



Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada?

Tuberculosis. Is this pandemic being ignored?

Barba Evia José Roberto*

Palabras clave:

Tuberculosis,
pandemia,
reemergencia.

Keywords:

*Tuberculosis,
pandemic,
re-emergence.*

* Coordinador clínico de turno de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Responsable Sanitario del Banco de Sangre del Instituto Médico Panamericano SA de CV.

Correspondencia:
José Roberto Barba Evia

Calle 37 A No. 318
entre 24 y 26.
Fracc. Montealban,
97114.
Mérida Yucatán,
México.
E-mail: dr_barba@
hotmail.com

Recibido:
25/08/2020
Aceptado:
08/09/2020



RESUMEN

La tuberculosis (TB) es en la actualidad la patología de tipo infeccioso que causa mayor número de muertes alrededor del mundo cada año. La percepción acerca de esta entidad ha cambiado a lo largo del tiempo, ya que se consideraba que se relacionaba con la pobreza y las consecuencias de la misma como desnutrición, hacinamiento y promiscuidad; sin embargo, en los últimos 40 años con la aparición de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) los casos comenzaron a incrementarse, además de la aparición de nuevas cepas multirresistentes a la terapéutica convencional, lo que indudablemente ha provocado la reemergencia de esta entidad así como la potencialización en su letalidad.

ABSTRACT

Tuberculosis is currently the infectious pathology that causes the highest number of deaths around the world each year. The perception of this entity has changed over time, since it was considered to be related to poverty and its consequences such as malnutrition, overcrowding and promiscuity, however in the last 40 years with the appearance of Infection with the human immunodeficiency virus (HIV), the cases began to increase in addition to the appearance of new strains that are multi-resistant to conventional therapy, which has undoubtedly caused the re-emergence of this disease as well as the potentiality in its lethality.

INTRODUCCIÓN

La TB es una afección de tipo infectocontagiosa de evolución aguda, subaguda o crónica, siendo esta última la forma más frecuente debido a su prolongado periodo de latencia entre la infección inicial y las manifestaciones clínicas, y que se caracteriza por la formación de granulomas que pueden afectar a distintos órganos (25% de los pacientes pueden presentar TB extrapulmonar), siendo la neumopatía (TB pulmonar) la que predomina en 80 al 85% de los casos, por lo que la manifestación más frecuente es la presencia de tos acompañada de expectoración mucopurulenta de más de 15 días de duración. Es causada por un grupo de bacterias del orden *Actinomycetales* de la familia *Mycobacteriaceae*. Entre las múltiples especies del bacilo causante de la TB, las

más importantes son: la humana, la bovina y la aviaria, siendo las dos primeras patógenas para el hombre. El agente causal más frecuente es *Mycobacterium tuberculosis*, el cual es un miembro del complejo del género *Mycobacterium* (que comprende más de 50 especies) y que abarca *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii* y *M. canetti* que pueden causar TB en el humano, siendo los agentes más frecuentes *M. tuberculosis* y *M. africanum*. Otras especies de micobacterias que afectan a los humanos son: *M. leprae*, complejo *M. avium-intracellulare*, *M. ulcerans*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*. En México, donde la TB pulmonar está considerada como un problema endémico de salud pública, la infección en adultos es causada en 95% de las veces por el *M. tuberculosis*, y en una menor proporción por *M. bovis*, este

Citar como: Barba EJR. Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada? Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020; 67 (2): 93-112. doi: 10.35366/95554

último debido a la alta prevalencia de la enfermedad en el ganado, siendo el mecanismo de transmisión directa (zoonosis) mediante la exposición con animales infectados y de forma indirecta al consumir lácteos no pasteurizados. Las micobacterias se caracterizan por ser bacilos de 0.2 a $0.6 \times 1-10 \mu\text{m}$ de tamaño, aerobios inmóviles de división lenta, no formadores de esporas, sensibles a la luz solar, ultravioleta y al calor. La constitución de la pared celular del *M. tuberculosis* es una de las más complejas entre los microorganismos conocidos. Es dos veces más gruesa y fuerte que la de los gérmenes Gram negativos y constituye una verdadera coraza lipídica, difícilmente penetrable, lo que otorga a la micobacteria su típica resistencia a la acción del ácido-alcohol (su pared es hidrofóbica) así como a la desecación. Hoy en día la TB es todavía una causa importante de morbimortalidad en el mundo moderno (segunda causa de muerte originada por un solo agente infeccioso), estimándose que 95% de los casos se producen en países en vías de desarrollo y en 5% de los industrializados, esto a pesar de los grandes avances en técnicas de diagnóstico y tratamiento con una prevalencia global superior a 245 por cada 100,000 habitantes, mientras que la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en la última mitad del siglo XX, esta infección existía de forma latente en un tercio de la población mundial, presentándose entre ocho y 12 millones de casos nuevos y fue la causa de la muerte de aproximadamente de tres a cinco millones de adultos y de un millón de niños (30% de menores de 15 años se encuentran afectados y la mayor incidencia se encuentra en menores de cinco años). La incidencia en México se ha incrementado en la última década, por lo que se calcula que cada año se diagnostican más de 19,000 casos nuevos, de los cuales 5.3% se presentarán en niños y aproximadamente 2,000 de estos pacientes morirán, lo que hace que sea considerada un problema de salud pública de atención inmediata. *M. tuberculosis* se transmite por tres vías:

- a) Aérea mediante la inhalación de gotas microscópicas en aerosoles cuando una persona enferma habla, tose o estornuda, por lo tanto, para que la infección pulmonar se produzca, es necesario que los bacilos lleguen hasta los alvéolos, donde penetran en los macrófagos,
- b) Ingesta de alimentos contaminados, como se ha mencionado, *M. bovis* se transmite a través de leche de vacas enfermas, produciendo inicialmente lesiones intestinales y/o faríngeas, y
- c) Por inoculación directa a través de heces fecales, orina y esputo.

De acuerdo a lo anterior, las principales puertas de entrada del bacilo, son el sistema respiratorio (forma más común de contagio), el tejido linfoide bucofaríngeo, el intestino y la piel. En nuestro país, las formas clínicas más frecuentes son: pulmonar, ganglionar, renal y meníngea. La TB es exacerbada por varios factores que tradicionalmente se asocian con la adquisición de la infección, y que se refiere a tópicos relacionados con varios factores sociales y económicos, tales como la pobreza, desnutrición (11%), hacinamiento, deficiencias en la ventilación e iluminación de la vivienda, abuso de alcohol (0.7%), tabaco y otras drogas de abuso, embarazo, tratamiento prolongado con corticosteroides, falta de acceso a los servicios de salud además de la presencia de otros padecimientos asociados como diabetes mellitus (DM), en los que la infección se presenta hasta en 15% de estos pacientes. Recientemente a esta larga lista se le ha sumado la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual se ha asocia en 10% de los casos (algunos estudios evidencian que los pacientes VIH+ tienen de 21 a 34 veces más probabilidades de adquirir la infección que en aquellos individuos VIH-). La TB es más común en hombres que en mujeres, afectando principalmente a los adultos en edad económicamente activa.¹⁻¹⁴

HISTORIA

La TB ha tenido diferentes denominaciones a lo largo del tiempo: tisis, escrofulosis, la gran plaga blanca o peste blanca, enfermedad del mal de vivir, proceso fímico, consunción o enfermedad de agotamiento, asociándose desde la antigüedad con la pobreza, la promiscuidad y la ignorancia. Es una de las enfermedades más antiguas que posee estrecha relación con una larga historia como la del hombre mismo, y que ha estado marcada por constantes progresos en el conocimiento sobre la etiopatogenia, la inmunoprevención y el tratamiento con fármacos altamente eficaces. Se cree que la TB humana se desarrolló en Europa y Cercano Oriente en el periodo Neolítico (de 6,000 a 8,000 años a.C.). Existe evidencia que desde 3,700 años a.C., las antiguas civilizaciones padecieron tuberculosis como lo demuestran las inscripciones presentes en las tablillas babilónicas de Hammurabi y en otros vestigios de la antigüedad como en las momias egipcias e incas (de más de 1,000 años de antigüedad), en las que se han observado lesiones vertebrales características del llamado «Mal de Pot» así como la demostración de la presencia de bacilos de Koch mediante pruebas de PCR en lesiones pulmonares, al igual que en el frotis realizado al absceso del psoas en un niño inca momificado. Esto constituyó a la enfermedad como una de las siete plagas citadas en el

Antiguo Testamento donde la refiere como «la enfermedad consuntiva que afectó al pueblo judío durante su estancia en Egipto». En África, los primeros indicios de la enfermedad aparecieron en homínidos hace tres millones de años, mientras que otras evidencias señalan que fue introducida en el continente por los colonos europeos en los años de 1800. En las civilizaciones asiáticas, las primeras referencias se encontraron en los textos de Vedas que datan del año 1500 a.C., donde a la TB se le denomina Yaksma, y existe evidencia de la presencia de un gran sanatorio para tratar la TB en Egipto que data del año 1000 a.C.^{1,15-20}

En tiempos de Hipócrates (460-370 a.C.) se identifica esta enfermedad por primera vez.^{1,16}

En un principio, la mayoría de los médicos consideraban que esta enfermedad era de tipo hereditario; sin embargo, Aristóteles (384-322 a.C.), Galeno (131-201), Avicena (980-1037), Fracastoro (1478-1553), Morgagni (1682-1771) entre otros, pensaban que se trataba de una enfermedad de tipo infeccioso y por lo tanto contagiosa. Villemin (1834-1913) fue el primero en demostrar su carácter contagioso cuando inoculó material caseoso a diferentes animales de experimentación. Durante la Edad Media se consideraba a la TB como la «peste blanca», siendo la peste negra o peste bubónica la causante de la mayor mortalidad que afectaba a la población en hacinaamiento, en cambio, los señores feudales, los duques y los reyes que se encontraban aislados sobrevivían a la peste negra, pero eran consumidos por la TB.^{16,17}

Durante el siglo XVI, en Inglaterra comenzó la primera gran epidemia, alcanzando probablemente su máxima expresión en 1780, la cual se extendió hasta mediados del siglo XX, y que fue favorecida en parte por la Revolución Industrial así como por el crecimiento de las ciudades, lo que facilitó la transmisión de persona a persona. A partir del siglo XVII, la enfermedad cambió y pasó de ser una enfermedad de «ricos» a una enfermedad de «pobres». Laënnec (1781-1826), inventor de la auscultación y del estetoscopio, murió a la edad de 45 años víctima de esta enfermedad, declarando lo siguiente: «Me he infectado; cuidado con las disecciones de cadáveres que han muerto de tisis porque la tisis es contagiosa», con lo que reconocía el origen infeccioso de esta enfermedad.^{1,15-17}

A principios del siglo XIX la enfermedad se transmitió con rapidez desde Inglaterra hacia Europa occidental, alcanzando su valor máximo al final de este siglo. Roberto Koch (1843-1910) el 24 de marzo, «día mundial de la tuberculosis», de 1882, logra aislar al bacilo, con lo que descubre la bacteria causante de esta enfermedad así como la tinción especial para demostrarlo, además de describir la reacción alérgica de tipo retardado que se produce después de inyectar en la piel de animales

sensibilizados productos del bacilo tuberculoso y que es la base de la reacción de tuberculina. Con estos descubrimientos, Koch creó nuevos métodos de estudio de las enfermedades infecciosas, sentando las bases de la bacteriología moderna.^{1,15-17}

Posteriormente con el descubrimiento de los rayos X, el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar se simplificó, además de que permitió conocer la extensión de las lesiones y seguir su evolución.¹⁶

En 1885 Trudeau en Estados Unidos inició el estudio más científico de la tuberculosis cuando creó un rudimentario laboratorio de bacteriología. Más tarde, en 1899 se efectuó el «Primer Congreso Internacional de Tuberculosis» en la ciudad de Berlín.¹¹

En 1894 Carlo Forlanini inicia los primeros intentos terapéuticos al propiciar la presencia de neumotórax intrapleural, esto con base en que se había observado que cuando el pulmón se colapsaba accidentalmente, era frecuente que las cavidades tuberculosas cerraran.¹⁶

A finales del siglo XIX y principios del XX, los pacientes que se diagnosticaban con tuberculosis casi siempre estaba en un estado avanzado, por ese motivo fácilmente contagiaban a miembros del núcleo que les rodeaba. Frecuentemente dentro de los signos y síntomas que los médicos encontraban estaban: anorexia, palidez, fiebre, calosfríos intensos, tos, esputo, disnea, náuseas, vómito y en algunos casos hemoptisis y estertores subcrepitantes.¹

Esta infección alcanza su máximo valor en Norte y Sudamérica a principios del siglo XX. En México la TB se conoce desde antes de la llegada de los españoles, mientras que los primeros pasos para su diagnóstico, tratamiento y combate datan del siglo XIX. Entre los años 1896 y 1899, una revisión publicada por el Dr. Rafael Lavista en la revista de anatomía patológica, clínica médica y quirúrgica describe las formas clínicas de la tuberculosis: a) tisis aguda de forma sofocante, la cual era muy rara en la capital del país, se le describía en Europa peculiarmente en niños de dos a cinco años; b) la aguda de forma catarral o bronconeumónica fue la forma granulosa (miliar) más frecuente, y finalmente c) la pleural, la cual fue la más frecuente en nuestro país.^{1,16}

En 1920 en París se crea la Unión Internacional Contra la Tuberculosis, actualmente conocida como la Unión Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.¹¹

En 1943 Waksman y Schatz publican los efectos del *Streptomyces griseum* sobre distintas especies bacterianas, mencionando que *in vitro* inhibía el crecimiento del *M. tuberculosis*. Un año más tarde, Feldman y Hinshaw trataron por primera vez con un extracto de este hongo (estreptomomicina) de manera exitosa a una mujer de 24 años portadora de tuberculosis aguda. A partir de ese

momento existen tres fechas decisivas en el tratamiento de la TB: el descubrimiento de la isoniacida en 1952, la introducción de la rifampicina en 1967 y la incorporación de la pirazinamida como medicamento de primera línea al final de la década de 1970, lo que permitió acortar el tratamiento a seis meses, con lo que aunado al descubrimiento de la vacuna BCG por Albert Calmette y Camille Guérin, contribuyeron al control de la enfermedad.^{15-16,18}

Desde 1980 los casos de tuberculosis han aumentado en los Estados Unidos, Europa y especialmente en África, y para 1991 el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) describió brotes de la enfermedad multirresistente (TB-MDR).¹⁹

En 1993 la Asamblea General de la OMS declaró a la llamada «peste blanca» como «emergencia global», esto debido al resurgimiento de la enfermedad tanto en países en desarrollo como desarrollados, en parte por la pandemia del SIDA así como por el aumento de las poblaciones vulnerables y las migraciones, el declive económico mundial, pero en mayor parte, por el descuido en que cayeron los programas de control en la mayoría de los países.^{6,16,18,20-23}

En 1995 la Organización Panamericana de la salud (OPS) calculó que 75,000 personas en América Latina murieron a causa de TB, además de que cada día 1,100 personas se enfermaban y más de 200 morían por esta causa. Para 1997 se calculaba que una tercera parte de casi 31 millones de personas de todo el mundo VIH+ se habían infectado con TB.⁶

En el año 2000 se crea la «Alianza Mundial Alto a la Tuberculosis», compuesta por más de 500 organizaciones gubernamentales y no gubernamentales así como países cuyo objetivo es fortalecer el control de la enfermedad.¹⁸

En 2004 existían aproximadamente 424,203 casos de TB multidroga resistente (MDR) en el mundo y 116,000 muertes por esta misma causa.²⁴

En 2005 en Tugela Ferry, KwaZulu-Natal (Sudáfrica) surge un brote de TB extremadamente resistente a drogas (TB XDR) asociado con portadores de VIH.²⁴

La OMS en 2006 definió la TB XDR como aquel caso producido por una cepa *M. tuberculosis* con resistencia demostrada por lo menos a: isoniazida, rifampicina, fluoroquinolonas y al menos a un agente inyectable (amikacina, capreomicina, kanamicina), lo que ha complicado el tratamiento de esta enfermedad. A principios de 2008, la TB XDR se reportó en 45 países.²⁴

En 2009 la OMS reportó nueve millones de casos nuevos y dos millones de muertes por TB a nivel mundial, mientras que en 2010 México reportó 18,848 casos nuevos de TB en todas sus formas, de los cuales 15,384 correspondieron a la forma pulmonar.²⁴

De acuerdo al Informe Mundial sobre la Tuberculosis 2012 de la OMS, aproximadamente 4% de los casos nuevos de tuberculosis y 20% de los casos previamente tratados en el mundo correspondían a tuberculosis multirresistente, mientras que algunos países informan cifras sustancialmente más altas.^{25,26}

En 2014 la Asamblea Mundial de la Salud aprueba la estrategia de la OMS, «Fin a la tuberculosis», la cual plantea reducir las muertes por TB en 90% así como la incidencia de la enfermedad en 80% para el año 2030. En el año 2015, la OMS publica el *Global Tuberculosis Report 2015*, donde estimó una prevalencia de TB en la población general de 13 millones de casos, lo que es equivalente a 174 casos por 100,000 habitantes, es decir, un nuevo enfermo cada tres segundos y una muerte por esta causa cada 18 segundos, mientras que en México se registraban 58 enfermos nuevos y casi seis muertes por día.^{11,27,28}

FISIOPATOLOGÍA

Un enfermo de TB pulmonar que no recibe tratamiento puede infectar entre 10 y 15 personas en el transcurso de un año y de éstos entre 10 y 55% pueden desarrollar la enfermedad en algún momento de su vida. El agente causal es eliminado por pacientes con TB pulmonar bacilífera activa hacia el ambiente, como se ha mencionado previamente cuando se tose, estornuda, escupe, canta o incluso conversa. Las gotas que se generan se evaporan rápidamente, convirtiéndose en aerosoles de pequeñas partículas (de 1 a 3 μm), las cuales por su tamaño permanecen en suspensión y pueden ser transportadas por el flujo del aire. Cuando una persona sana inhala una mínima parte de esta carga bacilar dispersada en el aire, su pequeño tamaño facilita que algunos de estos bacilos lleguen a los alveolos pulmonares. Luego de la exposición, sólo 5% de los infectados desarrollarán la enfermedad en los dos años siguientes y otro 5% adicional en los años venideros. La protección contra *M. tuberculosis* se debe principalmente a la respuesta inmunitaria celular mediante la intervención de los macrófagos que provocan la muerte del bacilo por medio de fagocitosis así como por otros mecanismos como la producción de óxido nítrico y enzimas lisosomales, al igual que por la acción de los linfocitos CD4+ y CD8+, los cuales ejercen actividad bactericida por medio de la producción de perforinas, granzimas, granulosinas citosinas (IFN- γ , IL-12, IL-6, TNF- α), promoviendo la diapédesis de los linfocitos T y *Natural Killers* (NK) hacia los sitios de inflamación, lo que activa las funciones de los macrófagos. La formación del característico granuloma caseoso (antes conocido como complejo de Ghon) se debe a la formación de un infiltrado

como respuesta a la infección por parte de macrófagos alveolares, linfocitos, neutrófilos y otras células inmunes como células epiteloideas y de Langhans (células gigantes multinucleadas). Este infiltrado forma una capa fibrosa, misma que puede llegar a calcificarse con el tiempo. Si la carga antigénica es pequeña, la respuesta inmunitaria controla la infección siendo el daño tisular mínimo; por el contrario, si la concentración antigénica es elevada, se origina una necrosis tisular dada la compleja respuesta inmunitaria. Si los bacilos llegan a sobrevivir a esta primera línea de defensa, se multiplicarán de forma activa en los macrófagos, a partir de los cuales invadirán las células epiteliales y endoteliales cercanas, difundiendo a otros órganos mediante dos vías: linfática o hematogena teniendo como consecuencia la TB extrapulmonar. El hecho que relaciona a la DM tipo 2 como un factor de riesgo de infección y desarrollo de TB es la presencia de importantes alteraciones inmunológicas como la inhibición del sistema del complemento (C3), cuya función es potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis, la lisis celular así como la disminución de las células CD4+ y CD8+.^{5,7,10,11,13,14,29,30}

Existe evidencia de que los bacilos pueden persistir en órganos, tejidos y células que no tienen relación directa con el sitio de la infección primaria. En este estado «durmiente» pueden persistir por largos periodos, ya que el bacilo reduce su metabolismo a la mínima expresión; sin embargo, existen otros metabólicamente activos o «scouts», los cuales son eliminados por el sistema inmunitario induciendo a las células de memoria.²⁹

Frente a la infección tuberculosa de un receptor pueden ocurrir tres escenarios diferentes:

1. Eliminación del bacilo por el sistema inmunológico del receptor.
2. Falta de control en la multiplicación del bacilo por el sistema inmunológico produciéndose entre 5 y 10% de los casos enfermedad clínica (TB primaria).
3. Control por parte del sistema inmunológico del huésped en el crecimiento del bacilo sin lograr su eliminación completa, en dicho caso, no se presenta enfermedad clínica y entre 5 y 10% de los casos, el bacilo escapa del sistema inmunológico y por lo tanto, se desarrolla la enfermedad o TB postprimaria.^{5,29}

TB LATENTE

En 90% de los casos, *M. tuberculosis* puede persistir, como se ha mencionado previamente, por muchos años dentro del sujeto en un estado conocido como TB latente, es decir son aquellas personas sin antecedentes de vacu-

nación que presentan respuesta inmunitaria persistente a los antígenos del bacilo de Koch (PPD+), adquiridos con anterioridad y en quienes no se puede demostrar la presencia de enfermedad, ya que no presentan signos ni síntomas de la enfermedad. Se estima que entre 5 y 23% de estas personas presenten reactivación de la infección de latente a forma activa, lo cual ocurre en la gran mayoría de los casos durante los primeros dos años, lo que se asocia principalmente a factores que afectan el estado inmunológico del paciente para que esto suceda.^{5,29,31}

FACTORES DE RIESGO

En nuestro país la mayor parte de los casos de TB surgen de forma aislada (37.9%), se han detectado enfermedades asociadas que agravan el desarrollo del cuadro clínico. Dentro de las patologías más frecuentes asociadas se encuentran la diabetes mellitus tipo 2 (21%), desnutrición (14%), el VIH/SIDA (6%) y alcoholismo (5.4%). Los principales factores de riesgo de adquirir TB son:^{13,32}

- Diabetes. La coexistencia de enfermedades transmisibles y crónicas no transmisibles aumenta el riesgo por el efecto de una sobre la otra. En el año 2012 el Sistema de Vigilancia Epidemiología de Tuberculosis/Dirección General de Epidemiología (SiNaVE/DGE) reporta que durante el periodo de 2000 a 2010 el número de casos nuevos de esta infección se incrementó debido a su asociación con el VIH/SIDA, la DM, la desnutrición y las adicciones. La DM se clasifica de acuerdo a su etiología en: tipos 1 y 2 como los más importantes, en la tipo 1 existe destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, lo que provoca ausencia en la producción de insulina y el tipo 2 (frecuente en 90% de los casos) se asocia a la deficiencia en la secreción y/o acción de la insulina. Otros tipos menos frecuentes incluyen la diabetes gestacional, la diabetes tipo MODY (diabetes del adulto de inicio juvenil) cuya herencia es autosómica dominante, la diabetes inducida por fármacos (glucocorticoides, agonistas α y β adrenérgicos) y la inducida por infecciones (rubéola congénita, citomegalovirus, etc.). La DM tipo 2 es el principal problema de salud en México, ya que es una de las primeras causas de muerte; además, es la razón más frecuente de incapacidad prematura, ceguera, insuficiencia renal, de amputaciones así como uno de los 10 motivos más frecuentes de hospitalización en adultos. La asociación entre DM tipo 2 y TB se documentó desde el siglo XI por Avicena. En años recientes en varios estudios se ha mostrado que la relación entre ambas patologías se asocia a mayor riesgo de desarrollo de TB activa, falla

al tratamiento (alta tasa de recaída) y muerte (riesgo de 6.5 a 6.7 veces más que en pacientes con sólo TB). Resultados de un estudio demostró que los pacientes con DM tienen mayor riesgo de presentar reacciones adversas graves secundarias al tratamiento antituberculoso de segunda línea tales como nefrotoxicidad e hipotiroidismo.^{4,5,31,33}

- VIH. La TB acelera la evolución de la infección por VIH, lo que incluso puede llevar a la muerte al paciente, sobre todo en aquéllos que presentan recuento celular bajo y sin terapia antiretroviral.²⁹
- Población migrante. El desplazamiento de la población de un país a otro es considerado como una de las principales causas atribuibles de diseminación global de esta enfermedad, situación que también se observa en la migración entre México y Estados Unidos. En el año 2016 se reportaron 9,287 casos nuevos en Estados Unidos, siendo California y Texas los estados que reportaron una tasa de incidencia más alta que la media nacional, entidades que colindan con la frontera norte de México.²⁷
- Personal de salud. La TB debe ser considerada una enfermedad ocupacional o profesional en aquellas personas que la contraen a causa de su trabajo y que puede generar efectos adversos en los trabajadores que cuidan la salud, en otras palabras, cuando la TB afecta al trabajador que está en contacto directo y frecuente con enfermos con TB sin que se demuestre otra forma de contagio no laboral, debe ser considerada como una enfermedad profesional. En la etapa pretratamiento antituberculoso, el riesgo estimado de infección anual era de 80% del personal de salud. En la era postratamiento y durante la existencia de brotes el riesgo oscila entre 14 y 55% para infección latente y entre 2.2 y 8.4% para TB clínica, por lo que desde la década de 1950 la TB empezó a considerarse una amenaza para el personal de salud. Algunos países del mundo han indicado cifras de contagios con tasas que varían entre dos y 2,038 casos en 100,000 trabajadores. Estas cifras se distribuyen en regiones con alta incidencia de la enfermedad en el mundo: países de Asia cuentan con una carga de TB de 59% (India y China 35%), África 26% (región sur y este subsahariana), Mediterráneo 7%, Europa 5% (principalmente países del Este) y la región de las Américas 3% (Perú y Brasil representan 50%) y también se ha evidenciado el incremento de reporte de casos de trabajadores de la salud que se contagian con cepas farmacorresistentes, lo que dificulta el tratamiento de la enfermedad. Entre los factores que intervienen en el riesgo de infección o desarrollo de TB en el personal de salud depende

el grado y tiempo de contacto con el bacilo, dentro de los que se encuentran: volumen de pacientes atendidos al año con TB, estado clínico del paciente, la función u ocupación del personal, lugar de trabajo, el retraso en el diagnóstico del paciente, la aplicación o no de medidas de aislamiento para aerosoles, el uso de barreras de protección personal así como la existencia o no en el personal de salud de condiciones de inmunosupresión (*Tabla 1*). En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013 para el tratamiento y control de la tuberculosis hace referencia a grupos en riesgo relacionados con las condiciones de trabajo, en la cual se engloba al personal de salud como grupo en riesgo de adquirir la infección; sin embargo, no existe evidencia de que se esté dando la importancia en la sensibilización del cuidado de la salud y prácticas de protección para dicho personal, repercutiendo de manera importante en la transmisión de la enfermedad a este grupo.^{28,30,34-36}

Otros riesgos se enumeran en la *Tabla 2*.³²

FORMAS DE TUBERCULOSIS

La TB, como se ha mencionado previamente, se transmite de persona a persona a través de las vías respiratorias, el bacilo en su nuevo huésped puede conducir de manera inmediata a la enfermedad (poco frecuente) o permanecer muchos años inactivo, encapsulado (TB latente) en la que no se presentan sintomatología clínica ni es transmisible. Aunque es el pulmón el órgano que con mayor frecuencia ataca el bacilo, esta enfermedad puede afectar cualquier estructura extratorácica, mismas que no son contagiosas.^{7,15}

FORMAS ENDOTORÁCICAS

El diagnóstico precoz de la TB pulmonar activa es esencial para cortar la cadena de transmisión de la enfermedad. La TB pulmonar tiene manifestaciones clínicas inespecíficas e incluso puede detectarse en personas asintomáticas. Lo habitual es que el paciente presente los síntomas clásicos de esta forma: cansancio, tos y dificultad respiratoria (neumonía, TB miliar), estridor o sibilancias (adenopatías mediastínicas, granuloma endobronquial), expectoración, dolor en punta de costado (pleuresía), anorexia, baja de peso, febrícula o fiebre prolongada, sudoración nocturna y hemoptisis de varias semanas de duración.^{15,32,34}

La TB pleural puede presentarse de manera aislada o concomitante con una TB pulmonar, en la exploración física muestra semiología de derrame pleural. Radiológicamente

se observa la imagen típica de derrame pleural y mediante toracocentesis se obtiene líquido pleural de características de exudado linfocitario. En ocasiones el derrame pleural puede presentarse como un empiema, el cual excepcionalmente puede fistulizar a través de la pared torácica.³²

La TB puede afectar los ganglios hiliares y mediastínicos, es muy frecuente en niños en quienes puede ser la única manifestación de TB.³²

La afección endobronquial es otra de las formas de la TB torácica, que al igual que las anteriores puede presentarse sola o combinada con otras. Esta forma se diagnostica mediante broncoscopia.³²

El pericardio es otra estructura que puede afectarse por la TB y que se manifiesta como un derrame pericárdico o pericarditis constrictiva. Esta entidad debe sospecharse en pericarditis de larga evolución que no responde al tratamiento antiinflamatorio.³²

FORMAS EXTRATORÁICAS

M. tuberculosis es un patógeno que se asienta preferentemente en lugares del pulmón bien oxigenados; sin

embargo, por vía hematógena, puede implantarse en cualquier otro lugar del organismo y allí multiplicarse. Estas formas presentan una variación de 10 al 40%, ya que existe una amplia variedad de presentaciones clínicas extrapulmonares, las cuales se han incrementado en los últimos años debido a diversos factores, entre los que se encuentran principalmente los siguientes:

- a) Raza.
- b) Edad.
- c) Estados de inmunosupresión como es la presencia de infección por VIH así como el advenimiento de fármacos diseñados para contrarrestar la respuesta del sistema inmunológico en enfermedades autoinmunes o bien como terapias inmunosupresoras. En pacientes no infectados con VIH la presentación de TB extrapulmonar varía entre 10 y 15% de los casos, mientras que en los pacientes VIH+ esta cifra se eleva a más de 50%.
- d) Comorbilidades como la presencia de enfermedad renal crónica.
- e) Desnutrición.
- f) Aparición de cepas resistentes.

Tabla 1: Factores asociados a mayor riesgo de infección o de tuberculosis activa en el personal de salud.

| Condición | Comentarios |
|--|---|
| Volumen de pacientes con tuberculosis atendidos en una institución | El riesgo se incrementa con el número de pacientes anuales atendidos |
| Ocupación | El riesgo es mayor en enfermeras, terapeutas respiratorios, residentes, estudiantes de pregrado, personal que trabaja en autopsias y en fibrobroncoscopia |
| Lugar de trabajo | Tiene mayor riesgo el personal de salud que labora en el área clínica, en microbiología o en autopsias |
| Oportunidad diagnóstica | El retraso mantiene el riesgo |
| Multirresistencia a fármacos antituberculosos | En estos casos el paciente mantiene su condición bacilífera |
| Sistemas de ventilación | El contagio aumenta en lugares oscuros y mal ventilados, en salas de broncoscopia o de terapia respiratoria que no estén adaptados estructuralmente |
| Medidas de aislamiento por aerosoles | La hospitalización en sala compartida permite el contagio hacia otros pacientes, algunos de ellos inmunocomprometidos |
| Barreras protectoras para el personal de salud | Las máscaras N95 disminuyen el riesgo de contagio si son utilizadas apropiadamente |
| Inmunosupresión en el personal de salud | La existencia de personal de salud con infección por VIH los expone a infección, progresión a tuberculosis clínica y muerte |
| Desnutrición en el personal de salud | Un índice de masa corporal $\leq 19 \text{ kg/m}^2$ aumenta el riesgo de tuberculosis activa |

Tomado y modificado de: Fica CA et al.³⁰

Tabla 2: Riesgo relativo respecto a la población general de desarrollar tuberculosis activa.

| Condición clínica | Riesgo relativo |
|--|-----------------|
| Silicosis | 30 |
| 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 |

Tomado y modificado de: González MJ et al.³²

El orden de frecuencia de la afectación extrapulmonar es: compromiso del sistema linfático (ganglionar), genitourinario (hematuria o piuria estéril), osteoarticular (sinovitis de una articulación grande y raramente pequeña), forma miliar o diseminada, meninges y abdominal (dolor abdominal o franca peritonitis).^{2,29,32,37,38}

- TB del sistema nervioso central (SNC). Se produce por la diseminación hematogena desde un foco distante, por lo que rara vez es debida a invasión por contigüidad. La forma más frecuente de presentación a este nivel es la meningitis tuberculosa, la cual es de pronóstico fatal si no se administra el tratamiento de manera oportuna. La aparición y progresión de signos y síntomas son más insidiosos que en otras formas de meningitis bacteriana. En 1947 el *British Medical Council* (BMC) propuso una clasificación evolutiva de la enfermedad en tres estadios, desde la ausencia de afección neurológica y de la conciencia hasta el coma. Otras formas graves de presentación de la TB en SNC son: tuberculomas, abscesos cerebrales, hidrocefalia con hipertensión intracraneal y los infartos isquémicos secundarios a vasculitis.³²
- TB renal. Se constituye como la segunda forma extrapulmonar más frecuente (de 20 a 73% de los casos) después de la diseminación linfática. La TB renal puede manifestarse durante la primera infección pulmonar o como reactivación tardía hasta 30 años después, siendo esta última la forma más común de presentación. La diseminación usualmente es por vía hematogena, por contigüidad, por vía linfática e incluso por transmisión sexual. Las lesiones que

produce en el riñón, independientemente de la vía de diseminación, es la formación de lesiones granulomatosas en el glomérulo, mismas que en la mayoría de las veces se resuelven sin producir enfermedad renal. Estos granulomas pueden dañar en forma local, calcificar, causar necrosis del parénquima, caseificar o trasgredir la luz tubular y entrar al intersticio medular. La distorsión caliceal, estenosis ureteral, fibrosis vesical o falla renal progresiva (si la enfermedad es bilateral) se pueden observar en las formas avanzadas de la infección. Las manifestaciones clínicas comúnmente son de un cuadro sugestivo de infección de vías urinarias con síntomas irritativos similares a la cistitis bacteriana (disuria, urgencia, polaquiuria, hematuria, dolor suprapúbico o dolor en fosas renales, mismo que puede simular un cólico renal o pielonefritis). Es rara la presencia de otros síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna. El diagnóstico puede sospecharse ante la existencia de antecedente de TB pulmonar o extrapulmonar y en pacientes con piuria estéril sin respuesta a tratamiento antibacteriano ante la sospecha de cistitis bacteriana. Hasta 20% de los pacientes pueden no presentar leucocitos en el examen general de orina; existe presencia de hematuria en 20 al 50% de los casos y debe sospecharse el diagnóstico en pacientes con hematoespermia recurrente. Otros hallazgos incluyen manifestaciones en radiografías de tórax hasta en 70% de los pacientes; pruebas cutáneas positivas en 80%, paleografía anormal en 63% y calcificaciones anormales en 16% de los pacientes. Cuando la infección se extiende por el uréter y vejiga los signos y síntomas son polaquiuria, disuria y hematuria y sólo 20% de los pacientes presentan síntomas sistémicos. En estos sitios puede producir fibrosis, estrechamientos o incluso obstrucción del trayecto urinario.^{32,39}

- TB de la cavidad oral. Se considera que la vía respiratoria superior es relativamente resistente al bacilo de la tuberculosis debido a: el efecto inhibitorio de la saliva sobre el bacilo, el grosor de la capa epitelial así como la presencia de organismos saprofitos de la cavidad oral, por lo que se postula que debe existir necesariamente la disrupción del tejido epitelial para la invasión. Aunque se considera a las amígdalas como la vía de entrada para la TB pulmonar, la afección a este nivel anatómico se presenta en sólo de 0.4 al 1.5% de los pacientes con enfermedad pulmonar activa. Es importante mencionar que, aunque la afección de la cavidad oral generalmente es secundaria a procesos pulmonares, menos de 20% de los pacientes con TB orofaríngea tendrán afectación pulmonar concomi-

tante. Las lesiones tuberculosas a este nivel son más frecuentes en faringe, amígdalas, lengua, carrillos y piso de la boca. Histológicamente las lesiones tuberculosas de la cavidad oral se presentan con necrosis caseosa, la cual se rodea de un granuloma, el cual se encuentra formado por células epiteliales, linfocitos así como células de Langhans, es decir, se presentan de la misma manera que en otras partes del cuerpo.^{2,32}

- TB osteoarticular. Generalmente es consecuencia de diseminación hematogena. La localización vertebral es la más frecuente, cuya sintomatología inicial es inespecífica, lo que retrasa el diagnóstico. Si el cuadro avanza da lugar a extensión de la lesión a vértebras vecinas y cifosis progresiva por destrucción de la cara anterior del cuerpo vertebral. En casos avanzados la infección se extiende a las partes blandas adyacentes, ocasionando la presencia de abscesos fríos o hacia la parte posterior de las vértebras, lo que puede afectar el canal medular originando compresión medular. La localización más frecuente es en la columna torácica en jóvenes y en la lumbar en pacientes mayores. Puede existir afectación metafisaria de los huesos largos, extendiéndose al espacio articular adyacente provocando artritis, siendo una forma especial de afección a este nivel el llamado síndrome de Poncet, en el que el paciente presenta rigidez, dolor poliarticular y en ocasiones, inflamación y edema.³²
- TB genital. Frecuentemente se asocia con TB del tracto urinario. En el varón puede afectar la próstata, epidídimo y con menor frecuencia los testículos y las vesículas seminales. En la mujer, la localización más frecuente en 80% de los casos es la trompa de Falopio, habitualmente de manera bilateral y afectación al endometrio, por lo que es una de las causas más frecuentes de infertilidad en el mundo.³²
- TB ganglionar. La infección en esta localización se desarrolla tras diseminación por vía hematogena desde un foco distante, o linfática directamente desde la mucosa orofaríngea y las estructuras relacionadas, siendo la localización más frecuente en los ganglios linfáticos cervicales y supraclaviculares. Las adenopatías tienden a crecer gradualmente, con el tiempo pueden sufrir necrosis, fluctuar y presentar signos inflamatorios con fistulización y drenaje de caseum al exterior (escrófula). Las razas orientales presentan mayor predisposición a este tipo de TB.³²
- TB miliar. Se presenta cuando ocurre diseminación hematogena afectando a múltiples órganos en los cuales se producen pequeños nódulos. El cuadro clínico es variable, con síntomas insidiosos como fiebre o febrícula y malestar general.⁴⁰

- 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 dependen del estado inmunológico del paciente. El *lupus vulgaris* es una forma de presentación en pacientes inmunodeprimidos y puede dar lugar a deformidades crónicas. La TB verrucosa cutis es una forma indolente en pacientes con inmunosupresión moderada o ligera. Otras formas de presentación son el eritema indurado de Bazin, liquen escrofuloso y tuberculides papulonecroticas.³²
- TB abdominal. Representa de 3 al 16% de los casos, y se presenta de dos maneras:
 - a) Como una enfermedad primaria por reactivación de un foco latente adquirido, o
 - b) Como una enfermedad secundaria debido a la ingestión de esputo infectado (a partir de la infección pulmonar), alimentos contaminados o mediante propagación de la infección de órganos adyacentes por vía hematogena.

El proceso patológico comienza con la formación de tubérculos epiteloideos en el tejido linfático de la submucosa. Después de dos a cuatro semanas se presenta necrosis con caseificación provocando el desprendimiento de la mucosa suprayacente originando la presencia de úlceras en la mucosa, las cuales se unen provocando la extensión de la infección por vía linfática a través de los ganglios mesentéricos.

La presentación de la TB gastrointestinal en cuanto a frecuencia es:

- a) Región ileocecal de 75 al 90% de los pacientes, los cuales presentan dolor cólico, vómito, presencia de masa palpable en el cuadrante inferior derecho del abdomen y mala absorción, siendo la mayor complicación la presencia de obstrucción intestinal debido a hiperplasia, estenosis o adherencias.
- b) El colon es el segundo sitio en frecuencia (de 3 al 12%); los segmentos más afectados son ascendente, transverso y sigmoides.
- c) El yeyuno se constituye como la tercera localización más frecuente.
- d) Recto.
- e) Gastroduodenal, la cual corresponde al 1% de los casos y cuya presentación clínica puede simular la presencia de una úlcera péptica de corta duración, la cual no responde a la terapia antsecretora, el diagnóstico debe realizarse a la brevedad posible, ya que tiene una mortalidad hasta de 50%.^{38,41}

- f) En esófago es muy rara, se presenta en 0.2% de los casos y ésta ocurre por extensión de la enfermedad desde los ganglios linfáticos adyacentes.^{38,42}

Desde el punto de vista microscópico, las lesiones tuberculosas intestinales se clasifican de acuerdo a su frecuencia en:

- Ulcerativa de la mucosa, la cual es la más común y afecta principalmente íleon, yeyuno y estómago.
- Hiperplásica, la cual es resultado de la acción fibroblástica de la submucosa y serosa.
- Ulcerohiperplásica manifestada por fibrosis y estenosis particularmente de la región ileocecal.^{32,38,42}

Dentro de las principales complicaciones de la TB intestinal se incluyen la obstrucción (más frecuente), perforación (de 1 al 15%), la cual puede ser debido a la progresión natural de la enfermedad o después de dos a cuatro semanas de iniciado el tratamiento secundario a la reducción de la respuesta inflamatoria, formación de fístulas, estenosis y sangrado. La mortalidad es de 30 a 40% en caso de perforación intestinal y en general es de 19 a 38%.^{38,42}

Las manifestaciones clínicas presentan tres formas: aguda, crónica o crónica agudizada, e incluye síntomas como dolor abdominal inespecífico (80%), fiebre (60%), pérdida de peso (50%), distensión abdominal (47%), sudoración nocturna (48%), ascitis (50%), presencia de masa abdominal (50%), anorexia (38%), diarrea (20%), vómito (30%), estreñimiento (31%), fatiga (38%), obstrucción intestinal así como linfadenopatías.^{38,42}

La TB con involucro gástrico se observa en 0.03 a 0.21% de las autopsias de rutina. Cuando existe TB pulmonar la incidencia aumenta de 0.3 a 2.3%, ya que en la mayor parte de los casos se asocia a enfermedad pulmonar activa. El hecho de la baja incidencia de la TB gástrica se debe por una parte a la propiedad bactericida del ácido gástrico y por otra, a la limitada cantidad de tejido linfoide en la mucosa gástrica intacta. Las vías de infección incluyen: invasión directa por deglución de bacilos, invasión hematogena o por extensión de una lesión tuberculosa adyacente. Las manifestaciones clínicas de la TB gástrica son variadas y dada su rareza se confunden con otras afecciones del estómago: dispepsia, diarrea, sangrado de tubo digestivo alto, obstrucción del vaciamiento gástrico, fiebre de origen desconocido, presencia de una masa gástrica. En general, las lesiones primarias afectan la curvatura menor del antro o la región prepilórica. Se puede observar mediante endoscopia engrosamiento de la pared gástrica, lesiones nodulares de la mucosa, estenosis del canal pilórico, masas subepiteliales así como reducción de la distensibilidad del estómago. El

diagnóstico diferencial incluye adenocarcinoma gástrico, linfoma, enfermedad ulceropéptica, enfermedad de Crohn, sífilis y sarcoidosis.⁴¹

- Tuberculosis congénita. Se trata de una forma clínica poco frecuente de la enfermedad que progresa rápidamente por la aparición de lesiones en las primeras semanas de vida y cuya frecuencia es desconocida, esto debido a que la incidencia de TB en mujeres gestantes y en edad fértil está directamente relacionada con la prevalencia en la población general. La mayoría de los casos reportados son secundarios a TB endometrial y miliar. Muchos casos se diagnostican *post mortem* o en forma tardía debido a lo inespecífico de los signos y síntomas (semejantes a la sepsis bacteriana e infecciones congénitas), por lo que el desenlace fatal se presenta por lo inoportuno del diagnóstico y tratamiento. Estudios realizados de niños con TB congénita describen los siguientes signos clínicos: hepatoesplenomegalia, disnea, fiebre, linfadenopatía, anorexia, distensión abdominal, letargia e irritabilidad, secreciones de oídos, lesiones papulares en piel, choque séptico fulminante, coagulación intravascular diseminada, falla respiratoria, ascitis hemorrágica y parálisis del nervio facial. Tres son los mecanismos de transmisión de esta forma de TB: a partir de una bacteremia materna de la placenta infectada al cordón umbilical (vía hematogena), por broncoaspiración o mediante la ingestión del líquido amniótico infectado o de una infección genital. Después de la adquisición de la infección por el feto, el bacilo afecta inmediatamente al hígado, donde se desarrolla un foco primario o una serie de granulomas caseosos, que posteriormente viaja hacia los pulmones. Debido a que la prevalencia de la TB en la mujer embarazada se desconoce y al incremento de la enfermedad, se espera que aumenten las formas perinatales como congénitas, por lo que debe considerarse este diagnóstico en cualquier mujer embarazada joven con manifestaciones de la infección como la presencia de tos persistente, antecedente de neumonía inexplicada, antecedente de derrame pleural, presencia de síntomas neurológicos que sugieran la presencia de infección meníngea o bien endometritis antes o después del nacimiento. El diagnóstico se establece por la presencia del bacilo en diferentes fluidos del organismo como son: contenido gástrico, endotraqueal, oídos, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido peritoneal, secreciones obtenidas de broncoscopias y biopsias de nódulos linfáticos, hígado, piel, pulmones, médula ósea y oídos. Esta forma de

TB debe considerarse en todo neonato que curse con fiebre, hepatoesplenomegalia así como deterioro de su condición clínica, en quien no se puedan corroborar otras causas de infección más frecuentes.^{7,11,43,44}

- Tuberculosis infantil. En la edad pediátrica la TB se dificulta aún más debido a:
 - a) Una mayor probabilidad de progresión desde la infección a la enfermedad, incluidas las formas graves y extrapulmonares.
 - b) Los problemas diagnósticos, incluyendo la dificultad para discernir entre infección y enfermedad así como el difícil aislamiento microbiológico.
 - c) Las dificultades terapéuticas por los escasos estudios, sobre todo con fármacos de segunda línea, la escasez de formulaciones pediátricas y la problemática del cumplimiento del tratamiento.³⁷

En países de baja endemia, la TB en edad pediátrica representa menos de 5% de todos los casos de TB, mientras que en áreas de alta incidencia se eleva de 20 al 40%, siendo la edad de mayor incidencia de presentación de la infección en menores de dos años, disminuye entre los cinco y 10 años, y nuevamente se incrementa en la adolescencia. Los niños que se encuentran en mayor riesgo son aquéllos que están en contacto estrecho con una fuente infecciosa sin profilaxis, desarrollando la enfermedad en la mayoría de los casos dentro del primer año de exposición. Dentro de los factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad se incluyen edad, estado socioeconómico, estado nutricional así como la presencia de comorbilidades, particularmente la infección por VIH.^{37,45,46}

Los niños en áreas endémicas de TB presentan las fases más avanzadas de la enfermedad (miliar y meníngea), lo que incrementa el porcentaje de morbimortalidad en menores de cinco años de edad. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad no varían con respecto a la presentación en el adulto; sin embargo, la enfermedad parenquimatosa pulmonar y las adenopatías intratorácicas son las principales manifestaciones en 60 a 80% de los casos, mientras que las manifestaciones extrapulmonares, la linfadenopatía es la más común (67%), seguida de la afección al sistema nervioso central en 13% (meningitis, tuberculomas, abscesos), pleural (6%), miliar o diseminada (5%) y esquelética (4%).^{45,46}

DIAGNÓSTICO

Se considera que existe una baja detección de enfermos, lo que indudablemente contribuye a la propagación de la infección, ya que:

- a) Aproximadamente, sólo 2/3 partes de los casos se reportan,
- b) Hasta 50% de los pacientes con TB activa no tratados morirán durante los primeros cinco años después de contraída la infección, y
- c) Un enfermo con TB puede transmitirla entre 10 y 15 personas en un año.⁶

Se puede establecer el diagnóstico sobre la infección (prueba de tuberculina) o de la enfermedad (identificación de *M. tuberculosis*) mediante tinciones, cultivos, estudios anatomopatológicos o estudios radiológicos; sin embargo, la confirmación de la TB es principalmente un procedimiento dependiente de laboratorio.^{6,47}

Diagnóstico de la infección tuberculosa *in vivo*:

prueba de tuberculina: técnica desarrollada por Koch y descrita por Mantoux en 1912, esta prueba consiste en la aplicación de 0.1 mL de proteína purificada (PPD) de *M. tuberculosis* (extracto de cultivo de bacilos tuberculosos) en la piel, lo que induce una reacción de hipersensibilidad cutánea manifestada por eritema e induración visible de 48 a 72 horas. Esta prueba se utiliza para el diagnóstico de la infección así como de la enfermedad; sin embargo, ésta es negativa en 10 al 30% de los enfermos con TB demostrada. La lectura debe realizarse una vez que aparezca la induración (midiendo sólo la zona indurada y no la de hiperemia), interpretándose de la siguiente manera: de 0 a 5 mm = No reactor, de 6 a 14 mm = reactor y >14 mm o con flictena = hiperérgico. Es importante recordar que el periodo de incubación de la TB es de dos a 10 semanas (considerando el periodo desde el ingreso del bacilo al organismo y el desarrollo de positividad a la prueba de tuberculina). Los resultados falsos negativos pueden deberse a: a) factores dependientes del huésped: edad (< 6 meses y ancianos), infecciones (VIH, sarampión, varicela, parotiditis, TB, fiebre tifoidea, brucelosis, tosferina, lepra), comorbilidades (insuficiencia renal crónica, desnutrición grave), vacunación con virus vivos (sarampión, parotiditis, poliomieltitis) y tratamientos que produzcan inmunosupresión (corticoterapia prolongada, quimioterapia y cualquier medicamento inmunosupresor), periodo de ventana en la positivización y TB diseminada o con afectación de las serosas (miliar, meningitis), y b) factores relacionados con la técnica (administración y lectura defectuosas, exposición de la tuberculina a la luz o al calor o desnaturalización por caducidad).^{6,11,15,32,37,48}

Diagnóstico de la infección tuberculosa *in vitro*: en los últimos años apareció una nueva tecnología capaz de medir la respuesta inmunitaria en forma más específica denominada IGRAS (*Interferon G Release Assays*), que mide la liberación del interferón γ por los linfocitos al

ser expuestos a los antígenos propios del bacilo (*early secretory antigen target 6* o ESAT6, *culture filtrate protein 10* o CFP10, antígeno de la región genética RD11:RV2654 y proteína TB7.7), los cuales no se encuentran en *M. bovis* utilizados en la vacuna. Estos ensayos (T-Spot. TB® y QuantiFERON-TB Gold™) requieren de controles positivos y negativos, presentando como ventaja el que sólo se requiere una muestra de sangre, por lo que no se requiere de una segunda visita del paciente como ocurre en el caso del PPD para su lectura. Los IGRAS parecen ser más específicos que el PPD, no así en la sensibilidad, la cual es similar. También es importante señalar que tanto los IGRAS como el PPD no discriminan entre infección o enfermedad, ya que sólo miden la respuesta inmunitaria contra el bacilo de Koch.^{11,29,32,37,48}

Diagnóstico microbiológico. Tinción directa y cultivo: se incluyen la baciloscopia y los cultivos, los cuales se realizan a partir de la toma de una muestra de esputo. La baciloscopia con tinción directa, generalmente mediante la técnica de Ziehl-Neelsen, es un método simple, barato y rápido, tiene una especificidad cercana al 100%; sin embargo, su sensibilidad es baja, variando entre 34 y 80% dependiendo si se toma una o tres muestras respectivamente, esta baja sensibilidad se debe a que deben existir más de 10,000 bacilos/mm de producto (de 30 a 50% de los pacientes no son bacilíferos), por lo que una baciloscopia negativa nunca descarta la presencia de la enfermedad, además de que sólo se demuestra la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) sin diferenciar entre el *M. tuberculosis* de otras micobacterias no tuberculosas, tampoco detecta la presencia de resistencia a los fármacos. La interpretación de los resultados de la baciloscopia se enlista en la [Tabla 3](#). La demostración microbiológica de *Mycobacterium* mediante el cultivo se constituye como el estándar de oro para el diagnóstico, ya que

detecta de 20 a 30% de los casos que no se diagnostican por baciloscopia. Existen diferentes medios de cultivo (sólidos o líquidos), los cuales presentan una alta sensibilidad, ya que es capaz de detectar entre 10 y 100 bacterias/mL de muestra para que resulte positivo, pero son más costosos en comparación con la baciloscopia, obteniéndose los resultados entre cuatro a ocho semanas (debido al lento crecimiento de las micobacterias), dependiendo del medio utilizado, lo que lo hace una prueba segura para el diagnóstico, además de que permiten conocer la sensibilidad-resistencia de las cepas así como la respuesta al tratamiento, siendo su único inconveniente la demora para obtener los resultados. Diferentes estrategias se han incorporado al laboratorio con la finalidad de acortar los tiempos de diagnóstico respecto al cultivo tradicional en el medio Löwenstein-Jensen. Dentro de estas estrategias se incluyen los medios líquidos de cultivo automatizados, los cuales permiten detectar el crecimiento bacteriano entre siete y 10 días antes que los medios sólidos así como el uso de nuevas técnicas microscópicas y técnicas moleculares.^{6,11,30,32,45,46,48,49}

Antibiograma: el resurgimiento de la TB con características epidémicas y la aparición de cepas multirresistentes hacen imperativo el diseño de estrategias de diagnóstico y estudios de susceptibilidad a drogas que permitan obtener resultados inmediatos. El estudio de sensibilidad del *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 antibiótico. El mercado actual dispone de varios sistemas comerciales estandarizados, lo que permite realizar esta prueba de forma relativamente sencilla; no obstante, debe ser realizado por laboratorios con elevada carga de trabajo y que sometan de forma repetida a diversos controles de calidad tanto internos como externos. Se

Tabla 3: Interpretación de los resultados de la baciloscopia.

| Informe | Ziehl-Neelsen (x1.000) | Tinción fluorescente (x250) | Tinción fluorescente (x450) |
|------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Negativo | 0 | 0 | 0 |
| Dudoso (repetir) | 1-2/300 campos (3*) | 1-2/30 campos (1*) | 1-2/70 campos (1.5*) |
| Positivo 1+ | 1-9/100 campos (1*) | 1-9/10 campos | 2-18/50 campos (1*) |
| 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 campos | > 90 campo | > 36 campo |

*Número de barridos.

Tomado y modificado de: González MJ et al.³²

recomienda realizar antibiograma a fármacos de primera línea a todas las muestras iniciales de pacientes nuevos o tratados previamente con el objetivo de conocer la respuesta al tratamiento y ajustarlo cuando sea necesario. En caso de presentarse resistencias, siempre deben confirmarse, ya sea repitiendo el ensayo o remitiendo el aislado a un centro de referencia.^{32,50}

Métodos de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT): dentro de las pruebas moleculares se incluye a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual se basa en la amplificación de fragmentos genéticos específicos en las muestras clínicas así como pruebas específicas de ADN contra ARN 16S ribosomal de diferentes especies de micobacterias, las cuales son más rápidas y sensibles comparadas con el cultivo.^{6,30,32,37,49}

Métodos de detección de resistencias. Ensayos con sondas en línea (LPA): se trata de pruebas moleculares que utilizan tiras reactivas de nitrocelulosa, las cuales contienen regiones moleculares parciales o sondas de los genes de resistencia en estudio. Se extrae el ADN de las muestras en estudio para luego amplificarlas por PCR múltiple de punto final seguido de una hibridación reversa del ADN amplificado a las sondas de ADN específico unido a las tiras de nitrocelulosa y por último se realiza la evaluación de las tiras para identificación de especie y si se detectan genes que confiere resistencia. En el año 2008 la OMS recomienda el uso de estos métodos moleculares para hacer frente a la amenaza del surgimiento de cepas resistentes, dentro de las que se incluyen las pruebas comerciales *GenoType*[®] MTB-DRplus (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) con sensibilidad de 97% y especificidad de 99% para rifampicina y de 90 y 99% para isoniacida en muestras pulmonares con baciloscopia positiva o aislamiento de *M. tuberculosis* en medios de cultivo sólidos o líquidos. Esta metodología se basa en la amplificación del ADN por medio de PCR e hibridación inversa, lo que permite generar diversos productos de amplificación (sondas) para detectar el complejo *M. tuberculosis* así como las mutaciones responsables de la resistencia a la rifampicina en el gen *rpoB* y las determinadoras de resistencia a la isoniacida en el codón 315 del gen *katG* e *inhA*. Los resultados se obtienen en ocho horas con una sensibilidad de 95.7% para rifampicina, 95.8% para isoniacida y 95.3% para TB-MDR cuando se realiza a partir de esputo directamente, mientras que cuando se realiza a partir de cultivos la sensibilidad es de 100, 97.5 y 96.9% respectivamente. En el año 2009, se introduce la prueba comercial *GenoType MTBDRs*[®] (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) para detectar la

resistencia a medicamentos de segunda línea, ya que permite detectar las mutaciones más comunes en los genes *gyrA*, *rrs* y *embB*, relacionados con la resistencia a fluoroquinolonas, aminoglucósidos y etambutol, siendo su sensibilidad global cercana al 80%. En 2010, la OMS autorizó en países endémicos el uso de la prueba *GeneXpert*[®] (Cepheid, Sunnyvale, California, USA), la cual es un método molecular automatizado que integra la extracción de ADN, la amplificación genómica por PCR en tiempo real, la detección semicuantitativa del *M. tuberculosis* en un plazo de dos horas así como la detección de la resistencia a la rifampicina debida a mutaciones en el gen *rpoB*. En el año 2015, la OMS emitió lineamientos según los cuales las pruebas de diagnóstico molecular deben utilizarse donde haya alta incidencia de TB, en pacientes con infección simultánea con VIH y cuando exista alta sospecha de TB multirresistente. La desventaja de estas técnicas radica en el desconocimiento de todas las mutaciones genéticas relacionadas con las resistencias así como el hecho de no estar disponible en la mayoría de los laboratorios.^{25,37,51-55}

Tecnologías en evaluación: LPA para pirazinamida (detecta el gen *pncA* responsable de la resistencia a pirazinamida con sensibilidad 89.7% y especificidad 96%), LPA Genoscholar INH TB (detecta resistencia a isoniacida cuenta con 43 sondas que permite detectar otras mutaciones del gen *katG* con sensibilidad de 90.6% y especificidad 100%), Secuenciación del genoma completo WGS (contiene todos los marcadores de resistencia conocidos).⁵²

Determinación de adenosina desaminasa (ADA): se trata de una enzima que interviene en el catabolismo de las purinas producidas por monocitos y macrófagos, la cual se encuentra elevada en la TB. Existen tres formas en las que se puede encontrar, la más específica es la ADA2, la cual es producida por los monocitos, y se expresa en UI/L con un punto de corte de 8 a 10 UI/L para líquido cefalorraquídeo y de 40UI/L para líquido pleural. Su sensibilidad es de 75 a 98%, y es la prueba más sensible en todas las formas de TB en serosas. El diagnóstico llega a más de 90%, se consigue cuando se combina con otros parámetros (porcentaje de linfocitos \geq 50%, proteínas y deshidrogenasa láctica elevadas y glucosa inferior a 25 mg/dL), tuberculina positiva (o una de las dos pruebas de determinación de producción de interferón gamma positiva) y/o amplificación genética positiva.³²

Otras pruebas diagnósticas

Radiología y técnicas de imagen: la radiografía de tórax es uno de los estudios que proporciona mayor

información, ya que los hallazgos aislados o combinados relacionados con la TB primaria son: a) infiltrados u opacidades parenquimatosas correspondientes a un foco neumónico, b) la presencia de adenopatías mediastinales o parahiliares con o sin compromiso de la vía aérea es el hallazgo más frecuente y c) atelectasia segmentaria debido a compresión ganglionar de la luz bronquial o por TB endobronquial, lo que condiciona bronquiectasias. Los principales hallazgos radiológicos en la reactivación de la TB, secundaria o postprimaria son: a) condensación de tipo bronconeumónico, b) cavitaciones únicas o múltiples de diversos tamaños con o sin nivel hidroaéreo, c) derrame pleural secundario a fístula broncopleurales, d) diseminación miliar, e) tuberculomas y f) fibrosis. La tomografía axial de tórax con contraste es más objetiva y precisa para la detección de adenopatías y está indicada en las formas complicadas de la enfermedad, mientras que la resonancia magnética está indicada en aquellos pacientes con TB meníngea o de columna vertebral.^{32,37,45}

TB renal/genitourinaria: se debe aislar en bacilo en orina, por biopsia o por crecimiento en medios sólidos automatizados por radiometría. El cultivo y el análisis histológico por biopsia combinado con PCR positivo confirman el diagnóstico. Se prefieren cultivos (de tres a cinco) de la primera orina del día, sembrados al menos en dos medios de crecimiento: Löwenstein-Jensen con huevo pirúvico que contenga penicilina (para identificar *Mycobacterium bovis*).³⁹

TB intestinal: estudios de imagen como: placa simple de abdomen (determinantes en el caso de perforación) algunas alteraciones encontradas son dilatación de asas de intestino delgado, ascitis y ganglios calcificados. Estudios con bario permiten valorar el signo de Fleischner (engrosamiento de la válvula ileocecal o apertura amplia de la misma asociado a íleon terminal estrecho). En ultrasonido es posible valorar la presencia de ascitis, engrosamiento mesentérico y linfadenopatías. Desde el punto de vista tomográfico en 80% de los casos presentan engrosamiento de la pared ileocecal, aumento de tamaño de la válvula ileocecal, ascitis, linfadenopatía, engrosamiento del mesenterio y/o del peritoneo, presencia de líquido libre sugestivo de perforación así como formaciones de colecciones o abscesos.³⁸

Dentro de los estudios invasivos utilizados se incluyen: laparotomía exploratoria, laparoscopia y técnicas endoscópicas con toma de biopsia, los rendimientos diagnósticos de las muestras obtenidas mediante estos procedimientos son de 100% de las muestras quirúrgicas, 83% de las obtenidas por colonoscopia, 50% de las realizadas mediante guía de estudios de imagen y de 40% por endoscopia digestiva alta.³⁸

En México, 70% de los casos nuevos de TB son detectados en la consulta externa y 20% en los servicios de hospitalización. De los casos nuevos, 60% son diagnosticados en establecimientos que pertenecen a la Secretaría de Salud, mientras que la baciloscopia (75%) es uno de los métodos diagnósticos más frecuentemente utilizado y en segundo lugar el radiológico e histopatológico (8% cada uno).¹³

PREVENCIÓN

La vacuna actual presenta una eficacia limitada (de 0 al 80%), ya que protege a los niños de meningitis tuberculosa así como de TB diseminada, pero no protege a los adultos de la TB pulmonar ni tampoco evita la TB latente. Esta variación de la eficacia se ha atribuido a diversos factores: geográficos, pérdida de genes necesarios para el desarrollo de inmunidad, pérdida de inducción en la respuesta de los linfocitos CD8+, exposición a micobacterias ambientales o por infección de helmintos previo a la vacunación. Hoy en día no existe una vacuna que presente mejores resultados que la BCG.¹⁵

TRATAMIENTO

Como se ha mencionado previamente, la TB continúa siendo un grave problema de salud pública, ya que es la novena causa de muerte a nivel mundial. En la actualidad, muchos países que habían logrado disminuir de manera considerable el número de casos mediante la implementación de programas enérgicos, han presentado incremento en el número de casos. Este cambio epidemiológico puede atribuirse, en parte, al fracaso en la supervisión del tratamiento, lo que lleva al abandono del mismo y a la aparición de cepas infectantes resistentes. La tasa de mortalidad de esta infección es alta si no se trata, ya que aproximadamente 84% de los pacientes que ingresan al tratamiento se curan, 2.5% mueren y 13.5% fracasa o abandona el tratamiento. El cumplimiento del tratamiento es prioritario en el programa de prevención y control del padecimiento; algunos autores indican que el tratamiento no debe iniciarse si no es posible asegurarse de que el paciente lo complete. En México, la recaída por TB pulmonar oscila entre 5 y 13%.^{7,48,56,57}

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; mientras que el éxito en el control de TB se

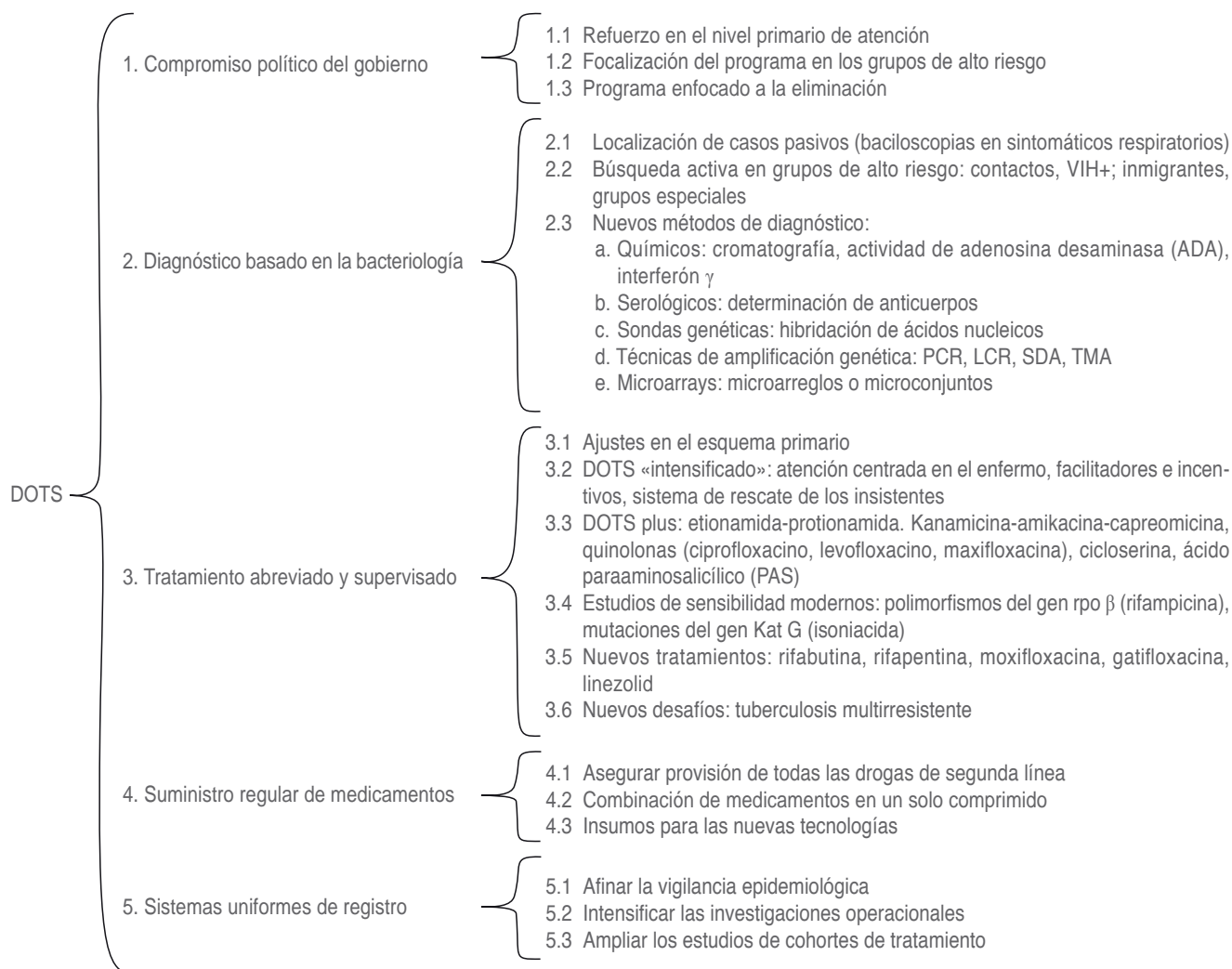


Figura 1: Estrategias DOTS por la OMS y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.

PCR = reacción en cadena de la polimerasa, LCR= *Ligase Chain Reaction*, SDA = *Strand Displacement Amplification*, TMA = *Transcription-mediated amplification*, DOTS = *Direct Observed Treatment Short-Course*, OMS = Organización Mundial de la Salud. Tomado y modificado de: Farga CV.⁵⁹

basa en la implementación de la estrategia DOTS *Direct Observed Treatment Short-Course* (tratamiento bajo observación directa), la cual consta de cinco elementos (Figura 1) y que tiene por objeto la identificación rápida y precisa de todas las formas de TB.^{32,47,58,59}

La aparición y diseminación de cepas resistentes a los principales fármacos disponibles para el tratamiento de la TB constituyen un problema para el control de la enfermedad debido al aumento de casos de TB multirresistente (TB-MDR) de aquéllos causados por *Mycobacterium* con resistencia *in vitro* a isoniacida y rifampicina. En 2006 la OMS en la primera reunión del comité especial sobre TB extremadamente resistente (TB-XDR) se optó por definirla como aquel caso producido por una cepa de *M.*

tuberculosis con resistencia demostrada a por lo menos: isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona (ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino o moxifloxacino) y una droga parenteral de segunda línea (los aminoglucósidos: kanamicina y amikacina, o el polipéptido capreomicina). A pesar de que la OMS no ha proporcionado la tendencia de la TB-MDR a lo largo del tiempo, esta misma organización estima que anualmente aparecen 650,000 casos de TB multirresistente al menos a isoniacida y rifampicina, 50% de los cuales se registran en India, China y Rusia, mientras que más de 50,000 casos de TB-XDR surgen cada año como resultado de una mala adhesión al régimen terapéutico. Los tratamientos de la TB multirresistente incluyen medicamentos más costosos (cada curso

del tratamiento tiene un costo por paciente de 4,000 dólares) que causan más reacciones secundarias, deben emplearse un tiempo más prolongado y son menos efectivos. Se ha descrito una nueva forma de TB denominada totalmente resistente a los medicamentos (TDR), la cual se ha definido como aislados de *M. tuberculosis* resistentes a todos los fármacos de primera y segunda línea (Tabla 4), lo que constituye una grave amenaza para el control mundial de la TB.^{7,23,24,26,53,55,60,61}

El tratamiento para los casos de TB fármaco-sensible consiste en cuatro fármacos de primera línea durante seis meses: isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. Un aspecto importante en la epidemia de la TB radica en la aparición de farmacoresistencia. Para el caso de la tuberculosis multifarmacoresistente, es decir, a isoniazida y rifampicina, empeora el pronóstico para el paciente, ya que requerirá de la administración de fármacos secundarios, los cuales, como se ha mencionado, son más tóxicos, más caros, menos eficaces y disponibles, lo que hace que en países en desarrollo este tipo de TB sea incurable. Diversos estudios realizados en México describen la frecuencia de farmacoresistencia y la multifarmacoresistencia para casos nuevos de tuberculosis de 12.9 a 20.7% y de 2.4 a 3.3% respectivamente. Las exigencias para el sistema de salud se incrementan porque además del gasto importante en medicamentos, requiere de vigilancia especializada así como de laboratorios competentes que ofrezcan cultivos y drogasensibilidad *in vitro*, disponible en muy pocos laboratorios en nuestro país.^{4,22,24}

Por primera vez en más de 50 años se han desarrollado nuevos medicamentos específicamente para tratar la TB. Los fármacos derivan de cuatro clases de compuestos: nitroimidazoles, diarilquinolinas, oxazolidinonas y diaminas.²⁶

- Bedaquilina (BDQ). Fue registrada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos en diciembre de 2012. Es una

diarilquinolina que actúa inhibiendo la ATP sintetasa interfiriendo en las fuentes de energía del bacilo de *M. tuberculosis*, se debe tener precaución con su asociación con rifampicina, ya que puede reducir los niveles plasmáticos de BDQ, al igual que al combinarla con delamanid, moxifloxacino o clofazimina, ya que puede acentuar sus efectos cardiovasculares como la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG). La BDQ se metaboliza en el hígado (puede originar toxicidad entre 6 y 8% de los pacientes) produciendo metabolitos menos activos y más tóxicos. Se acumula dentro de los macrófagos, lo que permite su acción sobre bacilos intracelulares. Dosis habitual 400 mg diario durante dos semanas seguidas de 200 mg cada 48 horas durante dos a seis meses. El nivel máximo plasmático es de cuatro a seis horas después de su ingesta y su vida media es de 24 horas.^{26,62,63}

- Delamanid (DLM, OPC-67683). Es un nitroimidazol que actúa inhibiendo la síntesis de ácidos micólicos (acción bactericida) necesarios en la síntesis de la pared celular y la respiración celular en bacilos con activa multiplicación. También tiene efecto en bacilos latentes intracelulares similar al de la rifampicina. A pesar de que aumenta el intervalo QT del ECG, no produce mayores efectos cardiovasculares, aunque sí se asocia con fluoroquinolonas o clofazimina, el intervalo QT puede verse más afectado. Presenta baja hepatotoxicidad, y su eficacia aumenta cuando se prolonga su uso por seis meses o más. Dosis habitual 100 mg cada 12 horas, vida media plasmática de 30 a 38 horas.^{62,63}
- Pretomanid (PA-824). Forma parte del desarrollo de terapias apoyadas por la «Alianza Global para el Desarrollo de Drogas Antituberculosas» (dosis únicas diarias por vía oral).⁶⁰
- Fluoroquinolonas (FQN). Efecto bactericida similar a la isoniácida. Puede penetrar en las lesiones cavitarias

Tabla 4: Clasificación de fármacos antituberculosos (OMS).

| Grupo y descripción | Fármaco |
|---|---|
| 1: agentes de primera línea orales | Isoniácida, rifampicina, etambutol, estreptomina, piracinamida y rifabutina |
| 2: agentes inyectables | Kanamicina, amikacina, capreomicina, viomicina, estreptomina |
| 3: fluoroquinolonas | Moxifloxacino, levofloxacino, ofloxacino |
| 4: agentes de segunda línea orales y bacteriostáticos | Ertionamida, protionamida, cicloserina, terizidone, ácido paraaminosalicílico (PAS) |
| 5: agentes con un papel no claro en el tratamiento | Clofazimina, linezolid, amoxicilina clavulanato, tiocetazona, meropenem, claritromicina, imipenem/cilastatina, dosis alta de isoniácida |

Tomado de: Llamas GY et al.²⁴ González MJ et al.³² Mendoza TA et al.⁶¹

y en granulomas. Las más utilizadas son el levofloxacino y el moxifloxacino. Sus efectos adversos más conocidos son la prolongación del intervalo QT y la tendinitis.⁶²

- Linezolid (LZD). Presenta una excelente actividad *in vitro* frente a *M. tuberculosis* inhibiendo la síntesis proteica mitocondrial. Su toxicidad es dosis dependiente. Dosis iniciales altas (600 mg cada 12 horas por 48 horas) tiene actividad bactericida precoz similar a la isoniazida. Como problema, además de su administración parenteral, presenta alta incidencia de efectos tóxicos en tratamientos prolongados (más de dos semanas), puede producir mielosupresión (anemia y trombopenia), neuritis óptica, neuropatía periférica y acidosis láctica. Desafortunadamente, su efecto óptimo se obtiene con dosis iguales o superiores a 600 mg por día durante un tiempo prolongado, lo que obliga a suspender el fármaco ante la menor señal de alerta.^{62,63}
- Clofazimina (CFZ). Se acumulan en el interior de los macrófagos generando especies reactivas oxidativas que inhiben la respiración celular de las micobacterias y provocan apoptosis de los macrófagos. La dosis habitual es de 100 mg diarios (debe modificarse según la función hepática y su vida media es de 10 días. Entre sus efectos adversos se encuentra pigmentación reversible de la piel (75% de los casos), trastornos gastrointestinales (50%) y prolongación del intervalo QT.⁶²

CONCLUSIÓN

Las enfermedades ocasionadas por micobacterias constituyen un capítulo importante de la patología infecciosa en la historia de la humanidad, encontrándose desde su albor enfermedades tan antiguas como la tuberculosis, la lepra y las producidas por otras micobacterias, las cuales al igual que la humanidad han evolucionado, afinando sus mecanismos de sobrevivencia y resistencia a antibióticos. El 24 de marzo se cumplieron 138 años del descubrimiento del agente causal de la TB; sin embargo, hoy en día se contagian y mueren más personas por esta entidad que en aquel entonces. No obstante que en la actualidad se conocen bien las características del agente causal, el huésped y los factores de riesgo de la propagación de la misma, la TB continúa siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo, esto a pesar de contar con efectivas combinaciones de medicamentos, y que es resultado de un elevado porcentaje del mal cumplimiento de los enfermos, ya que se trata de un tratamiento prolongado, lo que ocasiona drogoresistencia. Las autoridades

sanitarias de la OMS consideran que este repunte en los casos a nivel mundial en la última década fue debido a:

- a) Ausencia de campañas de prevención y control contra esta enfermedad por desmantelamiento de los servicios de salud pública y crisis económicas, deterioro de los niveles de vida de las poblaciones,
- b) La presencia del SIDA,
- c) Las migraciones masivas a nivel mundial debido a guerras y desastres naturales así como
- d) La percepción cultural o estigmas que tienen los diferentes grupos sociales con respecto a esta enfermedad, lo que impacta en la relación social, familiar y conyugal de la persona afectada.

Esto indudablemente ha incrementado la tasa de morbimortalidad por esta causa. Un dato relevante que preocupa es el hecho de que en la actualidad se observan más casos de TB en menores de cinco años de edad con un incremento también de las formas extrapulmonares.^{7,13,15,21,61,64,65}

En la actualidad un tercio de la población mundial (dos mil millones) se encuentran infectados por el bacilo, y de éstos, de 5 a 10% (16 millones de personas) desarrollarán tuberculosis activa o transmitirán la bacteria en algún momento de sus vidas y 1.7 millones de personas mueren de tuberculosis cada año. Se calcula que cada segundo alguien contrae la infección y cada 20 segundos hay un fallecimiento por esta causa, mientras que una de cada cuatro muertes está relacionada con el VIH. Conocida como una enfermedad de la pobreza, no sorprende que 95% de los casos de tuberculosis y 98% de las muertes tienen lugar en países de ingresos bajos o medios y tan sólo 22 países concentran 80% de los casos, distribuidos geográficamente de la siguiente manera: 55% de los casos en el sureste de Asia, 30% en África, 7% en el Mediterráneo, 5% en Europa y 3% en América.⁶³

La TB MDR es una presentación especialmente peligrosa de la TB farmacoresistente, la cual se define por la resistencia del bacilo como mínimo a la isoniazida y la rifampicina. Las cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes a la mayoría de los medicamentos antituberculosos existentes constituyen una amenaza mundial de salud pública, por lo que hay una necesidad urgente de programas y mejoras en la infraestructura de laboratorios así como la gran necesidad de tomar en serio estos temas, especialmente a la luz de la actual recesión económica mundial.^{15,24}

El diagnóstico rápido de la TB así como el inicio oportuno de la terapia farmacológica permiten romper la cadena de transmisión de la enfermedad y evitan que el

paciente progrese hacia formas más crónicas o la muerte. Para poder saber la magnitud del daño ocasionado por la TB, qué origina esta enfermedad y las repercusiones económicas en un país, es necesario contar con estudios epidemiológicos y tener conocimiento sobre el marco social donde ocurre el fenómeno, ya que en el modo en que vive un pueblo influye y en ocasiones determina el curso de una enfermedad. En México se dice que se encuentra en transición epidemiológica debido a la frecuencia en aumento de las enfermedades crónico degenerativas, por lo que la atención de clínicos e investigadores se centran en enfermedades como el cáncer, diabetes, obesidad y sus complicaciones. Se debe recordar que el término transición epidemiológica significa que no se han dejado atrás los problemas de salud propios de las poblaciones en vías de desarrollo, dentro de las que se incluyen las enfermedades infectocontagiosas. En nuestro país la TB pulmonar era la séptima causa de muerte en 1922, la novena en 1960, y en la actualidad se encuentra entre las 20 principales causas; sin embargo, la tasa de incidencia ha permanecido prácticamente igual en las últimas dos décadas, lo que indica que se trata de una infección no erradicada, siendo los estados del sur los más afectados. Por lo antes expuesto, la cantidad de muertes por esta causa es inaceptable, dado que el diagnóstico precoz, el sistema eficiente de registro, el monitoreo y el seguimiento han demostrado ser medidas eficaces para reducir su prevalencia, la farmacoresistencia así como el fracaso al tratamiento. La OMS considera que factores como el insuficiente personal médico entrenado así como limitaciones en el personal de laboratorio clínico son responsables del mal diagnóstico y el manejo inadecuado de estos pacientes. Hace un cuarto de siglo la tuberculosis estaba en vías de extinción, los países desarrollados mostraban estadísticas que en ellos la enfermedad estaba cercana a la erradicación, mientras que las de los países en vías de desarrollo señalaban cierta tendencia a la disminución. Hoy el panorama es diferente, por lo que el argumento de admitir que la eliminación a escala mundial de la TB no es factible en un futuro próximo es fuerte. En América Latina y el Caribe la TB es la segunda causa de muerte por un agente infeccioso, ya que en esta región se presentan serios problemas para enfrentarla debido a un relajamiento en los programas de control y por el hecho de que la enfermedad ha progresado a formas más agresivas como la TB-MDR y la TB-XDR, además del aumento de la comorbilidad entre TB y DM, de la coinfección con el VIH así como por determinantes sociales de la salud, tales como desigualdad, inequidad, concentración de riqueza y extensión de la pobreza, los cuales dificultan o impiden a grandes núcleos de la

población el acceso en calidad y cantidad a los servicios de salud.^{21,51,58,64,66-73}

Finalmente, está bien documentado que los trabajadores de la salud tenemos riesgo de contagiarnos al trabajar con este tipo de pacientes, y con la cada vez más frecuente resistencia antimicrobiana del bacilo tuberculoso, algunas de estas infecciones serán desde un inicio difíciles de curar. Esto refuerza la necesidad de tomar medidas de prevención más estrictas en los hospitales, algunas de las cuales son muy sencillas y otras son costosas y difíciles de implementar.²²

«Desde el antiguo Egipto hasta el siglo XXI, la tuberculosis está entre nosotros y todo nos hace pensar que seguirá por muchos años más».¹⁷

REFERENCIAS

1. Guzmán MS, Salinas LC, Castañeda LG. La tuberculosis en México: aportaciones del Museo Anatomopatológico, 1895-1899. *Rev Invest Clin.* 2013; 65 (1): 94-101.
2. Gurria JJ, Magaña RA, Jáuregui CL, Martínez AP. Tuberculosis amigdalina primaria en una paciente con artritis reumatoide bajo tratamiento con anti-FNT α (etanercept). *An Med (Mex).* 2014; 59 (2): 133-136.
3. García GM, Valdespino GJ, Palacios MM, Mayar MM, García SC, Sepúlveda AJ. Tuberculosis y SIDA en México. *Salud Pública Mex.* 1995; 37: 539-548.
4. Elías LD, Melgarejo HM, Aguilar SC. La diabetes tipo 2 y la tuberculosis en México: la confluencia de dos retos para el sistema de salud. *Acta Med.* 2012; 10 (4): 189-195.
5. González HY, Sada DE, Escobar GA, Muños TM, Torres RM. Asociación de tuberculosis y diabetes mellitus: Mecanismos inmunológicos involucrados en la susceptibilidad. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2009; 22 (1): 48-55.
6. Morán LE, Lazo AY. Tuberculosis. *Rev Cubana Estomatol.* 2001; 38 (1): 33-51.
7. Orozco AI, Nesbitt FC, González OS. Tuberculosis en pediatría: epidemiología. *Rev de Enfe Infecc en Ped.* 2009; 22 (87): 83-90.
8. Heredia NM, Puc FM, Caamal LA, Vargas GA. Determinantes sociales relacionados con el tratamiento de la tuberculosis en Yucatán, México. *Rev Biomed.* 2012; 23: 113-120.
9. Velasco RV, Padua y Gabriel A, Esquivel MC, Sánchez CO, Martínez OV, Cicero SR. Epidemiología y resistencia primaria a fármacos en casos incidentes de tuberculosis pulmonar. *Rev Med IMSS.* 2004; 42 (4): 303-308.
10. Toledano GP, Lafargue MD, Montero MM, Curi QS, Campos MM. Tuberculosis: tendencia, pronóstico y factores de riesgo afines en la provincia de Santiago de Cuba (2004-2014). *MEDISAN.* 2016; 20 (4): 452-458.
11. Aránzazu CA, Martínez SL. Tuberculosis y embarazo, más allá de una infección. *Arch Med.* 2016; 16 (1): 155-166.
12. Aguilar NM, Cortés SC, Zenteno CR. Conocimiento y actitudes sobre tuberculosis en personal médico de Veracruz, México. *MedUNAB.* 2008; 11: 213-217.
13. Rodríguez RM, Aguilar AL, Galván BA, Hernández SR, Castro LM, Rodríguez F. Epidemiología de la tuberculosis y enfermedades asociadas en los escalones del Servicio de Sanidad Militar en el periodo 2007-2011. *Rev Sanid Milit Méx.* 2014; 68 (5): 245-250.

14. Araujo Z, Acosta M, Escobar H, Baños R, Fernández de Larrea C, Rivas-Santiago B. Respuesta inmunitaria en tuberculosis y el papel de los antígenos de secreción de *Mycobacterium tuberculosis* en la protección, patología y diagnóstico. Revisión. Invest Clin. 2008; 49 (3): 411-441.
15. Alcivar SL, Vínces ST, Arteaga IM, Macías AE, Cando SM, Cevallos GW. Factores que inciden para la presencia de tuberculosis. Dom Cien. 2018; 4 (4): 69-97.
16. Farga CV. La conquista de la tuberculosis. Rev Chil Enf Respir. 2004; 20 (2): 101-108.
17. Moreno SF, Coss RM, Alonso de León MT, Elizondo OA. Las grandes epidemias que cambiaron al mundo. An Med (Mex). 2018; 63 (2): 151-156.
18. Victoria MM. La tuberculosis pulmonar: pasado, presente y futuro en Venezuela. Salus. 2011; 15 (3): 37-41.
19. Giachetto G. Tuberculosis en niños: una enfermedad reemergente. Arch Pediatr Urug. 2013; 84 (3): 179-180.
20. Jave O. Investigando en tuberculosis. ¿Dónde estamos, quiénes somos, hacia dónde nos dirigimos? Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2009; 26 (3): 276-277.
21. Romero HC. Creencias y consecuencias sociales de la tuberculosis pulmonar en dos comunidades indígenas del estado de Oaxaca: una aproximación cualitativa. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 1999; 12 (4): 235-249.
22. Pérez PR. La tuberculosis en México, deuda añeja de salud pública. Gac Méd Méx. 2001; 137 (1): 93-94.
23. Marrero RH, Quintero SS. Factores de riesgo de la tuberculosis pulmonar en pacientes timorenses. MEDISAN. 2018; 22 (1): 57-64.
24. Llamas GY, Flores VM. Tuberculosis extensamente resistente a antibióticos (TB-XDR): terapias utilizadas con éxito en la clínica para curar la enfermedad. Rev Invest Clin. 2013; 65 (3): 255-262.
25. Rueda J, Realpe T, Mejía G, Zapata E, Robledo J. GenoType MTBDRplus 1.0® para la detección de resistencia cruzada entre isoniácida y etionamida en aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes. Biomédica. 2015; 35: 541-548.
26. Brigden G, Nyang'wa BT, du Cros P, Varaine F, Hughes J, Rich M et al. Principles for designing future regimens for multidrug-resistant tuberculosis. Bull World Health Organ. 2014; 92: 68-74.
27. Orozco AI, Acosta LJ, Bravo RG, Martínez LF, Enríquez PA, Espinoza HM et al. Epidemiología de tuberculosis pulmonar en población migrante. Neumol Cir Torax. 2018; 77 (2): 125-131.
28. Estrada MI, Ruvalcaba LJ. Tuberculosis pulmonar, un riesgo latente para los trabajadores de la salud como problema de Salud Pública. JONNPR. 2019; 4 (2): 197-209.
29. Rodríguez DJ. Tuberculosis. Rev Med Clin Condes. 2014; 25 (3): 547-552.
30. Fica CA, Cifuentes DM, Ajenjo HC, Jemenao PI, Zambrano GA, Febré VN et al. Tuberculosis en el personal de salud. Rev Chil Infect. 2008; 25 (4): 243-255.
31. Elías LD, Elías LA, Mehta RP, Aguilar SC. Impacto del vínculo diabetes mellitus-tuberculosis en la salud pública de México. Rev ALAD. 2015; 5: 161-171.
32. González MJ, García GJ, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquet R et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (5): 255-274.
33. Muñoz TM, Caminero LJ, Battista MG, D'Ambrosio L, Carrillo AJ, Villareal VH et al. La diabetes se asocia con reacciones adversas graves en la tuberculosis multirresistente. Archivos de Bronconeumología. 2017; 53 (5): 245-250.
34. Cruz MO, Muñoz SA. Estudio bibliométrico sobre tuberculosis en trabajadores de la salud. Med Segur Trab. 2012; 58 (229): 303-320.
35. Mendoza TA. Tuberculosis como enfermedad ocupacional. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2012; 29 (2): 232-236.
36. Arévalo BA, Alarcón TH, Arévalo SD. Métodos diagnósticos en tuberculosis; lo convencional y los avances tecnológicos en el siglo XXI. Rev Med La Paz. 2015; 21 (1): 75-85.
37. Moreno PD, Andrés MA, Altet GN, Baquero AF, Escribano MA, Gómez-Pastrana DD et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). An Pediatr (Barc). 2010; 73 (3): 143.e1-143.e14.
38. Ferradas F, Rocha G, Thea M, Uez JL. Tuberculosis intestinal, caso clínico quirúrgico y revisión bibliográfica. Rev Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina. 2014; 216: 14-21.
39. Carrillo ER, Moreno CL, Hernández CA, Aguilar ZD. Tuberculosis renal. Cir Cir. 2010; 78: 442-447.
40. Muñoz CT, Sánchez PH, Vergés LC, Sotomayor SM, López DL, Sorokin P. Tuberculosis en América Latina y el Caribe: reflexiones desde la bioética. Pers Bioét. 2018; 22 (2): 331-357.
41. Castañeda SR, Garza GA, Maldonado GH, Flores GJ. Tuberculosis gástrica y peritoneal semejando carcinoma gástrico con carcinomatosis peritoneal; informe de un caso. Rev Gastroenterol Mex 2009; 74 (4): 366-369.
42. Martínez OJ, Blanco BR. Tuberculosis gastrointestinal. Rev Gastroenterol Mex. 2004; 69 (3): 162-165.
43. Salazar HA, Martínez PG, Luna BM. Tuberculosis congénita. Bol Med Hosp Infant Mex. 2006; 63: 115-121.
44. Salomón CJ, Aguilar AC, Loyo NE, de la Cruz AM. Tuberculosis congénita asociada a citomegalovirus. Salud en Tabasco. 2013; 19 (3): 99-104.
45. Macías PM. Tuberculosis pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017; 74 (1): 1-2.
46. Vázquez RJ, Acosta GC, Miranda NM, Fuentes PY, Labra ZM, Pacheco RD et al. Análisis de una serie de casos de tuberculosis en pacientes pediátricos atendidos en un hospital de tercer nivel. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017; 74 (1): 27-33.
47. Purohit MR, Sharma M, Rosales KS, Stålsby Lundborg C. "Multiple-test" approach to the laboratory diagnosis of tuberculosis -perception of medical doctors from Ujjain, India. BMC Infectious Diseases. 2015; 15: 322-330.
48. Fajardo DG, Reyes GO, Varela VD, Medina RK. Tuberculosis pulmonar y métodos diagnósticos laboratoriales actuales. Rev Fac Cienc Med. 2018: 35-44.
49. Bourgi K, Patel J, Samuel L, Kieca A, Johnson L, Alangaden G. Clinical impact of nucleic acid amplification testing in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*: a 10 year longitudinal study. Open Forum Infect Dis. 2017; 4 (2): 1-5.
50. Ramírez BL, Chamorro OJ. Tuberculosis multirresistente. Rev Colom Neum. 2013; 25 (3): 170-173.
51. Hernández SJ, Martínez NM, Castrillón VD, Mejía ES, Mejía MG, Zapata FE et al. Agar de capa delgada: Una opción costo-efectiva para el diagnóstico rápido de tuberculosis multirresistente. Rev salud Pública. 2014; 16 (1): 101-113.
52. Arias MF, Herrera MT. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev Chil Enferm Respir. 2016; 32: 254-259.
53. Llerena C, Medina R. Descripción de las mutaciones de *Mycobacterium tuberculosis* que confieren resistencia a rifampicina e isoniácida detectadas mediante GenoType® MTBDRplus V.2 en Colombia. Biomédica. 2017; 37: 28-33.
54. Rueda J, Realpe T, Mejía G, Zapata E, Robledo J. GenoType MTBDRplus 1.0® para la detección de resistencia cruzada entre isoniácida y etionamida en aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes. Biomédica. 2015; 35: 541-548.
55. Alvis ZN, Carrasquilla MA, Jhajaira GV, Robledo J, Alvis GN, Hernández JM. Precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente. Biomédica. 2017; 37: 397-407.

56. Moreno MR, Rodríguez AG, Martínez MO. Incidencia de recaída y factores de riesgo asociados en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev Med Inst Mex Seguro Social*. 2007; 45 (4): 335-342.
57. Álvarez GG, Álvarez GJ, Dorantes JJ, Halperin FD. Percepciones y prácticas relacionadas con la tuberculosis y la adherencia al tratamiento en Chiapas, México. *Salud Pública Mex*. 2000; 42: 520-528.
58. Wilches LE, Hernández NL, Hernández OM, Pérez VC. Conocimientos, actitudes, prácticas y educación sobre tuberculosis en estudiantes de una facultad de salud. *Rev Salud Pública*. 2016; 18 (1): 129-141.
59. Farga CV. Hacia la erradicación de la tuberculosis. *Rev Chil Enf Respir*. 2006; 22: 55-67.
60. Robledo J. Control de la tuberculosis multirresistente a fármacos: un objetivo posible. *Biomédica*. 2019; 39: 431-433.
61. Mendoza TA, Gotuzzo HE. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y situación actual. *Acta Med Per*. 2008; 25 (4): 236-246.
62. Peña MC, Farga CV. Avances en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017; 33: 137-141.
63. Gómez AC, Vivancos MJ, Moreno S. Tuberculosis multirresistente: epidemiología actual, esquemas terapéuticos, nuevos fármacos. *Rev Esp Quimioter*. 2016; 29 (Suppl. 1): 35-38.
64. Zayas VM, Velázquez SY. La tuberculosis a 130 años del descubrimiento de su agente causal. *Medisan*. 2013; 17 (4): 568-570.
65. Reyes PN, Caballero NP, Ticona CE, Béjar CV, Ávila AJ, Castillo VC et al. El estigma frente a la tuberculosis en estudiantes de la facultad de medicina de una universidad pública, 2017. *An Fac Med*. 2018; 79 (3): 225-228.
66. Gage BJ. La tuberculosis en México. *Salud Pública de México*. 1965; 7 (3): 445-458.
67. Hernández GI, Vázquez MV, Guzmán LF, Ochoa JL, Cervantes VD. Perfil clínico y social de pacientes con tuberculosis en una unidad de medicina familiar de Reynosa, Tamaulipas, México. *Aten Fam*. 2016; 23 (1): 8-13.
68. González OE, Armas PL. Eliminación de la tuberculosis como problema de salud pública. Una elección acertada. *Rev Esp Salud Pública*. 2007; 81: 59-62.
69. García LF, Jaramillo E. La tuberculosis: un reto que debemos enfrentar. *Biomédica*. 2004; 24 (1): 5-10.
70. Hernán GC, Moreno CL, Fernández EV, Ruiz LP, Fernández AS, Andrés GI et al. Brote de tuberculosis resistente a isoniácida en una comunidad de inmigrantes en España. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52 (6): 289-292.
71. Castilla PM. Tuberculosis: la punta del iceberg. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017; 74 (1): 3-4.
72. Chen VJ, Iglesias DM, Chafloque VR, Herrera CL, Quiñones TM, Aguilar BI et al. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. *Rev Cuerpo Méd*. 2013; 6 (2): 16-19.
73. Ocheretina O, Morose W, Gauthier M, Joseph P, D'Meza R, Escuyer VE et al. Multidrug resistant tuberculosis in Port au Prince, Haiti. *Rev Panam Salud Publica*. 2012; 31 (3): 221-224.