República Central Africana	345	Vietnam	173
Venezuela	41	Kuwait	24	Mozambique	443	Laos	152
Perú	162	Sudán	242	Etiopía	378	China	99
Bolivia	198	Somalia	218	Kenia	384	Japón	22
Brasil	50	Djibouti	809	Congo	403	Mongolia	188
Uruguay	27	Afganistán	161	Zambia	553	Nueva Guinea	250
Argentina	39	Pakistán	181	África del Sur	940	Filipinas	287
Chile	15			Swazilandia	1.155	Total Sudeste Asiático	180
América central y del sur	37	África norte y Mediterráneo	105	Total África Subsahariana	363	Total Pacífico occidental	109

UE: Unión Europea.

ya que el estudio de la sensibilidad a fármacos de segunda línea no es sistemático en todos los casos resistentes.

Diagnóstico de la infección tuberculosa

Factores de riesgo de la infección tuberculosa

En nuestro entorno, salvo en los casos de punción accidental manipulando micobacterias, la transmisión de la TB se realiza prácticamente siempre por vía aérea. Para infectarse, en general, se requiere un contacto intenso y prolongado con un paciente bacilífero. En el contagio influyen diversos factores, entre los que se debe destacar: a) la capacidad contagiante del paciente, que está relacionada con la cantidad de bacilos presentes en el esputo, la intensidad y la frecuencia de la tos, y la existencia de cavitación en la radiografía de tórax, y b) el grado de intimidad y la duración de la exposición. En este sentido, los convivientes con pacientes bacilíferos tienen un mayor riesgo de infectarse que las personas con relación esporádica o casual⁷⁻⁹.

Prueba de la tuberculina

La prueba estándar para el diagnóstico de la infección tuberculosa es la prueba de la tuberculina (PT), en la que se

utiliza un extracto obtenido del filtrado del cultivo de bacilos tuberculosos, esterilizado y concentrado. Actualmente el tipo de antígeno que se utiliza en la tuberculina es el PPD (*purified protein derivative*). En España se emplea la variante RT-23, con Tween 80 como antiadsorbente^{8,9}. La técnica más común para realizar la PT es la intradermorreacción, conocida como técnica de Mantoux. Se practica mediante la inyección intradérmica en la cara ventral del antebrazo de 0,1 ml de PPD, a la dosis de 2 UT. Para evitar errores y garantizar que se administra intradérmicamente, es importante que, tras la inyección, aparezca un habón que se desvanece poco tiempo después. La lectura se realiza a las 48-72 h, aunque puede ser válida en los primeros 7 días. Se debe medir el diámetro transversal respecto al eje longitudinal del antebrazo exclusivamente de la induración.

El PPD contiene proteínas que son comunes a *Mycobacterium tuberculosis*, al bacilo de la vacuna BCG y a algunas micobacterias ambientales, lo que resta especificidad a la PT. Para considerar una PT como positiva e indicativa de infección tuberculosa se debe tener en cuenta la probabilidad de que el individuo se haya infectado por el bacilo tuberculoso y el riesgo que tenga para desarrollar la enfermedad. Para poder interpretar de forma adecuada la PT es conveniente buscar la cicatriz de la vacuna BCG.

En España la prueba se considera positiva cuando la induración es ≥ 5 mm en las personas que no han sido vacunadas con BCG. En las vacunadas con BCG la interpretación de la PT es complicada

por la interferencia de la vacunación en la PT y la dificultad de discernir entre el efecto de la vacuna y la infección tuberculosa. En la práctica clínica, se acepta que en los colectivos con elevado riesgo de enfermar tras infección no se tenga en cuenta el antecedente de vacunación. Con este criterio, en los vacunados una PT ≥ 5 mm se considera positiva cuando se trata de contactos íntimos o frecuentes de pacientes tuberculosos bacilíferos, así como en las personas con lesiones residuales compatibles con TB en la radiografía de tórax con bacteriología negativa y control evolutivo que descarta enfermedad. En los vacunados con BCG, no contemplados en las características anteriores, aunque se estima que a mayor diámetro de la induración, mayor es la posibilidad de que la respuesta se deba a infección tuberculosa, no es posible establecer con certeza el efecto de la vacuna^{10,11}.

En personas con inmunodepresión importante (infectados por el VIH, trasplantados, tratamientos biológicos y con corticoides), se acepta como positiva cualquier induración de la PT^{8,9}.

La PT no sensibiliza aunque se practique más de una vez, aunque puede actuar como estímulo en personas que se infectaron anteriormente por *M. tuberculosis*, en las que con el paso del tiempo se ha debilitado, pero no desaparecido, la capacidad de respuesta a esta. Este fenómeno se conoce como efecto empuje o *booster* y puede conducir al error de interpretar como conversión de la tuberculina, lo que en realidad corresponde a la inducción o restablecimiento de la capacidad de respuesta. Tiene importancia el tener en cuenta esta reacción, sobre todo en los colectivos con riesgo de infección tuberculosa a los que se realizan PT anuales^{8,9}.

El efecto *booster* se observa en personas mayores 55 años y en vacunados con BCG. En estos casos, se aconseja que cuando la PT sea negativa se repita a los 7-10 días tomando como definitivo el resultado de la segunda PT. Con esta práctica se puede saber si se trata de un falso negativo de la prueba y evitar futuros falsos diagnósticos de conversión cuando se repita la PT. Se define como conversión de la tuberculina el paso de negativa a positiva en un plazo inferior a 2 años.

Se debe tener presente que tras la infección por *M. tuberculosis* han de transcurrir entre 2-12 semanas para que los linfocitos T sensibilizados pasen al torrente circulatorio y puedan reconocer la tuberculina depositada en la epidermis. Durante este tiempo, aunque se haya producido la infección, puede que no se detecte respuesta a la PT. Por tanto, ante una PT negativa y elevado riesgo de infección, como en el caso de los convivientes con tuberculosos bacilíferos, se debe repetir la prueba a las 8-12 semanas para garantizar que no ha habido infección^{8,9}.

No es necesario repetir la PT si se dispone de una prueba previa positiva confirmada. En general, no se observa la positividad de una PT hasta pasados los 6 meses de vida. Por otra parte, la PT no permite distinguir entre infección y enfermedad, ya que en ambos casos suele ser positiva.

Los resultados falsos negativos de la PT pueden deberse a defectos de la técnica, errores en la lectura o a enfermedades y situaciones que provoquen inmunodepresión, incluida la TB grave (tabla 2).

Pruebas de determinación de la producción de interferón gamma

La PT continúa siendo el método de elección para el diagnóstico de infección, aunque presenta algunas limitaciones como son su baja sensibilidad en las personas inmunodeprimidas que provoca resultados falsos negativos, las dificultades para su abordaje en niños de corta edad, los errores en su administración, la subjetividad en la interpretación de los resultados, la necesidad de una segunda visita para la lectura de la prueba y su ausencia de privacidad.

Tabla 2

Causas de resultado falso negativo de la prueba de tuberculina (PT)

Infecciones
Virales: VIH, sarampión, varicela, parotiditis
Bacterianas: tuberculosis (formas graves y una proporción de localización en serosas), fiebre tifoidea, brucelosis, tos ferina, lepra
Vacunación con virus vivos: sarampión, parotiditis, poliomielitis
Insuficiencia renal crónica
Desnutrición grave
Enfermedad de órganos linfoides: linfomas, leucemias, sarcoidosis
Corticoterapia prolongada (≥ 15 mg de prednisona más de 1 mes)
Quimioterapia y cualquier medicación inmunosupresora
Menores de 6 meses y ancianos
Técnica y/o lectura incorrectas
Exposición de la tuberculina a la luz o el calor o desnaturalización por caducidad
Período ventana en la positización de la PT

Para intentar superar estos problemas, recientemente se han desarrollado diferentes técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección tuberculosa. Las técnicas se basan en la detección del interferón gamma en sangre (*interferon gamma release assay* [IGRA]), una citocina fundamental en el control de la infección tuberculosa, que se libera como respuesta a la estimulación *in vitro* de las células T sensibilizadas con antígenos específicos de *M. tuberculosis*. En la actualidad se emplean para la estimulación de las células T los antígenos de la región genética RD1: *early secretory antigen target 6* (ESAT-6) y *culture filtrate protein 10* (CFP-10), y el antígeno de la región genética RD11: RV2654, presentes en el complejo *M. tuberculosis* pero ausentes tanto en la vacuna BCG como en la mayoría de las restantes micobacterias (excepto en *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* y *Mycobacterium szulgai*).

Las técnicas IGRA permiten discriminar a los individuos infectados por *M. tuberculosis* de los vacunados por BCG y de los infectados por otras micobacterias, excluyendo las mencionadas¹²⁻¹⁴. Además, incorporan controles para detectar anergia y excluir, así, a los falsos negativos. Por otra parte, pueden repetirse inmediatamente sin el riesgo de estimulación de la inmunidad, con lo que se evita el efecto *booster*.

Las IGRA presentan ventajas adicionales respecto a la PT¹²⁻¹⁴, ya que son objetivas, la determinación puede repetirse en caso necesario, se elimina la visita de lectura, se evita la pérdida de individuos que no acuden a dicha visita, son fáciles de estandarizar y aplicar en el laboratorio, permiten la inclusión de controles positivos para detectar a los pacientes anérgicos y, al realizarse en el laboratorio, se respeta la intimidad del individuo. El principal inconveniente de las IGRA es su mayor coste económico respecto a la PT.

Aún se necesitan más estudios en los distintos grupos de riesgo para determinar su nivel de eficiencia. No obstante, se acepta que en países con elevada prevalencia de TB su empleo es la opción más coste-efectiva.

En la actualidad se dispone de 2 pruebas comercializadas: QuantiFERON-TB Gold In-Tube, que utiliza técnicas de ELISA, y T-SPOT-TB, basado en la técnica ELISPOT. Ambas pruebas presentan ventajas operacionales respecto a la tuberculina y son significativamente más específicas en la población vacunada¹²⁻¹⁴. En los niños se ha constatado que permiten identificar un exceso de PT positivas atribuibles a infecciones por especies de micobacterias distintas a *M. tuberculosis*¹⁴. La concordancia entre ambas es muy elevada, si bien parece que T-SPOT-TB es algo más sensible que QuantiFERON-TB Gold. Su utilización en la práctica clínica está todavía en fases iniciales. Sin embargo, algunas sociedades científicas de neumología como la británica, la italiana y la española, entre otras, ya las han introducido en sus guías. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan el uso indistinto de la tuberculina o de QuantiFERON-TB Gold para el

diagnóstico de la infección tuberculosa, mientras que las demás sociedades aconsejan el empleo de la nueva tecnología en combinación con la tuberculina.

Protocolo de actuación e indicaciones

Como norma, no debería practicarse la PT ni las pruebas de determinación de interferón gamma si no se va a derivar una actuación posterior. Las indicaciones para llevar a cabo la PT se exponen en la tabla 3.

En la figura 1 se expone el algoritmo (modificado del propuesto por la SEPAR)⁹ para la utilización e interpretación de los resultados de la PT en combinación con las técnicas de detección de interferón gamma. En síntesis, con la información actual, la recomendación consiste en emplear la PT como técnica de base. Si esta resulta positiva y el individuo está vacunado con BCG, se emplearía la técnica de detección de interferón gamma para descartar el efecto vacuna. Si la PT resulta negativa pero el individuo está inmunodeprimido, para excluir un falso negativo se llevaría a cabo la determinación de interferón gamma, dada su mayor sensibilidad respecto a la PT⁹.

Recomendaciones respecto a la infección tuberculosa:

1. La prueba estándar para el diagnóstico de la infección tuberculosa es la PT. Se considera positiva cuando es ≥ 5 mm, con independencia de la vacunación con BCG, en los contactos de personas con TB, en personas con lesiones

Tabla 3
Indicaciones de la prueba de tuberculina (PT)¹⁴

Convivientes y contactos de enfermos tuberculosos
Personas cuya radiografía de tórax presente imágenes compatibles con tuberculosis inactiva
Personas con sospecha clínica y/o radiológica de padecer enfermedad tuberculosa
Personas que si están infectadas tienen mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa
Infección por el VIH
Adictos a drogas por vía parenteral
Marginados sociales
Extranjeros procedentes de países de alta incidencia
Enfermedades inmunosupresoras: leucosis, linfomas, neoplasias y otras
Terapia inmunosupresora prolongada, anti-TNF α y candidatos a trasplante
Personas que constituyen un riesgo social y epidemiológico si desarrollan una TB activa
Cuidadores de guarderías infantiles
Personal docente
Personal sanitario
Personal de prisiones
Estudios epidemiológicos y control de programas antituberculosos

TNF: factor de necrosis tumoral.

residuales de TB en la radiografía de tórax y en personas con inmunodepresión y riesgo de desarrollar TB (principalmente infección por el VIH) (AIII).

2. El papel de los nuevos métodos de diagnóstico de la infección de tuberculosa basados en la liberación de interferón gamma por los linfocitos T sensibilizados por antígenos específicos de *M. tuberculosis* no está bien establecido, y en el momento actual se recomienda su utilización en combinación con la PT en estudios protocolizados con el fin de poder establecer, en el futuro, su utilidad en el diagnóstico de la infección (BII).
3. Las pruebas diagnósticas de infección tuberculosa han de practicarse solamente cuando, dependiendo de sus resultados, se vaya a determinar una actuación (AIII).

Manifestaciones clínicas de la tuberculosis

Factores de riesgo de la enfermedad tuberculosa

Las personas infectadas por *M. tuberculosis* con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa pueden agruparse en 2 categorías: individuos infectados recientemente y pacientes con condiciones clínicas que aumentan el riesgo de progresión, en general por deficiencia del sistema inmunitario.

En el primer grupo se incluyen: contactos íntimos de pacientes tuberculosos contagiosos, conversores de la PT en los 2 años previos, sobre todo en el primer año, inmigrantes recientes (< 5 años) de países con tasas altas de TB, niños de hasta 5 años de edad, sobre todo en los primeros 2 años de vida, y en menor grado adolescentes y adultos jóvenes, y residentes y empleados de lugares que congregan a pacientes de alto riesgo.

En el segundo grupo están: infectados por el VIH, pacientes con TB previa o lesiones fibróticas no tratadas, individuos con déficit ponderal superior al 5%, usuarios de drogas por vía parenteral, pacientes tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), tratamiento mantenido con corticoides u otros inmunodepresores y otras situaciones clínicas (tabla 4)⁷.

Tuberculosis pulmonar y torácica

La TB pulmonar tiene manifestaciones clínicas inespecíficas, e incluso puede detectarse en personas asintomáticas en el curso de estudios de contactos u otras exploraciones. Lo habitual es que el paciente presente síntomas de varias semanas de duración consistentes en tos, expectoración, en ocasiones hemoptoica, dolor torácico y sintomatología general (febrícula o fiebre, sudoración, astenia, anorexia y pérdida de peso). La exploración torácica puede ser anodina, o bien pueden auscultarse ruidos o estertores localizados o asimetrías en los ruidos respiratorios. Es primordial sospechar la enfermedad, y en todo paciente con

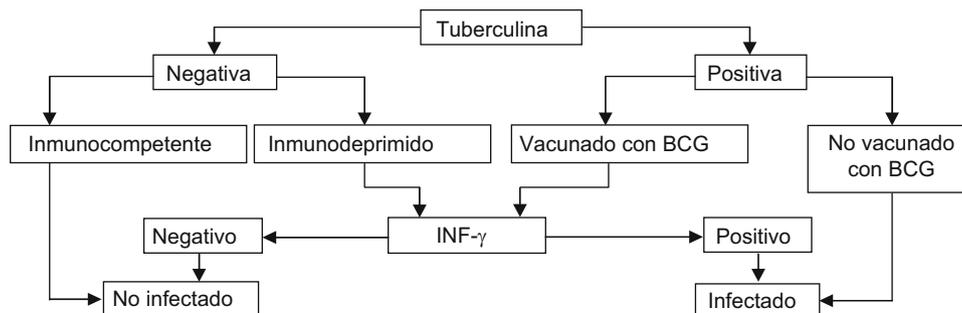


Figura 1. Algoritmo de utilización conjunta de la prueba de tuberculina (PT) y las técnicas de determinación del interferón gamma (IGRA) para el diagnóstico de la infección tuberculosa¹⁴.
BCG: Bacilo de Calmette-Guérin.

Tabla 4
Riesgo relativo respecto a la población general para desarrollar tuberculosis activa⁷

Condición clínica	Riesgo relativo
VIH/sida	100-500
Silicosis	30
Diabetes mellitus	2,0-4,1
Insuficiencia renal crónica, hemodiálisis	10,0-25,3
Gastrectomía	2-5
Cortocircuito yeyunoileal	27-63
Trasplante de órgano sólido	
Renal	37
Cardíaco	20-74
Carcinoma de cabeza o cuello	16

síntomas respiratorios y/o síntomas generales de más de 2-3 semanas de duración iniciar los procedimientos diagnósticos, así como en todo paciente con hemoptisis, con independencia de la duración.

La TB pleural puede presentarse de forma aislada o concomitante a una TB pulmonar. Su clínica consiste en dolor torácico, sensación de disnea, fiebre o febrícula, con o sin sintomatología general. Su aparición puede ser aguda, de días o semanas, o bien más prolongada, semanas o meses. La exploración física muestra asimetría en la auscultación, palpación y percusión torácica, con semiología de derrame pleural. La radiografía de tórax presenta la imagen típica de derrame pleural que suele ser unilateral y de tamaño variable. Por toracocentesis se obtiene un líquido pleural de color amarillento, generalmente con características de exudado linfocitario, que deberá utilizarse para los distintos procedimientos diagnósticos. En ocasiones, el derrame pleural, especialmente si se cronifica, se puede presentar como un empiema. Muy excepcionalmente puede fistulizar a través de la pared torácica.

La TB también puede afectar a los ganglios hiliares y mediastínicos, y asociarse o no a otras formas torácicas y/o linfadenitis cervical. La afectación ganglionar es más frecuente en niños, en quienes la afectación hilar es una manifestación frecuente y única de TB. Las formas únicamente ganglionares son más raras en adultos, por lo que debe hacerse al diagnóstico diferencial con linfomas y sarcoidosis.

Otra forma de manifestación de la TB en el tórax es la afectación endobronquial que al igual que las anteriores, puede presentarse sola o combinada con otras. Esta forma de TB se diagnostica durante la broncoscopia realizada para el estudio de TB o de otras enfermedades respiratorias. Se manifiesta como lesiones localizadas y en ocasiones puede haber afectación endobronquial derivada de una perforación bronquial por una adenopatía. En estos casos los procedimientos habituales de la broncoscopia proporcionan la confirmación diagnóstica.

Otra estructura torácica que puede verse afectada por la TB es el pericardio, que se manifiesta como un derrame pericárdico o pericarditis constrictiva, que puede aparecer solo o asociado a una pleuritis u otra forma de TB torácica. La presentación clínica es habitualmente insidiosa. Debe considerarse de manera especial la etiología tuberculosa en las pericarditis de larga evolución que no respondan a tratamiento antiinflamatorio. El ECG es patológico en prácticamente todos los casos en los que haya derrame pericárdico, aunque la elevación del segmento S-T, característica de la pericarditis aguda, se presenta sólo en el 10% de los casos¹⁵. La presencia de edema, pulso paradójico y aumento de presión venosa central son signos clínicos de alarma que deben hacer descartar taponamiento pericárdico. En estos casos, el diagnóstico debe establecerse apoyándose en datos clínicos y analíticos, si es posible la obtención de líquido pericárdico.

En definitiva, la sintomatología de la TB pulmonar y torácica no es específica de la enfermedad, por lo que es preciso un alto índice

de sospecha en pacientes con sintomatología sugerente con el fin de realizar un diagnóstico lo más temprano posible e instaurar el tratamiento adecuado.

Tuberculosis extratorácica

M. tuberculosis es un patógeno que asienta preferentemente en lugares del pulmón bien oxigenados. Sin embargo, por vía hematogena, puede implantarse en cualquier otro lugar del organismo y allí multiplicarse para dar lugar a distintas manifestaciones clínicas que dependerán del lugar de afección. Del mismo modo que en la TB pulmonar, la TB extratorácica puede verse acompañada de sintomatología sistémica, aunque se observa con menor frecuencia. La pérdida de peso es más habitual en la TB diseminada y en la localización gastrointestinal. No es frecuente encontrar leucocitosis ni alteraciones bioquímicas¹⁶. La TB, en cualquiera de sus localizaciones, debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido. Los pacientes coinfectados por el VIH o con otro tipo de inmunodepresión, las mujeres y las personas de razas no caucásicas tienen mayor predisposición a manifestar formas extratorácicas de TB¹⁷.

Una vez realizado el diagnóstico de TB extrapulmonar, se debe investigar siempre la asociación con TB pulmonar, ya que pueden coexistir y, aunque la base del tratamiento sea la misma, el diagnóstico de TB pulmonar implica contagiosidad que obliga a la realización de estudios de contactos^{18,19}.

- **TB del sistema nervioso central (SNC):** se produce como consecuencia de la diseminación hematogena desde un foco distante, o en el contexto de una TB diseminada. Rara vez es consecuencia de invasión por contigüidad. La meningitis tuberculosa es la forma más frecuente de presentación de TB en el SNC. De pronóstico fatal sin tratamiento, este debe iniciarse tan pronto como se tenga una sospecha diagnóstica fundada, ya que el pronóstico funcional y vital depende de la precocidad en la instauración del tratamiento. La aparición y la progresión de los signos y los síntomas en la TB meníngea son más insidiosos que en otras formas de meningitis bacteriana. Los síntomas de inicio son inespecíficos (astenia, anorexia, cefalea) y pueden durar varias semanas. Si se deja sin tratamiento, aparece descenso del nivel de conciencia y signos de focalidad neurológica. Si hay afección de los pares craneales, el nervio óptico y los oculomotores (III, IV y VI pares) son los implicados con mayor frecuencia. El British Medical Council (BMC) propuso en 1947 una clasificación evolutiva de la enfermedad en 3 estadios, desde la ausencia de afección neurológica y de la conciencia hasta el coma, que aún hoy mantiene su valor pronóstico²⁰. Los tuberculomas, abscesos cerebrales, la hidrocefalia con hipertensión intracraneal y los infartos isquémicos secundarios a vasculitis son otras formas graves de presentación de la TB en el SNC.
- **TB osteoarticular:** generalmente es consecuencia de diseminación hematogena bacilar. La localización vertebral es la más frecuente. La sintomatología inicial es muy inespecífica, de evolución lenta y falta de sintomatología constitucional, por lo que el retraso diagnóstico habitualmente es elevado. El paciente presenta dolor y molestias inespecíficas localizadas. Si el cuadro progresa da lugar a la extensión de la lesión a vértebras vecinas y cifosis progresiva por destrucción de la parte anterior del cuerpo vertebral. En casos avanzados la infección se extiende a las partes blandas adyacentes, ocasiona abscesos fríos o hacia la parte posterior de la vértebra y puede afectar al canal medular y originar compresión medular, que en ocasiones precisa cirugía urgente. Las localizaciones más frecuentes son la columna torácica en los pacientes jóvenes y

la lumbar en los mayores. Con menor frecuencia la TB ósea afecta a otras regiones, y destaca la porción metafisaria de los huesos largos. Desde este punto puede también extenderse al espacio articular adyacente provocando artritis de origen tuberculoso. Una forma especial de afección articular es el llamado síndrome de Poncet. En este, el paciente presenta rigidez, dolor poliarticular y, en ocasiones, inflamación y edema. El diagnóstico es por exclusión.

- **TB urinaria:** causada por diseminación hematógena, la sintomatología es inespecífica o incluso asintomática en fases iniciales de la localización renal. Si la enfermedad se extiende por el uréter y la vejiga los signos y síntomas de inicio más frecuentes son polaquiuria, disuria y hematuria. Solo el 20% de los pacientes presentan síntomas sistémicos. En los uréteres y la vejiga puede producir fibrosis, estrechamiento o incluso obstrucción del trayecto urinario. Pueden aparecer cólicos y con el tiempo generar hidronefrosis que puede requerir cirugía de derivación o incluso la nefrectomía.
- **TB genital:** en varones se pueden afectar la próstata, el epidídimo y con menor frecuencia los testículos y las vesículas seminales. Con frecuencia se asocia con TB del tracto urinario. La localización prostática se manifiesta en forma de molestias locales, polaquiuria, urgencia miccional o hematospermia. En la exploración física la epididimitis provoca dolor localizado, inflamación escrotal y nodulación irregular. Si no se trata puede originarse una fístula escrotal. En las mujeres, la trompa de Falopio es la localización ginecológica presente en más de las 80% de las TB genitales femeninas. Habitualmente es bilateral y se afecta también el endometrio. Las pacientes inician la clínica con dolor abdominopélvico sin fiebre. Aunque de escasa prevalencia en España, es una de las causas más frecuentes de infertilidad en el mundo.
- **TB ganglionar:** la localización más frecuente es en los ganglios linfáticos cervicales y de la región supraclavicular. La TB en esta localización se desarrolla tras diseminación por vía hematógena o linfática desde un foco distante, aunque puede ser también por vía linfática directamente desde la mucosa orofaríngea y las estructuras relacionadas. La tumoración cervical es la forma de presentación más frecuente. No suele acompañarse de sintomatología constitucional ni fiebre^{16,21}. Las adenopatías tienden a crecer gradualmente y en principio son de consistencia rígida e indolora. Con el tiempo puede sufrir necrosis, fluctuar y presentar signos inflamatorios con fistulización y drenaje de *caseum* al exterior, lo que se conoce como escrófula. Las adenopatías pueden permanecer e incluso aumentar de tamaño a pesar de un tratamiento eficaz. Las razas orientales presentan una mayor predisposición a presentar TB de esta localización.
- **TB miliar:** ocurre una diseminación hematógena a múltiples órganos. Se producen pequeños nódulos que se pueden ver en los órganos afectados. El cuadro clínico es variable, con síntomas insidiosos como fiebre o febrícula y malestar general, con un examen físico anodino. La radiología torácica puede presentar el típico patrón «en grano de mijo» con pequeños nódulos pulmonares, aunque también puede ser normal. La tomografía computarizada (TC) es útil para demostrar lesiones no visibles en la radiología convencional. Esta forma de presentación es grave en cualquier persona, principalmente en pacientes con inmunodepresión y más concretamente en pacientes con sida. Es importante la sospecha clínica con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento lo más temprano posible. Puede ir asociada a meningitis tuberculosa, por lo que en caso de sospecha clínica debe confirmarse o descartarse su diagnóstico.
- **TB laríngea:** actualmente ocurre en menos del 1% de pacientes con TB. Se produce fundamentalmente por extensión local procedente del árbol bronquial. El signo más frecuente es la

disfonía que debe hacer sospechar esta afección, aunque también puede cursar con disfagia, tos, estridor, hemoptisis. De forma local puede producir masas, úlceras y nódulos, que pueden ser indistinguibles de una neoplasia laríngea, lo que requiere estudio histológico y bacteriológico. La TB laríngea se suele asociar a TB pulmonar bacilífera, y por lo tanto es una forma altamente contagiosa.

- **TB cutánea:** generalmente es una manifestación de enfermedad sistémica, aunque puede adquirirse por inoculación directa o por extensión de un foco contiguo, como es el caso de la escrófula. Las manifestaciones de la TB cutánea dependen de la situación inmunitaria del paciente. El *lupus vulgaris* es una forma de presentación en pacientes inmudeprimidos y puede dar lugar a deformidades crónicas. La tuberculosis *verrucosa cutis* es una forma habitualmente más indolente en pacientes con inmunodepresión moderada o ligera. Las tuberculides (eritema indurado de Bazin, liquen escrofuloso y tuberculides papulonecroticas) son otras formas de presentación en pacientes habitualmente inmunocompetentes. Aunque tradicionalmente estas últimas se atribuían a reacciones inmunológicas, en ocasiones ha podido demostrarse la presencia de ADN de *M. tuberculosis*.
- **TB gastrointestinal:** puede comprometer cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. La localización ileocecal es la más frecuente. En la endoscopia puede visualizarse una imagen ulcerada que en ocasiones sugiere un carcinoma. Puede presentarse también como imágenes verrugosas o fistulas. El páncreas, las vías biliares y el hígado también se pueden afectar. La TB es aún en nuestro medio una causa frecuente de hepatitis granulomatosa.

Manifestaciones clínicas en inmunodeprimidos

La inmunodepresión asociada a algunas enfermedades (neoplasias sólidas y hematológicas tratadas con quimioterapia, trasplante de órgano sólido e infección por el VIH, entre otras) puede modificar la localización —puede afectar a cualquier órgano—, la presentación clínica y radiológica, así como la gravedad y la evolución de la TB. Las diferencias son especialmente llamativas en el caso de la infección por el VIH, que se ha utilizado como paradigma de la influencia de la inmunodepresión en estos aspectos de la enfermedad tuberculosa.

La presentación clínica de la TB en el paciente infectado por el VIH difiere de la clásicamente reconocida en la población general. La mayor virulencia de *M. tuberculosis* respecto a otros patógenos oportunistas que complican la infección por el VIH determina que la mayoría de pacientes que desarrollan una TB no haya padecido todavía infecciones definitivas de sida. La afección pulmonar exclusiva se da en menos del 50% de los casos, y el resto presenta afección extrapulmonar exclusiva o mixta. El estado de inmunosupresión del sujeto es el principal condicionante de la presentación clínica, de modo que los pacientes con mayor inmunodepresión tienden a presentar con mayor frecuencia formas extrapulmonares y, sobre todo, diseminadas. Por otra parte, dentro de las formas pulmonares, aquellas presentaciones más parecidas a las clásicas son más frecuentes en los pacientes con estado inmunitario más conservado.

Los síntomas y signos de la TB en los pacientes infectados por el VIH suelen ser inespecíficos y no permiten distinguir claramente la enfermedad de otras infecciones oportunistas. La fiebre es un signo prácticamente constante, mucho más frecuente que en los pacientes inmunocompetentes. El paciente puede acudir con un cuadro agudo de pocas horas o días de evolución, similar a una infección bacteriana clásica, o con cuadros de varios días o semanas, caracterizados por fiebre y síntomas sistémicos

inespecíficos (anorexia, astenia, pérdida de peso), que pueden acompañarse, o no, de datos de afectación de un órgano focal. La localización más frecuente es el tracto respiratorio, pero se afectan también con gran frecuencia los ganglios linfáticos, el sistema urinario, el sistema nervioso central y el hígado.

La presentación radiológica de la TB pulmonar es muy variable, desde la radiografía de tórax normal hasta extensos patrones bilaterales que pueden llevar a confusión con la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*²². Cabe destacar la elevada frecuencia de adenopatías intratorácicas que se observan en todas las series. Entre los órganos extrapulmonares la afectación de los ganglios linfáticos, tanto periféricos como intratorácicos o intraabdominales es muy frecuente, hasta el punto de que, en nuestro entorno, la presencia de adenopatías significativas en cualquier territorio junto con fiebre u otras manifestaciones en pacientes positivos al VIH debe sugerir como primera posibilidad diagnóstica la TB. La detección de adenopatías con centros hipodensos y captación de contraste en anillo en la TC se ha sugerido como de alta especificidad en el diagnóstico de TB.

Tras la introducción de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia, se han reconocido presentaciones clínicas, previamente no observadas. Se ha comunicado el desarrollo de formas explosivas de TB tras el inicio del tratamiento antirretroviral, incluyendo pacientes con diagnóstico y tratamiento de la TB anteriores al inicio del tratamiento antirretroviral (síndromes inflamatorios por reconstitución inmunológica, IRIS²³). Estas formas también pueden observarse en inmunodeprimidos no infectados por el VIH e incluso en algunas ocasiones en pacientes sin enfermedad de base. El principal factor de riesgo parece ser la administración simultánea del tratamiento antirretroviral y antituberculoso, apareciendo en los primeros 2 meses del inicio de estos²⁴. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre elevada, exacerbación y extensión de la afección pulmonar y extrapulmonar, sobre todo afección ganglionar en múltiples territorios. Estos cuadros de exacerbación se consideran una consecuencia de la recuperación de la inmunidad celular²⁵. Estas manifestaciones de exacerbación de la TB no implican peor evolución o pronóstico y no precisan tratamiento específico, aunque puede ser útil la administración de esteroides²⁶.

En pacientes con causas de inmunosupresión distintas a la infección por el VIH, con frecuencia la TB tiene afectación extrapulmonar exclusiva o es diseminada. En los pacientes que han recibido órganos trasplantados y que desarrollan TB, aproximadamente entre el 25 y el 48% de los casos tienen localización extrapulmonar o diseminada. En estos pacientes el único factor con el que se ha asociado la presentación como enfermedad diseminada es el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD3 (OKT3) para evitar el rechazo. También se ha asociado con formas diseminadas la administración de fármacos anti-TNF. Debe señalarse, además, que en ocasiones la TB se diagnostica en pacientes asintomáticos durante la vigilancia rutinaria de la enfermedad inmunosupresora y que con cierta frecuencia es un diagnóstico de necropsia. La radiología muestra hallazgos más próximos a los de pacientes inmunocompetentes (infiltrados focales o miliares, nódulos, derrame pleural, raramente adenopatías intratorácicas) que a los de pacientes infectados por el VIH.

Recomendaciones respecto a las manifestaciones clínicas

1. Debe sospecharse TB pulmonar, e iniciar los procedimientos diagnósticos, en todo paciente con síntomas respiratorios de más de 2-3 semanas de duración, así como en pacientes con hemoptisis, independientemente de la duración. En muchas ocasiones la sintomatología clínica es inespecífica, por lo que se ha de tener siempre en cuenta en el diagnóstico diferencial de las enfermedades pulmonares no diagnosticadas (AIII).

2. La TB extrapulmonar en cualquiera de sus localizaciones puede presentar síntomas generales inespecíficos y los derivados del órgano afecto. Es importante la sospecha clínica cuando existe un proceso inflamatorio en estos órganos y debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido. La afectación del SNC y la TB miliar son de especial gravedad y precisan un diagnóstico y tratamiento lo más temprano posible (AIII).
3. Debe tenerse en cuenta que la inmunodepresión, cuyo paradigma es la infección por el VIH, puede modificar la localización, la presentación clínica y radiológica, así como la gravedad y evolución de la TB, siendo más frecuentes las manifestaciones atípicas pulmonares y las formas extrapulmonares y diseminadas que en las personas inmunocompetentes. La fiebre es un síntoma prácticamente constante y es muy frecuente la afectación ganglionar en diversos territorios (AIII).
4. En pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en coinfectados por el VIH, debe considerarse la posibilidad de formas clínicas explosivas debidas al síndrome de reconstitución inmune, principalmente cuando se inicia el tratamiento antirretroviral en los primeros 2 meses del tratamiento antituberculoso (AIII).

Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa

Radiología y técnicas de imagen

En la TB pulmonar y torácica. Los hallazgos en la radiografía y la TC torácicas, aunque inespecíficos, son un fiel reflejo de las alteraciones estructurales del pulmón y del resto del tórax, lo que permite sospechar la existencia de TB. Los patrones radiológicos se corresponden con la patogenia de la enfermedad y el predominio en cada momento de la inmunidad celular o de la hipersensibilidad retardada^{27,28}.

Los hallazgos radiológicos fundamentales relacionados con la TB primaria, aislados o combinados, son: a) infiltrados u opacidades parenquimatosas: corresponden al foco neumónico inicial, segmentario de pequeño tamaño y en ocasiones lobar, que en el niño y adolescente se acompaña de adenopatías; b) adenopatías: sobre todo paratraqueales e hiliares, de preferencia en el hemitórax derecho donde suele localizarse el foco inicial; en el niño son la base del diagnóstico; c) atelectasia segmentaria: por compresión ganglionar de la luz bronquial o por TB endobronquial, sobre todo en el lóbulo medio, condicionando bronquiectasias; d) derrame pleural: que suele ser unilateral; es más frecuente en jóvenes y puede ser el único hallazgo radiológico, y e) TB miliar: es poco frecuente; corresponde a una diseminación hematogena inicial autolimitada.

Los hallazgos radiológicos fundamentales de la TB de reactivación, secundaria o postprimaria son: a) condensaciones de tipo bronconeumónico, parcheadas sin broncograma aéreo, de localización preferente en segmentos posteriores de lóbulos superiores; b) cavitación, única o múltiple, de diversos tamaños, con o sin nivel hidroaéreo; se suele localizar en segmentos posteriores de lóbulos superiores; c) derrame pleural secundario a fístula broncopleural; si el foco está cavitado resultará en neumotórax o pionesumotórax; d) diseminación miliar, hematogena y difusa, de micronódulos de 1-3 mm de diámetro que pueden ser imperceptibles en su inicio o coalescentes y coexistir con lesiones cavitadas en fases más tardías; e) tuberculomas: nódulos o masas seudotumorales de diverso tamaño, con calcificaciones, y f) fibrosis: corresponde al intento de curación de infiltrados y cavidades mediante calcificación y retracción fibrosa del segmento o lóbulo afectado, con distorsión de su estructura. Origina bronquiectasias y puede llegar al patrón de pulmón destruido.

En pacientes inmunocompetentes, los hallazgos radiológicos habituales en el niño, adolescente y adulto joven suelen ser los propios de la TB primaria, mientras que en adultos y ancianos son los de la TB postprimaria. En los pacientes inmunodeprimidos, como sucede en la infección por el VIH, los hallazgos varían en función del grado de depresión: en pacientes con cifras normales de CD₄⁺ son similares a los descritos para el individuo inmunocompetente, pero cuando la depresión inmune es intensa, la radiografía puede incluso ser normal. La TC puede ser útil en niños y en algunas situaciones dudosas.

En la TB extratorácica. La dificultad para la obtención de confirmación microbiológica de la TB de localización extrapulmonar hace que con frecuencia el diagnóstico deba basarse en otras pruebas. La radiología y otras técnicas de imagen pueden ayudar a la aproximación diagnóstica de la TB extratorácica. Por otra parte, la TC y/o la resonancia magnética (RM) también pueden ser útiles para localizar los territorios afectados accesibles a una punción diagnóstica.

La TB del SNC, aun no siendo la forma más frecuente de localización extrapulmonar, es la más grave, por lo que una aproximación diagnóstica rápida es de vital importancia para el pronóstico del paciente. Las manifestaciones de la TB en el SNC son diversas, lo que se refleja en las imágenes radiológicas tanto en la TC como en la RM. La RM es la técnica de imagen que detecta más precozmente las lesiones y, por tanto, es de elección cuando esté disponible. En la meningitis TB se ha descrito clásicamente la presencia de una triada consistente en hipercaptación de contraste en las meninges basales, hidrocefalia e imágenes de infartos de origen vascular. No obstante, ninguna de ellas es patognomónica de TB y sólo un pequeño porcentaje de las meningitis de origen TB presentan los 3 signos. La TB que afecta al parénquima cerebral puede presentarse en forma de tuberculoma, absceso o tuberculomas en placa. La TC y la RM pueden ser de ayuda, aunque no hay signos específicos para su diagnóstico diferencial con otras lesiones ocupantes de espacio del SNC²⁹. Los tuberculomas suelen ser de localización supratentorial, presentan realce periférico en anillo y aparecen con señal hipo o iso-intensa en secuencia T1 e hiperintensa en T2 o hipointensa, en el caso de tuberculomas caseificantes. Pueden tener grados variables de edema alrededor. La RM-espectroscopia muestra picos lipídicos prominentes, hecho bastante característico de los tuberculomas intracraneales³⁰. Sin embargo, pueden también aparecer en otro tipo de lesiones intracraneales como abscesos piogénicos o tumores.

En la TB ósea, la columna vertebral es la localización más frecuente, especialmente en las regiones lumbares o torácicas. Habitualmente, la enfermedad afecta a la parte anterior del cuerpo vertebral pudiendo extenderse al espacio intervertebral y partes blandas paravertebrales, formando abscesos. La desmineralización periarticular es un signo radiológico precoz, aunque inespecífico. Al igual que con la TB del SNC, la RM tiene una mayor sensibilidad que la TC para detectar lesiones de origen tuberculoso.

En la TB urogenital, la afección de los cálices renales es, con frecuencia, la primera manifestación radiológica objetiva. La lesión puede progresar produciendo deformidad calicial, ulceraciones, fibrosis y estenosis que ocasionan finalmente caliectasias, hidronefrosis y ureterohidronefrosis con destrucción secundaria del parénquima renal. Las técnicas sonográficas pueden ser de ayuda diagnóstica en la epididimitis tuberculosa y otras formas de localización genital. La TB genital muestra focos de hipocogenicidad y bajo grado de flujo sanguíneo en el estudio Doppler³¹.

Respecto a la TB ganglionar, los ganglios cervicales o supraclaviculares son los afectados con más frecuencia, aunque puede presentarse en cualquier localización. El realce periférico con centro de baja atenuación en la TC es sugestivo de etiología tuberculosa aunque no patognomónica.

En otras localizaciones de la TB, como en la intestinal, se pueden detectar signos radiológicos consecuencia de fibrosis, estenosis o retracción intestinal.

Las técnicas isotópicas, como la gammagrafía y la tomografía por emisión de positrones (PET), que estiman la actividad inflamatoria, detectan la enfermedad en fases tempranas, aunque los hallazgos resultantes son inespecíficos para el diagnóstico de la TB de localización extratorácica.

Recomendaciones respecto a las técnicas de imagen

1. En el diagnóstico de sospecha de la TB pulmonar debe utilizarse la radiografía simple de tórax (AIII).
2. En pacientes inmunocompetentes, si bien no lo descarta totalmente, una radiografía de tórax normal va en contra del diagnóstico de TB (BIII).
3. La radiografía de tórax suele presentar manifestaciones muy sugerentes de TB, aunque en ocasiones son atípicas, por lo que la TB ha de estar en el diagnóstico diferencial de alteraciones radiológicas no explicadas (AIII).
4. Las pruebas radiológicas más complejas (TC, RM) son de gran utilidad en las formas de TB extrapulmonar. En la TB pulmonar se han de reservar para los casos en los que haya sospecha clínica y los resultados de la radiografía simple y la microbiología no lleven a un diagnóstico (AIII).

Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis

El diagnóstico clínico de la TB se basa en signos y síntomas característicos. Sin embargo, el diagnóstico diferencial puede ser a veces difícil. Este hecho, junto con las implicaciones epidemiológicas y de salud pública del diagnóstico de TB, hace necesario el empleo de los medios necesarios para obtener la confirmación microbiológica, que constituye el diagnóstico de certeza. No obstante, el empleo de dichos medios deberá realizarse de acuerdo con la carga de trabajo y la experiencia de cada laboratorio, considerando la derivación a centros de referencia cuando sea necesario.

Técnicas de microscopia. En el momento actual, la técnica más rápida, sencilla y accesible para realizar el diagnóstico rápido de la TB es la tinción ácido-alcohol resistente³². Permite la detección en muestras clínicas de todos los miembros del género *Mycobacterium*^{33,34}, pero para que sean detectables deben existir entre 5.000-10.000 bacilos/ml en la muestra^{33,34}. Esto hace que un porcentaje variable (30-50%) de los casos de TB no sean bacilíferos, por lo que una baciloscopia negativa nunca descarta la enfermedad. En nuestro medio, la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes en muestras clínicas suele ser sinónimo de TB, sobre todo en muestras respiratorias. Las técnicas de tinción más empleadas son las tinciones de Ziehl-Neelsen y la fluorescente de Auramina-Rodamina. Se ha demostrado que la especificidad de ambas es pareja, si bien la tinción fluorescente posee la ventaja de ser examinada con un menor número de aumentos, lo que reduce en un menor tiempo de evaluación de cada extensión^{32,33}. La visualización de al menos 3 bacilos ácido-alcohol resistentes por cada 300 campos de 100 aumentos debe considerarse siempre como positiva³². Se recomienda además la realización de un recuento del número de bacilos presente en la muestra (tabla 5) para valorar el seguimiento del tratamiento. Debido al elevado número de falsos positivos descrito en diversos estudios, no se recomienda en la actualidad la técnica de Kinyoun en el diagnóstico directo³⁵.

La identificación de casos bacilíferos es de especial importancia, puesto que se trata de los pacientes más contagiosos, y su

Tabla 5
Interpretación de los resultados de la baciloscopia

Informe	Ziehl-Neelsen ($\times 1.000$)	Tinción fluorescente ($\times 250$)	Tinción fluorescente ($\times 450$)
Negativo	0	0	0
Dudoso (repetir)	1-2/300 campos (3 barridos)	1-2/30 campos (1 barrido)	1-2/70 campos (1,5 barridos)
Positivo 1 +	1-9/100 campos (1 barrido)	1-9/10 campos	2-18/50 campos (1 barrido)
Positivo 2 +	1-9/10 campos	1-9/campo	4-36/10 campos
Positivo 3 +	1-9/campo	10-90/campo	4-36/campo
Positivo 4 +	> 9/campo	> 90/campo	> 36/campo

Modificado de Alcaide et al³².

detección es prioritaria en todos los programas de lucha contra la TB como paso esencial en la rotura de la cadena de transmisión de la enfermedad. Por ello, todo paciente sospechoso de TB debe ser estudiado mediante tinción. Además, debido a que la eliminación de bacilos en secreciones respiratorias es irregular, deben estudiarse al menos 3 muestras de buena calidad y obtenidas en días distintos antes de considerar al paciente como no bacilífero³².

En las presentaciones clínicas extrapulmonares, el rendimiento de la microscopía está en relación con la muestra obtenida, siendo elevada en muestras obtenidas por biopsia o exéresis de tejidos (> 70-80%) y manifiestamente baja en líquidos biológicos (5-20%)^{32,33}.

Aparte de su papel fundamental en el diagnóstico, la microscopía es esencial para realizar un seguimiento de la eficacia del tratamiento. En este sentido, deben obtenerse muestras para baciloscopia y cultivo coincidiendo con las visitas de seguimiento. El número de bacterias presentes en la tinción disminuirá si el tratamiento es eficaz, aunque la conversión de la tinción puede tardar en función de la carga bacilar inicial de las lesiones³⁴.

Técnicas de cultivo. Se debe realizar el cultivo para micobacterias en todo paciente con sospecha de TB. El cultivo, considerado la prueba de referencia, posee mucha mayor sensibilidad que la tinción, siendo capaz de detectar entre 10-100 bacterias/ml de muestra. Además, permite aislar la micobacteria presente en la muestra, y hace posible su identificación de especie y el estudio de sensibilidad a los antibióticos. El principal inconveniente del cultivo es la lentitud en la obtención de resultados positivos, hecho que está determinado por las características metabólicas del patógeno. *M. tuberculosis*, así como el resto de especies del complejo, son micobacterias de crecimiento lento, lo que implica que son necesarias de 2-6 semanas, dependiendo del número de bacterias presentes en la muestra, para dar lugar a crecimiento visible macroscópicamente en medios de cultivo sólidos³³. Con el objetivo de minimizar este período de incubación se han empleado diversas estrategias, y en el momento actual la más seguida es el empleo de medios líquidos automatizados. Estos medios permiten detectar la presencia de crecimiento bacteriano entre 7-10 días antes que los medios sólidos³²⁻³⁴. Además, al combinarse el inóculo de una mayor cantidad de muestra con las características del medio, son en general más sensibles que los medios sólidos. Sin embargo, dado que en algún caso el cultivo resulta positivo en el medio sólido y negativo en el medio líquido, en el momento actual se recomienda utilizar ambos medios.

La negativización del cultivo es el principal criterio de curación microbiológica. Para evaluar esta, se recomienda realizar cultivos bimensuales de esputo, coincidiendo con las visitas de seguimiento, siempre que pueda obtenerse una muestra emitida desde el tracto respiratorio inferior. En pacientes bacilíferos y cuando por criterios clínicos se considere necesario, se obtendrán también muestras para cultivo y baciloscopia a los 15 días y al mes de inicio del tratamiento. Si la emisión de esputo desaparece a lo largo del tratamiento, no deberán indicarse cultivos de la saliva, puesto que carecen totalmente de utilidad.

Antibiograma. El estudio de sensibilidad de *M. tuberculosis* se basa en la detección en el cultivo de un porcentaje superior al 1% de bacterias resistentes en comparación con un control de crecimiento sin antibiótico³⁶. La existencia de estas bacterias resistentes se debe a la elevada tasa de mutaciones de resistencia que presentan frente a los distintos antibióticos utilizados en el tratamiento³⁷. En el momento actual, en el mercado se dispone varios sistemas comerciales estandarizados, basados en los mismos medios líquidos automatizados o semiautomatizados utilizados en el cultivo. Permiten la realización del antibiograma de forma relativamente sencilla en la mayoría de los laboratorios de micobacteriología^{34,38-40}. No obstante, deberá ser realizado por laboratorios con experiencia que posean una carga de trabajo suficientemente elevada, y que se sometan de forma repetida a diversos controles de calidad, tanto internos como externos. En el momento actual se recomienda la realización de antibiograma a fármacos de primera línea a todos los aislamientos de muestras iniciales de pacientes nuevos o tratados previamente, con el objetivo de conocer la respuesta de los aislados clínicos frente a los mismos y ajustar el tratamiento cuando sea necesario^{32,34}. Cuando se detectan resistencias es importante confirmarlas, si es preciso repitiendo el ensayo o remitiendo el aislado a un centro de referencia, así como descartar falsas resistencias debidas a contaminación por otras micobacterias o por bacterias convencionales. Ante la presencia de resistencia, sobre todo a H y/o R, estará indicada la realización de antibiograma frente a fármacos de segunda línea. Debido a que no existe en la actualidad una estandarización ampliamente aceptada⁴¹, se recomienda derivar el aislamiento a un centro de referencia o con suficiente experiencia en su realización.

Métodos moleculares en el diagnóstico directo. Se basan en la amplificación de fragmentos genéticos específicos de *M. tuberculosis* directamente en las muestras clínicas. Actualmente su principal interés teórico es su potencialidad en el diagnóstico rápido de enfermedad tuberculosa con una sensibilidad superior a la baciloscopia, considerada la técnica rápida de referencia. No obstante, a pesar de que durante los últimos 15 años se han realizado numerosos estudios para establecer su papel en el protocolo diagnóstico de la TB, el principal obstáculo para valorar su eficacia reside en la ausencia de una estandarización universal, ya que existe una amplia variedad metodológica en los diferentes niveles de la técnica, dificultando la comparación de los diferentes estudios. Al mismo tiempo, están disponibles aplicaciones comercializadas y métodos de desarrollo casero (*home made*)⁴²⁻⁴⁴.

La mayoría de estudios se han aplicado a la TB pulmonar, utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la IS6110 como diana genética. Aunque se han descrito aislamientos carentes de esta secuencia, en general su rendimiento ha sido superior a otras dianas propuestas. En las mejores condiciones de ensayo la sensibilidad es menor que el cultivo y está relacionada con la carga bacteriana, de forma que en muestras con baciloscopia positiva oscila entre el 90-100%, mientras que en aquellas con baciloscopia negativa se sitúa entre

60–70%. La sensibilidad global, con independencia de la baciloscopia, de los métodos comercializados sería menor, alrededor del 50%, respecto al 80% de los caseros, aunque tendrían una especificidad mayor (el 95 vs. al 80%)⁴².

En las formas extrapulmonares, se ha estudiado sobre todo en las TB pleural⁴⁵ y meníngea, mayoritariamente con baciloscopia negativa. La sensibilidad media oscila entre el 50–70%, con especificidad cercana al 90–95%, por lo que tiene un valor de exclusión escaso, pero confirmaría la enfermedad con un alto grado de certeza. Respecto a otras localizaciones, no hay evidencias suficientes que permitan establecer de forma razonable su rentabilidad. A este respecto, la escasa literatura existente podría indicar que en las localizaciones ganglionar y ósea la sensibilidad estaría alrededor del 80%, con especificidad superior al 90%, y que en la TB urinaria, peritoneal y pericárdica tendría una rentabilidad similar a las descritas para las formas pleural y meníngea⁴².

La aplicación de las técnicas de amplificación al diagnóstico asistencial de la TB exige como requisito previo una mayor estandarización que tenga en cuenta factores técnicos y factores clínicos. Entre los factores técnicos están la diana genética elegida y el método de extracción del ADN, la técnica y la variedad de amplificación elegida, así como el sistema de revelado. En la especificidad es crucial la elección de los iniciadores y el control de contaminaciones cruzadas. Incluir más de una diana genética, usar controles internos de inhibición, así como evaluar adecuadamente los métodos de extracción contribuyen a aumentar la sensibilidad. La utilización de métodos que combinen una extracción automatizada con amplificación por PCR a tiempo real, ofrecería una alternativa versátil y realizable en condiciones de rutina asistencial, aunque no se dispone de suficientes datos que contrasten su utilidad respecto a otras estrategias. Respecto a los factores clínicos, el grado de sospecha tiene un efecto directo en la utilidad de la técnica. La mayoría de los estudios considera la baciloscopia y el cultivo como los métodos de referencia por lo que en la práctica el valor diagnóstico de los resultados de los tests de amplificación debe decidirse después de un análisis conjunto de los datos clínicos y el resto de las pruebas disponibles. Así, cuando el grado de sospecha de TB es moderado o alto (superior al 40%), un resultado positivo indicará TB en el 80% o más de los casos, mientras que si la sospecha es baja, reduce la especificidad a un máximo del 50%⁴².

En conclusión, los datos existentes avalan la utilización de las técnicas de amplificación como coadyuvantes en el diagnóstico de la TB, juntamente con la clínica y resto de exploraciones, sin que esté indicada su aplicación en casos con bajo nivel de sospecha clínica debido a su escasa especificidad.

Métodos moleculares en la identificación y en la detección de resistencias. Durante los últimos años, en los laboratorios se ha observado un aumento del porcentaje de aislamientos correspondientes a micobacterias no pertenecientes al complejo *M. tuberculosis*. Contribuyen a este incremento mejoras técnicas, como el uso de los medios de cultivo líquidos semiautomatizados y los nuevos métodos de identificación, y por otra parte, posiblemente una elevación de la incidencia real, relacionado con nuevas situaciones epidemiológicas como el mayor número de pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas y de las infecciones vinculadas a manipulaciones y dispositivos invasores.

Las micobacterias distintas al complejo *M. tuberculosis* son generalmente ubicuas en el medio ambiente y poseen un poder patógeno inferior a este, que además es distinto entre ellas. Su simple aislamiento no implica enfermedad, por lo que es crucial dilucidar en cada caso su significación clínica, razón por la cual se dispone de guías elaboradas por diversas sociedades científicas que ayudan a su interpretación. Por ello, es imprescindible alcanzar una identificación de especie en todos los aislamientos

de muestras clínicas. Tradicionalmente, *M. tuberculosis* se ha identificado con pruebas bioquímicas basadas en la producción de niacina y en la reducción de nitratos. Durante los últimos años se ha utilizado con éxito la identificación utilizando un método comercial basado en sondas de hibridación quimioluminiscentes. Recientemente están teniendo difusión en los laboratorios diversos métodos de identificación basados en hibridación con sondas inmovilizadas en tiras de nitrocelulosa y revelado enzimático (*line probe assay*) capaces de identificar de 10–15 especies distintas, con especificidad cercana al 100%⁴⁶. Por otra parte, la secuenciación de zonas variables de genes comunes al género, como el gen *16S rDNA* permite la identificación teórica de prácticamente todas las especies micobacterianas. Raramente es necesario identificar específicamente las distintas especies integrantes del complejo *M. tuberculosis* debido a que no presentan diferencias clínicas relevantes y a que en nuestro medio más del 95% de los aislamientos corresponden a *M. tuberculosis*. No obstante, existen diversos métodos capaces de diferenciarlas, ya sean basados en PCR, en hibridación con sondas inmovilizadas en tiras de nitrocelulosa o en técnicas de tipado molecular.

En conclusión, las técnicas genéticas poseen una elevada eficacia en la identificación del complejo *M. tuberculosis*. Combinadas con características bioquímicas y morfológicas permiten la identificación de la mayoría de especies que se aíslan a partir de muestras clínicas.

El arsenal terapéutico frente a la TB es muy limitado, y representa un importante problema en los pacientes afectados por cepas resistentes a los fármacos, sobre todo en los casos multirresistentes. El antibiograma por el método de las proporciones es la técnica de referencia para la detección *in vitro* de la resistencia de los aislados de *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos de primera línea. No obstante, el tiempo de incubación necesario para obtener resultados (4–8 semanas desde la obtención de la muestra) limita el margen de maniobra para diseñar alternativas terapéuticas.

El desarrollo de métodos de detección molecular de la resistencia se basa en la demostración de mutaciones en determinados genes. Se conocen mutaciones relacionadas con la resistencia a los distintos fármacos de primera línea, aunque hay una proporción de aislados en que se no se observan y, por tanto, no son detectables por esta metodología⁴⁷. Esta proporción es variable según los fármacos. Así, más del 95% de las resistencias a R son debidas a mutaciones localizadas en un corto fragmento de 81 nucleótidos del gen *rpoB*. En el 60–65% de los casos la resistencia a la H se ha relacionado fundamentalmente con mutaciones en el gen *katG* y con la región intergénica *mabA-inhA*. En cuanto a los restantes fármacos de primera línea, se hallan mutaciones en el gen *embB* en el 50% de las resistencias a etambutol (E), en los genes *rrs* y *rpsL* en el 55% de los aislados resistentes a estreptomina y en el gen *pncA* en el 94% de los casos con resistencia a la piracinamida (Z). La mayoría de los protocolos de detección se basan en el análisis simultáneo de la mutación y de su secuencia silvestre correspondiente, lo que le confiere una especificidad muy elevada.

Cuando la detección genética de resistencias se aplica sobre aislamientos de cultivo, la sensibilidad es cercana al 100%, siempre que la mutación causal esté incluida en el diseño de la técnica. En muestras clínicas sólo se utiliza cuando la baciloscopia es intensamente positiva, ya que de lo contrario la sensibilidad es baja.

En los últimos años se está generando un importante impulso en la detección genética de resistencias, sobre todo mediante la tecnología de amplificación por PCR y detección fluorimétrica a tiempo real^{48,49}, así como los métodos basados en la detección de sondas inmovilizadas sobre tiras de nitrocelulosa. Por ser los fármacos más importantes en el tratamiento estándar, la mayoría

de las estrategias se aplican a la detección de resistencia frente a R e H. Más recientemente se están desarrollando aplicaciones basadas en *microarrays* capaces de detectar simultáneamente un número importante de mutaciones de todos los fármacos⁵⁰.

La detección de mutaciones de resistencia a H y R está indicada en aislamientos de cultivo positivo o directamente en muestras con baciloscopia intensa (3+/4+) en las siguientes situaciones: fracaso terapéutico, sospecha de contagio de pacientes resistentes y en pacientes procedentes de países con elevada incidencia de resistencia. En pacientes con antecedentes de tratamiento previo debería analizarse individualmente su indicación, que es clara en aquellos pacientes con sospecha de haber seguido tratamientos incompletos.

No obstante, la realización del antibiograma es obligada, ya que estas técnicas no detectan todas las resistencias ni tampoco la CMI, por lo que su principal utilidad se la confiere el proporcionar una información preliminar y rápida del antibiograma, especialmente cuando se detectan mutaciones.

Otros métodos de diagnóstico

Histología. En la enfermedad tuberculosa es posible observar lesiones características que pueden ser útiles en el diagnóstico cuando se dispone de biopsias o piezas quirúrgicas. La lesión típica de TB en los tejidos es la inflamación granulomatosa con necrosis central⁵¹. Se considera un hallazgo de elevada especificidad y justifica iniciar tratamiento antituberculoso. También pueden observarse con frecuencia granulomas sin necrosis. En un contexto de sospecha elevada de TB, estos últimos sugieren diagnóstico probable, aunque hay otras causas infecciosas y no infecciosas por las que se pueden presentar, como puede ser la sarcoidosis.

La observación de bacilos ácido-alcohol resistentes en el centro necrótico confirma el diagnóstico, pero únicamente se observan bacterias en alrededor del 10% de los casos con granulomatosis necrótica. Por ello, es necesario realizar un cultivo de las piezas histológicas. Con frecuencia las muestras obtenidas se han conservado con formol, resultando inviables los cultivos. Diversos estudios en que se ha llevado a cabo la amplificación en muestras fijadas con formol e incluidas en parafina, indican que la sensibilidad oscilaría entre el 30-65% según las condiciones metodológicas. No obstante, la recomendación más importante es obtener porciones de las biopsias adecuadas para el cultivo, conservadas en agua destilada.

Determinación de adenosina desaminasa (ADA) y otros parámetros bioquímicos y citológicos. De la misma forma que la respuesta tisular granulomatosa es típica de TB, cuando esta se localiza en serosas se desarrolla una respuesta inflamatoria característica. Diversos parámetros citológicos y bioquímicos producto de esta reacción tienen utilidad en el diagnóstico, siendo la determinación de ADA el que aporta más información. La ADA es una enzima que interviene en el catabolismo de las purinas, producida por monocitos y macrófagos y que se encuentra en concentración elevada en la TB. Se encuentra en 3 formas, siendo la más específica de TB la isoenzima ADA2, producida por los monocitos, aunque en la mayoría de las técnicas se analiza la ADA de forma global; se expresa en UI/l y se considera un punto de corte para cada tipo de muestra (generalmente 8-10 UI/l para líquido ceforraquídeo y 40 UI/l para líquido pleural).

La determinación de ADA se ha utilizado ampliamente en la TB pleural⁵², por ser una de las causas más frecuentes de derrame pleural, y en menor grado en las formas meníngeas. La experiencia en localizaciones peritoneal, articular y pericárdica es mucho menor.

La sensibilidad en general es elevada, entre el 75-98%, y es la prueba más sensible en todas las formas de TB en serosas. Así sucede en las formas pleurales, donde la sensibilidad de la baciloscopia sería inferior al 5%, la del cultivo estaría entre el

25-40% y la de la histología de la biopsia se situaría entre el 50-80%.

La especificidad está en relación directa a la incidencia de TB, por lo que en áreas de baja incidencia disminuirá al aumentar la proporción relativa de causas de falsos positivos y tendrá valor de exclusión en los negativos. En la localización pleural, con falsos positivos por empiema, linfoma, neoplasia o pleuritis reumatoidea, se considera que está alrededor del 90%. También se han descrito falsos positivos en líquido ceforraquídeo relacionados con linfomas y meningitis por *Cryptococcus neoformans*, citomegalovirus (CMV) y *Candida*, por lo que en esta localización su especificidad sería menor, alrededor del 80%.

Su máxima rentabilidad, más del 90% de los diagnósticos, se consigue cuando se combina con parámetros bioquímicos favorables (porcentaje de linfocitos superior al 50%, proteínas y LDH elevadas y glucosa inferior a 25 mg/dl), tuberculina positiva (o una de las 2 pruebas de determinación de la producción de interferón gamma positiva) y/o amplificación genética positiva. En esta situación podría evitar la realización de biopsia pleural confirmatoria. Se ha descrito que segundas determinaciones realizadas en casos de sospecha elevada aumentarían la sensibilidad en TB pleural.

Recomendaciones respecto al diagnóstico microbiológico y de laboratorio

1. En el diagnóstico de la TB pulmonar deben estudiarse al menos 3 muestras seriadas de secreciones respiratorias de buena calidad y obtenidas en días distintos (AII).
2. En la TB extrapulmonar también se obtendrán muestras seriadas si no ha de hacerse de forma invasiva. Cuando sea necesario utilizar métodos invasivos, deberá valorarse la obtención de más de una muestra si el grado de sospecha clínica es elevado. Asimismo, es importante asegurar que el método de obtención de la muestra permita la realización del cultivo (BIII).
3. En todos los pacientes con sospecha de TB deben estudiarse muestras de la localización clínica mediante tinción ácido-alcohol resistente (Ziehl-Neelsen, Auramina) y cultivo (AIII). En los cultivos deberán emplearse siempre medios líquidos automatizados, siendo recomendable añadir también un medio sólido (AIII).
4. Las técnicas de amplificación genética son coadyuvantes de la baciloscopia y del aislamiento por cultivo. Deben utilizarse únicamente en casos con sospecha de TB moderada o alta para evitar resultados falsos positivos (BIII).
5. La detección genética de las mutaciones más conocidas de resistencia a H (codón 315 del gen *katG*) y a R (zona RRDR del gen *rpoB*) es altamente específica de resistencia. Se recomienda su utilización en situaciones clínicas y epidemiológicas concretas (AIII).
6. Deberá realizarse antibiograma a fármacos de primera línea a todos los aislamientos iniciales de *M. tuberculosis*. Los antibiogramas deberán ser realizados por laboratorios con experiencia en estos y las resistencias detectadas deberán ser confirmadas. Ante la aparición de resistencias a H y R (multirresistencia) deberá realizarse un estudio de sensibilidad a fármacos de segunda línea (AIII).

Tratamiento de la tuberculosis

Régimen estándar

El tratamiento actual de la TB inicial o nunca tratada (tablas 6-8) se rige por las bases bacteriológicas y por los numerosos ensayos terapéuticos controlados realizados durante más de 30 años por

diversas sociedades científicas y organizaciones sanitarias internacionales. Se considera que un régimen terapéutico reúne condiciones para ser utilizado cuando cura a más del 95% de los pacientes y ocasiona menos del 5% de intolerancias graves que obliguen a su modificación. El mejor tratamiento será el formado por fármacos que tengan un alto poder bactericida y esterilizante, con bajo número de recidivas, buena aceptación y tolerancia, pocos efectos secundarios, administrados simultáneamente y en preparados que contengan todos los fármacos combinados. Esto facilitará el cumplimiento y evitará los fracasos y la creación de resistencias.

Los tratamientos antituberculosos no deberían tener un coste muy elevado para que puedan utilizarse incluso en países con bajo poder adquisitivo. En España se debería ofrecer tratamiento gratuito a todos los pacientes.

Tabla 6
Tratamientos iniciales de la tuberculosis

Situación	Pauta
Pulmonar y extrapulmonar	2HRZE/4HR**
Tratamientos iniciales alternativos	2HRZS/4HR 2HRE/7HR
Situaciones especiales (gota, hepatopatía crónica grave)	2HRZE/10HR
Meningitis, tuberculomas	2HRZE/7HR
Silicosis, espondilitis TB con afección neurológica	2HRZE/7HR

E: etambutol; H: isoniácida; R: rifampicina; S: estreptomina; TB: tuberculosis; Z: piracinamida.

* Cuando el antibiograma demuestra sensibilidad a todos los fármacos se podría retirar E.

** Si no es posible utilizar E, puede sustituirse por S (2HRZS/4HR)

Tabla 7
Dosificación orientativa de los fármacos de primera línea

Fármaco	Diaria (según peso)		
	< 40 kg	40-90 kg	> 90 kg
Isoniácida (H)	5-7 mg/kg	300 mg	450 mg
Rifampicina (R)	10 mg/kg	600 mg (máximo 600 mg)	600 mg
Piracinamida (Z)		25-30 mg/kg (máximo 2.500 mg)	
Etambutol (E)		25 mg/kg* (máximo 2.000 mg)	
Estreptomina (S)	15 mg/kg	750 mg**	

* Inicio del tercer mes de tratamiento: 15 mg/kg.

** Menores de 50 años de más de 50 kg de peso: 1.000 mg/día.

Tabla 8
Posología de los preparados en combinación fija en el tratamiento de la tuberculosis

Fase inicial: 2 meses			
Peso (kg)	Rifater [®] (R 120+H 50+Z 300) Envase de 100 comprimidos	Peso (kg)	Rimcure [®] (R 150+H 75+Z 400) Envase de 100 comprimidos
< 40	3	30-50	3
40-50	4	50-70	4
50-70	5	> 70	5
> 70	6		
Fase de continuación: 4 meses			
Peso (kg)	Rifinah [®] (R 300+H 150) Envase de 60 comprimidos	Rimactazid [®] (R 300+H 150)) Envase de 60 comprimidos	Tisobrif [®] (R 600+H 300) Envase de 30 sobres
40-90	2	2	1

E: etambutol; H: isoniácida; R: rifampicina; Z: piracinamida.

Los esquemas de tratamiento que reúnen todos los requisitos favorables y que han sido recomendados universalmente son los de 6 meses de duración: 2 meses con R, H, Z y E, seguidos de 4 meses con R y H (2RHZE/4RH). Cuando se identifique que el aislamiento es sensible a estos fármacos se podrá retirar E. Excepcionalmente, en casos paucibacilares podría utilizarse tratamiento con tres fármacos (RHZ) en la fase inicial^{9,53-55}.

Los niños suelen tener una buena tolerancia a los fármacos. Su tratamiento debe ser igual que en los adultos ajustando las dosis al peso. Tampoco debe modificarse la pauta durante el embarazo o la lactancia; no obstante, debe evitarse la utilización de aminoglucósidos, así como de protonamida.

Las pacientes que tomen anovulatorios deben ser advertidas de la inducción de estos fármacos por la R (tabla 10), recomendando preparados con dosis bajas de estrógenos o métodos alternativos de contracepción.

Aunque en España se utilizan con poca frecuencia, hay pautas intermitentes ampliamente contrastadas, en las que se administran los fármacos 2 o 3 veces por semana, adaptando adecuadamente las dosis⁵³.

Se recomienda utilizar siempre los preparados farmacológicos en combinación fija. Actualmente se dispone de preparados con 4 fármacos (RHZE), 3 fármacos (RHZ) y 2 fármacos (RH) (tabla 8).

Tratamiento en situaciones especiales

Entre las situaciones de características especiales que pueden modificar la pauta estándar de tratamiento se incluyen las siguientes:

1. Pacientes con hepatopatía crónica: se debe intentar el tratamiento con un régimen estándar, realizando una vigilancia estrecha clínica y analítica de la función hepática. En casos de hepatopatía avanzada, se optará por la retirada de uno de los 3 fármacos con potencial hepatotóxico (H, R, Z), preferentemente Z, procurando mantener la R (tabla 6). Solo en casos de hepatitis aguda o fases terminales de hepatopatía crónica se optará por un tratamiento sin fármacos con potencial de toxicidad hepática y que incluya una quinolona, un inyectable (aminoglucosido o capreomicina) y E o cicloserina. La duración del tratamiento deberá ajustarse a la pauta utilizada.
2. Insuficiencia renal crónica: no es necesario modificar el tratamiento estándar. Únicamente en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min o en pacientes en programas de hemodiálisis se recomienda administrar el

Tabla 9
Interacciones entre fármacos antirretrovirales y rifamicinas

Antirretroviral	Uso con rifampicina	Uso con rifabutin	Comentarios
ITIN	Sí	Sí	
ITINN			
Efavirenz	Sí (primera elección)	Sí	Dosis habitual de R y efavirenz, excepto 800 mg en > 60 kg Aumentar RB a 450-600 mg/día
Nevirapina	Sí (alternativa a efavirenz)	Sí	Dosis habitual RB R ↓ 37% nevirapina. No de primera elección
Etravirina	No hay información	Sí	No ajuste de dosis con RB
Rilpivirina	Contraindicado	No hay datos	
IP			
Atazanavir			
Darunavir			
Fosamprenavir	Contraindicado	Sí	RB 150 mg, 3 veces/semana
Indinavir			
Lopinavir			
Nelfinavir			
Ritonavir	Sí	Sí	Dosis habitual de R Reducir RB a 150 mg 3 veces/semana
Saquinavir	Contraindicado por toxicidad	Sí	RB 150 mg 3 veces/semana
Tipranavir	Contraindicado	Sí	RB 150 mg 3 veces/semana
Inh fusión			
Enfuvirtida	Sí	Sí	
Inh integrasa			
Raltegravir	Contraindicado a dosis habituales	Sí	RB a dosis habitual diaria R disminuye valores de raltegravir. No hay estudios clínicos. Estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos sugieren que se puede utilizar R aumentando dosis de raltegravir a 800 mg/12 h
Inh CCR5			
Maraviroc	Contraindicado a dosis habituales	No hay estudios	R disminuye los niveles de Maraviroc. No hay estudios clínicos. Estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos sugieren que se puede utilizar R aumentando dosis de Maraviroc a 600 mg/12 h

Inh CCR5: antagonistas de correceptores CCR5; Inh fusión: inhibidores de la fusión; Inh integrasa: inhibidores de la integrasa; IP: inhibidores de las proteasas; ITIN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; RB: rifabutin; R: rifampicina.

tratamiento 3 veces por semana (siempre después de la hemodiálisis) manteniendo las mismas dosis de la pauta diaria. En general debe considerarse la medición de los valores séricos de los fármacos.

Si es necesario introducir la S en el tratamiento, debe pautarse a 12-15 mg/kg 2 o 3 veces por semana. La H, E y sobre todo la Z son fármacos que se dializan, por lo que en pacientes en tratamiento con hemodiálisis es recomendable la administración de los fármacos tras la finalización de esta.

3. Formas extrapulmonares: las evidencias sobre la duración del tratamiento en algunas localizaciones extrapulmonares no son suficientemente claras y las recomendaciones de diversas guías no son unánimes. No obstante, se recomienda utilizar las mismas pautas que en la TB pulmonar y prolongar la duración del tratamiento en algunas situaciones, especialmente en la meningitis tuberculosa y en la espondilitis tuberculosa con afectación neurológica (tabla 6).
4. También se recomienda alargar el tratamiento en la TB pulmonar que afecta a pacientes con silicosis.
5. Dificultades para la administración oral por pérdida de conciencia: además de la estreptomina, hay formulaciones parenterales de H, R y E de dosis equivalentes a las presentaciones orales. La administración a través de sonda nasogástrica o gastrostomía percutánea se ofrecen como otras alternativas.
6. Administración de corticoides: se indicarán en las primeras semanas de tratamiento de las formas meníngeas (especialmente en los estadios 2 y 3 del BMC²⁰) y en la pericarditis. Por

su acción antiinflamatoria puede considerarse su uso ocasionalmente en otras localizaciones (pleural, ganglionar, estenosis urinarias y de trompas de Falopio, peritonitis, uveítis, formas miliares de mala evolución y formas muy extensas y diseminadas) La dosis aconsejada es de 0,5-1 mg/kg/día de metilprednisolona durante 1 mes, con disminución progresiva hasta retirarla a los 2 meses.

7. Administración de piridoxina: la H puede producir neuropatía periférica por déficit de esta sustancia en ciertas situaciones. Es recomendable la administración profiláctica de suplementos de piridoxina (10-50 mg/día) en pacientes alcohólicos, desnutridos, embarazadas, diabéticos, insuficiencia renal y en pacientes con coinfección por el VIH.

Tratamiento en el paciente con infección por el VIH

Los pacientes que deben recibir tratamiento antirretroviral y antituberculoso de forma concomitante suponen una situación especial por las interacciones de la R y los fármacos antirretrovirales. La R es un potente inductor del citocromo P450 y acelera el metabolismo de muchos de los fármacos antirretrovirales, y disminuye significativamente los valores plasmáticos de los mismos (tabla 9). Por este motivo, la R no puede coadministrarse con los inhibidores de la proteasa (excepto ritonavir)⁵⁶. Aunque la R interacciona con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, los valores plasmáticos de estos fármacos pueden superar la concentración

inhibitoria del 50% (IC₅₀) frente al virus, a pesar de la reducción⁵⁷⁻⁶⁰. Existen datos favorables que apoyan el uso concomitante de R y nevirapina, pero la mayor experiencia se ha acumulado con el uso de efavirenz. De hecho, efavirenz, administrado a dosis habituales (600 mg/día), constituye el fármaco de elección para tratar a paciente infectados por el VIH que también deben recibir R. No existe interacción entre R y los análogos de nucleósidos o los inhibidores de la fusión (enfuvirtida). Se ha estudiado la interacción farmacocinética con las nuevas familias de antirretrovirales (antagonistas de correceptores CCR5, inhibidores de la integrasa). Se ha recomendado, según estos estudios, que se podrían coadministrar con R doblando la dosis habitual tanto de maraviroc como raltegravir. No se dispone, sin embargo, de datos clínicos que apoyen esta recomendación.

Hoy se recomienda que el tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH que deben recibir tratamiento antirretroviral se realice con el esquema estándar HRZE, siempre que se administre dos análogos de nucleósido en combinación con efavirenz, nevirapina o enfuvirtida (la administración a dosis plenas de ritonavir no es, en la actualidad, una opción práctica). En caso de no poder utilizarse estas combinaciones, puede sustituirse R por rifabutina, cuya interacción con los inhibidores de la proteasa es menor y puede coadministrarse con todos los inhibidores de la proteasa potenciados, con el correspondiente ajuste de dosis de rifabutina⁶¹.

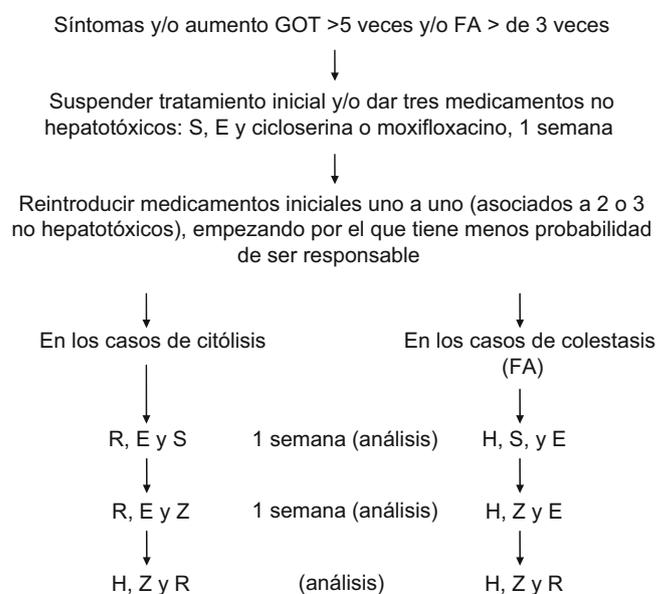
Efectos adversos de la medicación^{8,53,54}

El efecto adverso más frecuente es la intolerancia digestiva inicial, que puede inducir al abandono o cumplimiento irregular si no se toman medidas para solucionarla. Generalmente es suficiente con repartir la medicación en varias tomas durante unos días. En otros casos se deberá añadir metoclopramida u omeprazol, convenientemente alejados unas horas de los anti-tuberculosos para evitar interacciones, y manteniéndolos durante un período corto hasta conseguir la tolerancia. En casos más difíciles es preciso recurrir a la medicación por vía parenteral, R y H, junto con E o S. Estas medidas deben ser lo más breves posible, e introducir progresivamente la toma habitual hasta conseguir en pocas semanas que toda la medicación se tome conjuntamente, media hora antes del desayuno.

También son frecuentes las toxicidades hepática y cutánea. La toxicidad hepática puede estar causada por H, R o Z. Cuando se presenta colostasis el fármaco causante suele ser la R. En cambio, si hay citólisis los causantes pueden ser H y/o Z. La frecuencia y gravedad de la toxicidad aumentan en presencia de factores de riesgo hepático como son el abuso de alcohol y otras drogas, hepatopatías, consumo de fármacos hepatotóxicos y también con la edad, aunque las formas graves pueden aparecer en cualquier edad y momento del tratamiento.

La toxicidad leve se presenta sin clínica y con un aumento de las transaminasas inferior a 5 veces, o de 3 veces la fosfatasa alcalina. No está indicado suprimir la medicación, pero si aumentar la frecuencia de los controles clínicos y analíticos para detectar precozmente un empeoramiento. Los parámetros suelen normalizarse sin modificar el tratamiento (fig. 2).

En la toxicidad grave, que se acompaña de clínica de hepatitis, con o sin ictericia, y alteración importante de la analítica, después de descartar otras causas de hepatitis, debe retirarse toda la medicación durante una semana o sustituirla por fármacos no hepatotóxicos. Tras la mejora clínica y analítica, se reintroduce progresivamente una pauta con fármacos de primera línea, averiguando el fármaco causante y cambiándolo por otro no hepatotóxico.



E: etambutol; FA: fosfatasa alcalina; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; H: isoniácida; R: rifampicina; Z: pirazinamida.

- Si en alguno de los escalones reaparece la clínica y/o elevación enzimática, sustituir definitivamente el medicamento recién instaurado por S o E.
- La rifampicina se reintroducirá siempre a dosis progresivas: 150, 300, 450 y 600 mg al día (en 4 días) para evitar reacciones inmunológicas graves: hemólisis, plaquetopenia, insuficiencia renal.
- En pacientes con sida utilizar moxifloxacino en lugar de cicloserina cuando se utilice la tríada no hepatotóxica.
- Si la hepatotoxicidad aparece en la segunda fase del tratamiento dar como pauta no hepatotóxica E y moxifloxacino.

Figura 2. Algoritmo de manejo de la hepatotoxicidad.

Las reacciones cutáneas leves con las características de acné, exantema o urticaria son frecuentes, sobre todo durante el primer mes. Generalmente no precisan tratamiento o únicamente una cura tópica o con antihistamínicos y remiten a las pocas semanas. Raramente las reacciones de hipersensibilidad generalizadas requieren la retirada y sustitución temporal de los fármacos y la toma de corticoides.

Otra complicación es la aparición de fiebre persistente por los fármacos. Una vez excluidas otras causas, debe determinarse el fármaco causante y sustituirlo. En ocasiones puede ser necesario añadir temporalmente pautas descendentes de corticoides.

Menos frecuente es la polineuritis por H, sobre todo en los colectivos mencionados anteriormente.

Otros efectos secundarios menos frecuentes son plaquetopenia, hemólisis e insuficiencia renal aguda por R, artralgias o fotosensibilidad por Z y neuritis óptica por E.

En todos los cambios sucesivos de medicación que se precisen para superar los efectos iatrogénicos, debe seguirse estrictamente la norma de mantener al menos una pauta de 3 fármacos durante la fase inicial del tratamiento y de 2 fármacos en la fase de continuación, evitando la monoterapia que podría provocar una selección de mutantes resistentes. Es recomendable disponer de un antibiograma adecuado que oriente los fármacos a elegir. Cuando se reintroduce la R, debe hacerse progresivamente en 4 días, 150, 300, 450 y 600 mg, para evitar hemólisis e insuficiencia renal aguda.

En los casos en que es preciso suspender o cambiar el tratamiento estándar conviene tener experiencia en el manejo de la enfermedad.

Interacciones medicamentosas

La R induce de manera muy potente distintos isoenzimas del citocromo P-450. Otros fármacos que se metabolizan por esta vía pueden ver su catabolismo acelerado, con lo que disminuyen sus niveles en sangre. La asociación de R con estos fármacos da lugar a interacciones que son clínicamente significativas. En la **tabla 10** se muestran las interacciones de la R de mayor significación clínica. Por otra parte, la efectividad de la R puede verse disminuida por algunos azoles. La H inhibe algunos isoenzimas del sistema P-450 lo que en ocasiones puede dar lugar a interacciones medicamentosas significativas. Es recomendable monitorizar los niveles de fenitoína y carbamazepina si se toman conjuntamente con H.

Pautas no estándar en el tratamiento

Sus principales indicaciones son los pacientes con intolerancia o resistencia a uno o más de los fármacos. En el diseño de las pautas deben tenerse en cuenta los siguientes criterios generales basados en la experiencia: el régimen empleado debe constar de al menos 3-4 fármacos eficaces; si no se puede administrar H la duración del tratamiento debe ser de 12 meses, cuando se trate de R deberá alargarse hasta 18 meses y en el caso de Z hasta 9 meses; si no es posible pautar H y R, el tratamiento deberá prolongarse hasta 18-24 meses; en todos los casos la pauta de tratamiento no estándar debe cubrir un mínimo de 6 meses después de la negativización de los cultivos; antes de indicar una pauta debe

disponerse de un antibiograma frente los fármacos de primera línea y los que hayan sido administrados al paciente en tratamientos previos. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que los fármacos de segunda línea son, en general, escasos y menos eficaces, lo que puede plantear serios problemas de tratamiento en los pacientes con intolerancia grave o resistencia a más de un fármaco, sobre todo si están incluidos H y R. Las pautas propuestas se basan a menudo en la experiencia y en recomendaciones de expertos, ya que, por razones obvias, no se dispone de suficientes estudios aleatorizados que establezcan cuales son las más adecuadas. Las más utilizadas se exponen a continuación.

- Pacientes con resistencia o toxicidad por H: se debe sustituir este fármaco por E y prolongar el tratamiento hasta un total de 12 meses (segunda fase de 10RE).
- Pacientes con resistencia o toxicidad por R: la resistencia aislada a R es una situación infrecuente que requiere una mayor duración del tratamiento para que este sea eficaz. En general, se debe sustituir la R por E y mantener el tratamiento durante 18 meses (segunda fase de 16HE)⁶².
- Pacientes con resistencia o toxicidad por Z: La pauta de tratamiento de 9 meses de duración (2HRE+7HR) fue utilizada ampliamente antes de la introducción de la Z. Con ella se logra una eficacia similar a la pauta estándar de 6 meses.
- Pacientes con TB multirresistente (MDR-TB): en la medida de lo posible, el tratamiento farmacológico debe ser individualizado, guiado por antibiograma y teniendo en cuenta el historial farmacológico del paciente. Es recomendable la utilización de un agente inyectable durante los primeros 6 meses e incluir una fluoroquinolona durante todo el tiempo de tratamiento. Si la cepa es sensible al E, también debe mantenerse a lo largo de todo el tratamiento. El régimen empleado debe constar de al menos 4 fármacos eficaces. Su duración debe prolongarse hasta cumplir 18 meses de cultivos consecutivamente negativos⁶³.

Tabla 10
Interacciones medicamentosas más significativas de la rifampicina (R)

Fármaco	Manejo
Anticonceptivos orales	Medidas alternativas
Haloperidol	
Antiarrítmicos (quinidina, verapamil)	
Bloqueadores beta	
Corticoides	
Enalapril, losartán	Monitorización clínica
Benzodiazepinas y antidepresivos	Subir dosis si es preciso
Digoxina	
Antiepilépticos	Monitorizar niveles
Levotiroxina	Subir dosis si es preciso
Inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus)	Monitorizar niveles Subir dosis si es preciso o sustituir R
Hipolipemiantes	Monitorizar niveles de lípidos
Sulfonilureas	Subir dosis si es preciso o insulino terapia
Azoles (ketoconazol, fluconazol)	Separar dosis Subir dosis si es preciso y/o bajar dosis de R
Anticoagulantes orales	Monitorizar INR* Subir dosis o sustituir por heparina de bajo peso molecular
Metadona	Subir dosis según necesidad

* Determinación del tiempo de protrombina mediante la razón internacional normalizada (INR).

En la **tabla 11** se exponen los principales fármacos de segunda línea eficaces frente a *M. tuberculosis*. Existen otros fármacos que han mostrado cierta eficacia en el tratamiento de la TB y que se han empleado cuando no hay otras alternativas, como son: clofazimina, amoxicilina-clavulánico, tiacetazona y, sobre todo, linezolid.

Control del tratamiento

El tratamiento de la TB es largo, incluye varios fármacos potencialmente tóxicos y para que sea eficaz, debe hacerse de forma regular y sin interrupciones. Por estos motivos el control debe ser estricto puesto que pueden aparecer numerosas incidencias que deben ser evaluadas y tratadas por equipos expertos.

Los objetivos más importantes que se plantean una vez instaurado un tratamiento correcto son: asegurar el cumplimiento, evaluar la eficacia curativa, y detectar y manejar correctamente la intolerancia, las interacciones y los efectos secundarios de los fármacos.

Nunca debe indicarse un tratamiento sin organizar un sistema de controles periódicos por un médico experto o por un centro especializado en el abordaje de la TB. En muchos enfermos sería suficiente un sistema de controles a los 15 días, al mes y a los 2, 4 y 6 meses con información adecuada, y medidas incentivadoras de un correcto cumplimiento y controles clínicos, analíticos, radiológicos y microbiológicos cuando se considere necesario.

En pacientes de especial riesgo de abandono precoz de la medicación (indigentes, presos, toxicómanos, etc.) y en todos los casos en que se sospeche la posibilidad de incumplimiento, es

Tabla 11
Fármacos de segunda línea en el tratamiento de la tuberculosis

Categoría	Fármaco	Dosis en adultos
Inyectables	Amicacina	15 mg/kg/día
	Capreomicina*	
	Kanamicina	
Fluoroquinolonas	Moxifloxacino*	400 mg/24 h
	Levofloxacino	500 mg/12 h
	Ofloxacino	400 mg/12 h
Otros	Cicloserina	15-20 mg/kg/día (en 2-3 dosis)
	PAS	10-15 mg/kg/día (en 2 dosis)
	Protionamida*	8-12 g/día (en 2-3 dosis)

PAS: ácido para-amino-salicílico.

* Fármacos de utilización preferente en cada grupo.

preciso aplicar un sistema de tratamiento directamente observado (TDO), propugnado como clave en el abordaje de la TB en los países en desarrollo por las organizaciones internacionales y nacionales de control de la enfermedad. El TDO consistente en la toma de la medicación observada por un sanitario o parasanitario, puede llevarse a cabo en el hospital durante el ingreso del paciente, en un centro sanitario al que acuda diariamente el enfermo o en su domicilio o lugar de trabajo donde es visitado diariamente por el sanitario. Debe recomendarse su uso cuando el incumplimiento es previsible o cuando el fracaso puede representar un grave impacto para la comunidad. En enfermos contagiosos que rechacen el tratamiento, debería procederse al TDO obligatorio en un centro cerrado, ordenado por la autoridad sanitaria y ratificado por el juez, si es preciso, teniendo en cuenta las responsabilidades y los riesgos sanitarios y sociales de estos casos excepcionales.

Es importante recoger en la historia clínica el resultado final del tratamiento de acuerdo con las categorías establecidas internacionalmente^{53,55}.

Recomendaciones respecto al tratamiento de la TB

1. En todos los casos nuevos de TB, en los que no exista contraindicación para alguno de los fármacos, la pauta administrada es la que incluye HREZ durante 2 meses y HR durante cuatro meses más (AI). Ésta es la pauta actualmente recomendada en España (BIII).
2. El esquema terapéutico recomendado es el mismo durante el embarazo (BII), la lactancia (BII), en los niños (AII), en la hepatopatía e insuficiencia renal crónicas no severas (BIII) y en las formas extrapulmonares, con la excepción de los casos de meningitis (AII), en que se alargará la segunda fase hasta 12 meses, y de la TB raquídea con afectación neurológica (AII) y en la silicosis (BIII), hasta cumplir un total de 9 meses.
3. Se recomienda la administración del tratamiento utilizando formulaciones combinadas que impidan la monoterapia y en dosis única (AIII).
4. Se recomienda la administración de corticosteroides en la meningitis (AI) y en la pericarditis (AI). También pueden administrarse en otras localizaciones con componente inflamatorio importante (CIII).
5. Se recomienda que en pacientes infectados por el VIH que deben recibir tratamiento antirretroviral, se realice el tratamiento de la TB con el esquema estándar HREZ, siempre que se administren 2 análogos de nucleósido en combinación con efavirenz, nevirapina o enfuvirtida (BIII). En caso de no poder utilizarse estas combinaciones, puede sustituirse R por rifabutina, que debidamente ajustada, puede coadministrarse con todos los inhibidores de la proteasa.

6. La toxicidad hepática es uno de los efectos adversos más importantes del tratamiento estándar, ya que este incluye 3 fármacos hepatotóxicos (H, R, Z). Cuando se observa alteraciones de las transaminasas por encima de 5 veces su valor normal y/o de la fosfatasa alcalina por encima de 3 veces, debe suspenderse el tratamiento durante una semana substituyéndolo por fármacos no hepatotóxicos y reintroduciéndolos posteriormente de forma progresiva (BIII).
7. Antes de instaurar el tratamiento se debe realizar una anamnesis completa de los fármacos que recibe el paciente y evaluar sus interacciones con el tratamiento (AIII).
8. Las principales indicaciones de las pautas no estándar son la resistencia y la intolerancia a uno o más de los fármacos de elección. Deben instaurarse y supervisarse por expertos, siguiendo los siguientes preceptos básicos: el régimen empleado debe constar de al menos 3-4 fármacos eficaces, debe cubrir un mínimo de 6 meses después de la negativización de los cultivos, debe disponerse de un antibiograma frente los fármacos de primera línea y los que hayan sido administrados al paciente en tratamientos previos (AIII).
9. El control del tratamiento es una de las actividades más importantes en el abordaje de la TB. Sus objetivos son asegurar el cumplimiento y evaluar la eficacia del tratamiento, así como la aparición de efectos no deseados. Debe realizarse de forma estricta y por personas experimentadas. En pacientes de especial riesgo de abandono precoz de la medicación y en todos los casos en que se sospeche la posibilidad de incumplimiento, es preciso aplicar un sistema de tratamiento directamente observado (TDO) (AI).

Tratamiento de la infección

El tratamiento de la infección tuberculosa (TIT) se iniciará una vez descartada la enfermedad. Si por la situación clínica se han indicado cultivos es necesario esperar hasta que sean considerados negativos. El estudio de la posible infección debe hacerse con vistas a la posibilidad de iniciar tratamiento en los casos en que mejor se ha demostrado su efectividad⁷: a) infección reciente (contactos infectados y personas que presentan una conversión de la PT); b) infección por el VIH; c) lesiones residuales en la radiografía de tórax y sin tratamiento previo, y d) pacientes infectados que han de iniciar tratamiento con fármacos anti-TNF α o candidatos a trasplante.

En el caso de contactos íntimos y frecuentes con PT negativa, la prueba debe repetirse a las 8-12 semanas indicando TIT si hay conversión de la PT. La quimioprofilaxis primaria (tratamiento de personas no infectadas) se indicará en contactos niños y adolescentes y en personas con infección por el VIH e inmunodeprimidos por ser las más susceptibles a desarrollar TB grave y rápidamente progresiva. Debe repetirse la PT a las 8-12 semanas^{8,18} continuando el tratamiento si se positiviza y retirándolo si sigue siendo negativa, a no ser que exista una causa de resultado falso negativo de la tuberculina (VIH, inmunodepresión intensa).

El TIT más estudiado y con eficacia demostrada es con H⁷. Su efectividad es mayor si se utiliza 6 meses o más. Aumentaría la eficacia prolongar el tratamiento más de 6 meses (hasta 9 o 12 meses) si bien no está claramente demostrado en la práctica clínica⁶⁴. Tampoco está definida cuál es la mejor duración del TIT con H en la coinfección con el VIH⁶⁵, aunque la recomendación habitual es prolongarlo de 6-9 meses. Una alternativa a la H es la R, especialmente cuando hay resistencia a H, siendo utilizada durante 4 meses. Por último, existe la posibilidad de utilizar R y H durante 3 meses, con una eficacia similar a la pauta de H y un mejor cumplimiento^{66,67}.

En contactos de TB multirresistente no existe ningún esquema recomendado y demostrado efectivo, por lo que es recomendable mantener una vigilancia con visitas periódicas.

Respecto a los controles a realizar durante el TIT, se debe vigilar al paciente clínicamente hasta su finalización, observando la aparición de efectos secundarios de la medicación. Los controles analíticos no son absolutamente necesarios, aunque nuestra recomendación es realizarlos antes del inicio del tratamiento y al mes, valorando repetirlos al finalizarlo y siempre que haya síntomas. Debe extremarse la vigilancia de la aparición de síntomas en pacientes con riesgo de presentar efectos secundarios (hepatopatía, etilismo, infección por el VIH, 3 meses postparto)⁹.

Recomendaciones respecto al tratamiento de la infección

1. El tratamiento de la infección tuberculosa (TIT) se iniciará una vez descartada la enfermedad y en los casos en que mejor se ha demostrado su efectividad (infección reciente, infección por el VIH, lesiones radiológicas residuales no tratadas, pacientes que han de iniciar tratamiento con fármacos anti-TNF α o candidatos a trasplante) (AIII).
2. La quimioprofilaxis primaria se indicará en niños principalmente menores de cinco años, en adolescentes y en personas con infección por el VIH e inmunodeprimidos (AIII).
3. El TIT más estudiado y con eficacia demostrada es con H. Se considera pauta estándar el tratamiento de 6 meses (AI). Prolongar el tratamiento hasta 9 o 12 meses aumentaría la eficacia, si bien no está claramente demostrado en la práctica clínica.
4. En los niños, en infectados por el VIH y en personas con lesiones radiológicas residuales de TB, se recomienda prolongar el tratamiento de 6-9 meses (AII).
5. Cuando no pueda utilizarse H debe utilizarse la R como alternativa, administrada durante 4 meses (BII).
6. En contactos de TB multirresistente no se dispone de ninguna pauta recomendada y demostrada que sea efectiva, y se cree preferible la vigilancia (CIII).

Medidas de aislamiento y prevención

Medidas en pacientes tuberculosos

El carácter de enfermedad fundamentalmente respiratoria hace que, en el momento actual, la principal medida que permite cortar la cadena epidemiológica de la enfermedad es el diagnóstico temprano de los pacientes con TB pulmonar o laríngea y el aislamiento de los mismos hasta que dejen de ser contagiosos. En este último sentido cobra especial importancia el seguimiento de las medidas de aislamiento respiratorio recomendadas. Estas medidas se basan fundamentalmente en la permanencia de los pacientes en habitaciones individuales de aislamiento, tanto en el hospital como en el domicilio, y el empleo de sistemas de protección individual (mascarillas, respiradores de seguridad biológica) que eviten la llegada de las micobacterias en suspensión procedentes de las secreciones respiratorias del paciente, al aparato respiratorio de las personas expuestas⁶⁸.

Si el paciente precisa ingreso hospitalario, está ampliamente reconocida la importancia de la habitación individual. Ésta deberá tener, de forma ideal, una antecámara que permita establecer un sistema de esclusas que evite la salida de las micobacterias procedentes de las secreciones respiratorias al exterior de la misma. Las puertas de la misma deberán estar permanentemente cerradas. En condiciones ideales, se recomienda que estas habitaciones tengan presión negativa, con una frecuencia de intercambio de aire de 6 volúmenes/h como mínimo. El aire

extraído deberá ser filtrado a través de filtros HEPA antes de ser eliminado al exterior. En caso de que esta medida no pueda ser llevada a cabo, se procurará que la habitación dé a un área soleada y que esté bien ventilada. El régimen de visitas deberá ser restringido al mínimo, y se les explicará la necesidad de mantener las normas de aislamiento lo más estrictamente posible.

El empleo de sistemas de filtro para el aire respirado es una medida, asimismo, fundamental en el aislamiento respiratorio de estos pacientes. Las guías de diversos organismos recomiendan el empleo por parte del personal y visitas de respiradores de seguridad biológica N95, con una capacidad de filtrado superior al 95%. Estos sistemas han demostrado su eficacia para evitar el acceso de partículas de 5-10 μ^3 al tracto respiratorio inferior. Solo en caso de ausencia de estos dispositivos se emplearán mascarillas quirúrgicas. En el caso del paciente ingresado, cuando este deba salir de la habitación de aislamiento, deberá llevar puesta una mascarilla quirúrgica mientras se encuentre fuera de la habitación. En ese sentido, es especialmente importante explicar al paciente las características de su enfermedad y las razones de su aislamiento, con el objetivo de que colabore al máximo posible en dichas medidas⁶⁸.

El resto de medidas de aislamiento respiratorio recomendadas (empleo de bata, precauciones universales) serán también de aplicación obligatoria, si bien su importancia es menor que las anteriormente descritas. De especial importancia es la consideración como material infeccioso de las secreciones respiratorias. Esta consideración se extenderá al material contaminado por estas, puesto que existe la posibilidad de contagio de la enfermedad mediante contacto con material contaminado.

Estas medidas se aplicarán a todo paciente que ingrese en un hospital con sospecha de TB mientras no se descarte dicho diagnóstico, en particular a los pacientes bacilíferos. Muy recientemente⁹ se ha recomendado que el aislamiento se mantenga como mínimo durante 3 semanas, ampliándose si es necesario hasta tener 3 esputos con baciloscopia negativa obtenidos en días distintos, siempre que exista además respuesta clínica al tratamiento. El mismo periodo mínimo de aislamiento se aplicará si la expectoración ha desaparecido o si las baciloscopias iniciales fueron negativas. De todas formas, ya que no hay TB cuando deja de ser contagioso un paciente con TB, parece prudente huir de plazos fijos para levantar el aislamiento, siendo la situación ideal la de no compartir habitación durante su estancia hospitalaria. En cualquier caso, si el paciente está estable y existe una mejoría clínica, la necesidad de aislamiento no impide el alta de dichos pacientes si esta es posible⁶⁸.

Medidas de prevención en sanitarios y contactos

El personal sanitario que trabaje en un centro donde se atiendan pacientes tuberculosos presenta un riesgo de contagio entre 2-10 veces mayor que el de la población general, dependiendo de las series⁶⁹. Cabe destacar que no todas las unidades del hospital presentan el mismo riesgo, siendo este mucho mayor en las unidades de urgencias y laboratorios (en particular, anatomía patológica y microbiología), y menor en otras unidades^{69,70}. Con el objetivo de minimizar dicho riesgo se deberá entrenar al personal en las medidas de aislamiento respiratorio anteriormente descritas. Dicho entrenamiento deberá repetirse periódicamente para asegurar el conocimiento de dichas medidas por parte de todo el personal.

Por otra parte, con el objetivo de controlar el contagio y establecer medidas de tratamiento de la infección tuberculosa latente, el personal sanitario deberá estudiarse periódicamente mediante la PT. Esta periodicidad deberá ser anual en todos los casos, plazo que podrá acortarse en aquellos miembros del

personal que se encuentren particularmente expuestos al contagio (áreas de urgencias, endoscopia respiratoria, salas de enfermedades infecciosas y laboratorios de microbiología y anatomía patológica). Este estudio se repetirá mientras que el resultado de la prueba sea negativo. En caso de conversión, el personal afectado será estudiado para descartar una enfermedad activa y se tratará con el protocolo adecuado en función de su estado (enfermedad o infección)^{70,71}.

Cuando se diagnostique un caso de TB se deberá llevar a cabo el estudio de los contactos del mismo para determinar la existencia de casos de infección como consecuencia del contagio a partir del caso índice¹⁸. En este sentido, es de especial relevancia el caso de la TB infantil, puesto que la mayoría de las veces el foco de infección suele encontrarse entre los convivientes cercanos. El estudio de contactos se realizará en el momento actual mediante la PT y la radiografía de tórax. Ésta deberá realizarse de forma sistemática a los contactos más cercanos del paciente (esto es, a los que convivan con este un mínimo de 6 h diarias), pudiendo ampliarse este estudio a otras personas en función de la existencia de contactos especiales (colectivos de riesgo especial, etc.) o si el número de conversiones detectadas entre los convivientes cercanos supera el porcentaje previsto¹⁸. En el caso de que la PT inicial fuese negativa, esta se repetirá a las 8-12 semanas para detectar contagios que no hubiesen convertido aún dicha prueba en el primer estudio. En cualquier caso, los contactos tuberculina-negativos de un paciente con TB que vayan a seguir viéndolo durante su estancia hospitalaria deberán seguir las mismas normas de aislamiento respiratorio que el personal sanitario, con especial énfasis en la restricción del número de visitas al mínimo posible.

Vacunación

La única vacuna disponible hoy en día frente a la TB es la vacuna BCG. Esta vacuna es eficaz en la prevención de la TB meníngea y diseminada en población pediátrica, pero su utilidad frente a los casos de TB pulmonar es discutible, aproximadamente de un 50%⁷². Uno de los inconvenientes asociado a esta vacuna es la conversión de la PT en un porcentaje variable de la población vacunada. Aunque dicha positividad se va perdiendo con el tiempo en la mayoría de los casos, puede dar lugar a falsas conversiones en estudios de contactos posteriores. Debido a este hecho, y a que en poblaciones con baja incidencia de TB la principal estrategia de prevención se basa en la detección temprana de contagios a partir de pacientes con enfermedad, no se recomienda en el momento actual la vacunación sistemática de la población pediátrica en España.

Recomendaciones respecto a medidas de prevención y aislamiento

1. En pacientes con TB pulmonar se aplicarán las normas de aislamiento respiratorio durante un mínimo de tres semanas. En los casos bacilíferos podrá ampliarse este periodo hasta obtener tres muestras de expectoración de días distintos con baciloscopia negativa (AIII).
2. Deberá estudiarse al personal sanitario mediante la PT al menos una vez al año mientras que el resultado sea negativo (BIII).
3. Deberán estudiarse, mediante la PT, los contactos de los pacientes tuberculosos de acuerdo con el principio de los círculos concéntricos (BIII).
4. En el momento actual, no se recomienda la vacunación masiva de la población pediátrica mediante la vacuna BCG (AII).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. WHO Report 2009. Global Tuberculosis Control: epidemiology, strategy, financing. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2009.411.WHO Report; 2008.
2. Surveillance of Tuberculosis in Europe-Euro TB. Report on tuberculosis cases notified in 2006. Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice, France. March 2008. Disponible en: www.eurotb.org.
3. Jiménez MS, Casal M, Grupo Español de Micobacteriología (GEM). Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España. Rev Esp Quimioter. 2008;21:22-5.
4. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. Report n.º 4. The WHO/IUATLD Global Project on anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007. World Health Organization; 2008.
5. Gross PA, Barrett TL, Dellinger P, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, et al. Purpose of quality standards for Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 1994;18:421.
6. Centers for Diseases Control and Prevention. Extensively Drug-Resistant TB. US 1993-2006. MMWR. 2007;56:250-3.
7. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention and Infectious Diseases Society of America. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:S221-47.
8. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2002;38:441-51.
9. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe J, Caminero JA, Cayla J, Domínguez JA, et al. Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2008;44:551-6.
10. Moreno S, Blázquez R, Novoa A, Carpena I, Menasalvas A, Ramírez C, et al. The effect of BCG vaccination on tuberculin reactivity and the booster effect among hospital employees. Arch Intern Med. 2001;161:1760-5.
11. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10:1192-204.
12. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med. 2008;149:177-84.
13. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:736-42.
14. Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvão M, Latorre I, Milà C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available interferon-gamma blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis infection. Clin Vaccine Immunol. 2008;15:168-71.
15. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. Circulation. 2005;112:3608-16.
16. Gagatay AA, Caliskan Y, Aksoz S, Gulec L, Kucukoglu S, Gagatay Y, et al. Extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent adults. Scand J Infect Dis. 2004;36:799-806.
17. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis. 2004;38:199-205.
18. Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the national Tuberculosis Controllers Association and CDC, and Guidelines for using QuantiFERON[®]-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection. United States. MMWR. 2005;54:1-55.
19. Grupo de Estudio de contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de Consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc). 1999;112:151-6.
20. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians; 2006. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG033FullGuideline.pdf>.
21. Nohrström E, Kentala E, Kuusela P, Mattila PS. Tuberculosis of the head and neck in Finland. Acta Oto-Laryngol. 2007;127:770-4.
22. Daley C. The typically "atypical" radiographic presentation of tuberculosis in advanced HIV disease. Tuberc Lung Dis. 1995;76:475-6.
23. Narita M, Ashkin D, Hollender E, Pitchenik A. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:157-61.
24. Navas E, Martín-Dávila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortún J, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med. 2002;162:97-9.
25. DeSimone J, Pomerantz R, Babinchack T. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med. 2000;133:447-54.
26. Meintjes G, Wilkinson R, Morroni C, Pepper D, Rebe K, Rangaka M, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for the TB immune reconstitution inflammatory syndrome. 16 Conferences on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal; 2009. Abstract 34.
27. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. Radiology. 1999;210:307-22.
28. Hansell DM, Dee P. Infections of the lung and pleura. Cap V. En: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM, editors. Imaging of diseases of the chest. 3th ed.

- Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Mosby; 2000. p. 163-263.
29. Idris MNA. Tuberculoma of the brain: a series of 16 cases treated with anti-tuberculosis drugs. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:91-5.
 30. Morgado C, Ruivo N. Imaging meningo-encephalic tuberculosis. *Eur J Radiol.* 2005;55:188-92.
 31. Yang DM. Comparison of tuberculous and pyogenic epididymal abscesses: clinical, gray-scale sonographic, and color Doppler sonographic features. *Am J Roentgenol.* 2001;177:1131-5.
 32. Alcaide Fernández de Vega F, Esteban Moreno J, González Martín J, Palacios Gutiérrez JJ. *Micobacterias*. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones SEIMC. 2.ª ed.*; 2005. Disponible en: www.seimc.es.
 33. Pfyffer GE. *Mycobacterium*: general characteristics, laboratory detection and staining procedures. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press; p. 543-72.
 34. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and Infectious Diseases Society of America. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1376-1395.
 35. Van Deun A, Hamid Salim A, Aung KJ, Hossain MA, Chambugonj N, Hye MA, et al. Performance of variations of carbolfuchsin staining of sputum smears for AFB under field conditions. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:1127-33.
 36. Woods GE, Warren NG, Inderlied CB. Susceptibility test methods: *Mycobacterium*, *Nocardia* and other actinomycetes. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press; p. 1223-47.
 37. Zhang Y, Vilchève C, Jacobs WR. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In: Cole ST, Eisenach KD, McMurray DN, Jacobs WR, editors. *Tuberculosis and the tubercle bacillus*. Washington DC: ASM Press; p. 115-40.
 38. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J.* 2005;25:564-9.
 39. Garrigó M, Aragón LM, Alcaide F, Borrell S, Cardeñosa E, Galán JJ, et al. Multicenter laboratory evaluation of the MB/BacT *Mycobacterium* detection system and the BACTEC MGIT 960 system in comparison with the BACTEC 460 TB system for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1766-70.
 40. Diaz-Infantes MS, Ruiz-Serrano MJ, Martínez Sánchez L, Ortega A, Bouza E. Evaluation of the MB/BacT *Mycobacterium* detection system for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1988-9.
 41. Rüscher-Gerdes S, Pfyffer GE, Casal M, Chadwick M, Siddiqi S. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol.* 2006;44:688-92.
 42. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess.* 2007;11:1-196.
 43. Greco S, Girardi E, Navarra A, Saltini C. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 2006;61:783-90.
 44. Takahashi T, Nakayama T. Novel technique of quantitative nested real-time PCR assay for *Mycobacterium tuberculosis* DNA. *J Clin Microbiol.* 2006;44:1029-1039.
 45. Ruiz Manzano J, Manterola JM, Gamboa F, Calatrava A, Monsó E, Martínez C, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in paraffin-embedded pleural biopsy specimens by commercial ribosomal RNA and DNA amplifications kits. *Chest.* 2000;118:648-55.
 46. Tortoli E, Nanetti A, Piersimoni C, Cichero P, Farina C, Mucignat G, et al. Performance assessment of new multiplex probe assay for identification of *Mycobacteria*. *J Clin Microbiol.* 2001;39:1079-84.
 47. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tubercle and Lung Disease.* 1998;78:3-29.
 48. Ruiz M, Torres MJ, Llanos AC, Arroyo A, Palomares JC, Aznar J. Direct detection of rifampin- and isoniazide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in auramine-rhodamine-positive sputum specimens by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1585-9.
 49. Espasa M, González-Martín J, Alcaide F, Aragón LM, Lonca J, Manterola JM, et al. Direct detection in clinical samples of multiple gene mutations causing resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid and rifampicin using fluorogenic probes. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:860-5.
 50. Aragón LM, Navarro F, Heiser V, Garrigó M, Español M, Coll P. Rapid detection of specific gene mutations associated with isoniazide or rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using non-fluorescent low-density DNA microarrays. *J Clin Microbiol.* 2006;57:825-31.
 51. El-Zammar AO, Katxenstein ALA. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology.* 2007;50:289-310.
 52. Valdés L, Alvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García Pazos JM, et al. Tuberculous pleuresy. *Arch Intern Med.* 1988;158:2017-21.
 53. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
 54. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:603-62.
 55. WHO. Treatment of tuberculosis: Guidelines for National Programmes, 3rd ed. Geneva: WHO; 2003.
 56. Burger D, Hoetelmans R, Koopmans P, Meenhorst PL, Mulder JW, Hekster YA, et al. Clinically relevant drug interactions with antiretroviral agents. *Antiviral Ther.* 1997;2:149-65.
 57. Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS.* 2003;17:637-8.
 58. Pedral-Sampaio D, Alves C, Netto E, Brites C, Oliveira AS, Badaro R. Efficacy and safety of efavirenz in HIV patients on rifampin for tuberculosis. *Brazil J Infect Dis.* 2004;8:211-6.
 59. Ribera E, Pou L, López RM, Crespo M, Falcó V, Ocaña I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;28:450-3.
 60. López Cortés LF, Ruiz Valdera R, Viciano P, Alarcón A, Gómez J, León E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:681-90.
 61. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:356-79.
 62. Tost R, Vidal R, Maldonado J, Caylá JA. Efectividad y tolerancia de las pautas de tratamiento antituberculoso sin isoniácida y/o rifampicina. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:478-83.
 63. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara M, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Perú. *N Engl J Med.* 2003;348:119-28.
 64. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999; Issue 1. Art. N°: CD001363.
 65. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 1. Art. N°: CD00071.
 66. Ena J, Valls V. Short-course Therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for Latent Tuberculosis Infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;40:670-6.
 67. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid plus rifampin for treatment of Latent Tuberculosis Infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis.* 2007;45:715-22.
 68. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions, Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings, June 2007. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>.
 69. Esteban J. Tuberculosis in special hosts and occupational hazards. En: Madkour MM. Editor. *Tuberculosis*. Berlin: Springer-Verlag; 2003. p. 93-111.
 70. Casas X, Ruiz-Manzano J, Casas I, Andreo F, Sanz J, Rodríguez N, et al. Tuberculosis en personal sanitario de un hospital general. *Med Clin (Barc).* 2004;122:741-3.
 71. Lopez-Cerero L, Esteban J, González-Martín J. Revisión de la normativa y recomendaciones sobre bioseguridad en el laboratorio de micobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(Supl 3):52-9.
 72. Brewer TF. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guérin vaccine: a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis.* 2000;31(Suppl 3):S64-7.