

MEDICINA AL DIA

TUBERCULOSIS

* Dr. Juanico Gonzalo Cedano Ramirez

* Dr. José Liz Defilló

* Dra. Cynthia Jael Garrido Mendez

* Dr. Julio M. Rodriguez Grullón

* De la Escuela de Medicina, Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña (UNPHU), Santo Domingo, Republica Dominicana

La tuberculosis, (TB) enfermedad histórica sobre la cual el Dr. Robert Koch realizó sus trabajos revolucionarios sobre la etiología de las enfermedades a finales del siglo XIX y comienzos del XX, es todavía la enfermedad infecciosa que causa mayor mortalidad en adultos jóvenes, tanto así, que la tasa de mortalidad por TB es mayor que las tasas combinadas para malaria y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Esta enfermedad es causada por una bacteria perteneciente al complejo de micobacterias. Habitualmente afecta los pulmones, a pesar de que en hasta un tercio de los casos otros órganos están afectados.

Tratada adecuadamente, la TB causada por cepas sensibles a los medicamentos utilizados, es curable en casi todos los casos.

Si no es tratada, pudiera ser fatal en cinco años, en más de la mitad de los casos.

La enfermedad no es altamente contagiosa. La transmisión ocurre ordinariamente por exposición repetida a el esparcimiento aéreo de pequeñas gotas de secreciones nasofaríngeas de casos con TB activa (al toser, estornudar y en el esputo) en situaciones de hacinamiento y también por contacto íntimo con una persona en fase activa

de la enfermedad.

HISTORIA

Es una de las enfermedades que desde la antigüedad viene afectando al hombre, lo cual fue corroborado por el hallazgo de enfermedad medular tuberculosa en una momia egípcia.

Los griegos la llamaron "phthisis" (consumo), enfatizando el aspecto dramático de los pacientes crónicamente enfermos.

Durante la Revolución Industrial y el período relacionado con la urbanización en los siglos XVII y XVIII, la TB se convirtió en un problema de proporciones epidémicas en Europa, causando el 20% de las muertes en Inglaterra.

En la zona este de los Estados Unidos, la mortalidad anual por TB a principios del Siglo XIX era aproximadamente 400/100,000 habitantes.

Fue en 1882 que el alemán Robert Koch reportó que la causa de esta enfermedad era una bacteria en forma de bastón, que no formaba esporas y que era aeróbica. Su tamaño es de 0.5 a 3 μm . Las micobacterias no se tiñen con la coloración de Gram, pero cuando se tiñen al exponerse al calor, no se decoloran con ácido o

alcohol por lo que se les llama ácido-alcohol resistentes.

Esta resistencia es mayormente debida al elevado contenido en ácido micólico, ácidos grasos de cadena larga entrecruzados y otros lípidos en su pared celular.

Esta estructura es responsable por la muy baja permeabilidad de la pared celular y por la inefectividad de los antibióticos contra el organismo.

EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente 3.8 millones de nuevos casos de tuberculosis anualmente, en todas sus formas, fueron reportados por la OMS a principios de los 1990 y el 90% de ellos provenían de países en vías de desarrollo.¹⁻³

No obstante, debido al bajo nivel de detección de casos y su reporte a los programas nacionales, los casos reportados representan solo una fracción del total.

Se estima que en 1995 ocurrieron 8.8 millones de casos a nivel mundial y 95% de estos en países en vías de desarrollo, aproximadamente 600,000 en América Latina.¹⁻³

También se estima que cerca de tres millones de muertes ocurrieron en 1995 por tuberculosis, 98% de ellas en países en vías de desarrollo.

Comenzando a mediados de los 1980, en muchas naciones industrializadas, el número de casos notificados de tuberculosis, que habían estado en descenso, se estabilizaron o aumentaron.

Un número de factores, más notablemente la infección con el virus del SIDA, migración proveniente de países con alta tasa de TB y problemas sociales como la pobreza, el desamparo y la drogadicción, han sido implicados en el aumento de casos de TB.

Se estima que los estragos de la TB durante la década de los 1990 fueron de 90 millones de nuevos casos y 30 millones de muertes.²

Para la diseminación de la enfermedad es importante la relación con un caso activo, la duración e intimidad del contacto, el grado de infectividad del caso y el estado inmunológico del receptor de la bacteria.

Los mayores diseminadores de la enfermedad son los pacientes con baciloscopia positiva. Aquellos pacientes con baciloscopia negativa, pero con cultivo positivo son menos infectantes,

aquellos con esputo y cultivo negativos y los casos de TB extrapulmonar son esencialmente no infectantes.

De la infección a la enfermedad.-

El riesgo de desarrollar la enfermedad luego de haber sido infectado, depende en gran parte de factores endógenos, como la susceptibilidad innata del individuo y el nivel de funcionamiento de la inmunidad celular.

La enfermedad clínica directamente siguiendo la infección se clasifica como TB primaria y es común entre niños hasta cuatro años de edad.

A pesar de que esta forma es frecuentemente severa y diseminada, habitualmente no es transmisible.

Cuando la infección es adquirida más adelante en la vida, las posibilidades de que el sistema inmune la contenga son mayores.

La mayoría de los individuos infectados que eventualmente desarrollarán la enfermedad, lo hacen en el primer o segundo año, luego de la infección. Se ha observado que bacilos "dormidos" pueden resistir por años antes de ser reactivados para producir TB secundaria que es frecuentemente infectante.

Se estima que alrededor del 10% de las personas infectadas desarrollarán enfermedad activa.

La reinfección de un individuo previamente infectado, lo cual es común en áreas con alta incidencia de transmisión, también pudiera favorecer el desarrollo de la enfermedad.

En relación a la edad, la TB es más frecuente durante la adolescencia tardía y la adultez temprana.

Un grupo de enfermedades encabezadas por el SIDA y entre las que se encuentran el sarampión, linfomas, leucemias y otras neoplasias, silicosis, hemofilia, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus tipo I, tratamiento con inmunosupresores y desnutrición III, favorecen el desarrollo de la TB activa, porque suprimen la inmunidad celular.

El riesgo de que una infección latente de TB se convierta en enfermedad activa, es directamente proporcional al grado de inmunosupresión del paciente.

La interacción del *M. Tuberculosis* con el hombre, comienza cuando el aerosol conteniendo los microorganismos es inhalado. La mayoría de los bacilos inhalados son atrapados en el tracto respiratorio superior o células mucosas ciliadas y

menos del 10% llegan al alveolo, donde los macrófagos alveolares no específicos ingieren el bacilo.

La virulencia del bacilo depende en su mayor parte de la pared celular rica en lípidos y a su cápsula de glicolípidos que le confiere resistencia contra el complemento y radicales libres de los fagocitos. También es importante el número de bacilos inhalados.

En la fase inicial de la interacción hospedador-bacteria, si los macrófagos no producen enzimas proteolíticas y citoquinas, los bacilos empiezan a multiplicarse. Este crecimiento produce la muerte del macrófago y su lisis. Monocitos no activados son atraídos desde la sangre por medio de diversos factores quimiotácticos e ingieren el bacilo liberado del macrófago lisado. Estas primeras etapas de la infección son ordinariamente asintomáticas.

Luego de dos a cuatro semanas de la infección inicial dos respuestas adicionales del hospedador son vistas:

- 1ro.- La respuesta destructora de tejidos y
- 2do.- La respuesta activadora de macrófagos.⁴

La respuesta destructora de tejidos resulta de una reacción de hipersensibilidad de tipo tardía a varios antígenos (Ag) del bacilo, destruyendo macrófagos no activados que contengan múltiples bacilos.

La respuesta activadora de macrófagos es un fenómeno mediado por la inmunidad celular, resultando en la activación de macrófagos capaces de destruir el bacilo.

Con el desarrollo de macrófagos activados en el lugar de la infección primaria, se forman lesiones granulomatosas, formadas por linfocitos y macrófagos activados como células epitelioides y gigantes.

La respuesta destructora de tejidos es la única capaz de limitar el crecimiento de la micobacteria dentro de los macrófagos en los períodos iniciales de la enfermedad. Esta respuesta está mediada por diversos productos bacterianos y no solo destruye los macrófagos, sino también produce necrosis en el centro del tubérculo o granuloma.

A pesar de que el M. Tuberculoso puede sobrevivir, su crecimiento se encuentra inhibido dentro del ambiente necrótico, debido a la baja saturación del O₂ y lo bajo del pH. En este momento algunas lesiones curan por fibrosis, mientras otras siguen evolucionando.

La inmunidad celular juega un papel decisivo en estas etapas tempranas.

En la mayoría de los individuos infectados, los macrófagos locales son activados cuando los Ag bacilares son procesados por macrófagos no activados que estimulan a los linfocitos T a producir interferón gamma (INF γ) y otras linfocinas.⁴

Estas células activadas se agregan alrededor del centro de la lesión y neutralizan el bacilo sin producir más daño al tejido.

En la parte central de la lesión, el material necrótico asume el aspecto de "queso suave" (necrosis caseosa). Aún cuando ocurre la curación, bacilos viables pudieran quedar dormidos dentro de los macrófagos o el material necrótico durante años, o durante toda la vida del sujeto.

Estas lesiones "curadas" en el parénquima pulmonar y nódulos linfáticos hiliares, pudieran luego calcificarse (Complejo de Ranke).

En una minoría de los casos, la respuesta activadora de macrófagos es débil y el crecimiento micobacteriano puede ser solo inhibido mediante intensificadas reacciones de hipersensibilidad de tipo tardía, que conllevan a destrucción de tejido.⁴ La lesión tiende a aumentar y el material caseoso a licuificarse. Las paredes bronquiales, así como los vasos sanguíneos, son invadidos y destruidos, formándose las cavidades. Dentro de las paredes de estas cavidades, los bacilos pueden multiplicarse y extenderse a las vías respiratorias y el medio ambiente, a través del esputo.

En las etapas tempranas de la infección, los bacilos son ordinariamente transportados por los macrófagos a los nódulos linfáticos regionales, donde se diseminan a otros órganos y tejidos. La lesión resultante puede tener la misma evolución que en el pulmón, aunque la mayoría tiende a sanar. En niños con pobre inmunidad natural, la diseminación hematogena puede resultar en tuberculosis miliar fatal o meningitis tuberculosa.¹

La inmunidad celular confiere protección parcial contra M. Tuberculosa, mientras la inmunidad humoral no tiene un papel definido. Dos tipos de células son esenciales:

- 1.- Los macrófagos que directamente fagocitan el bacilo tuberculoso y
- 2.- Los linfocitos T, que protegen la infección al producir linfocinas.

Luego de la infección con M. Tuberculosis, los macrófagos alveolares secretan un número de

citoquinas como interleukina 1 (IL-1) que contribuye a producir fiebre, IL-6 que contribuye a producir hiperglobulinemia y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α) que contribuye a la destrucción de micobacterias, la formación de granulomas y un sin número de efectos sistémicos como fiebre y pérdida de peso.¹

Los macrófagos son importantísimos para la presentación y procesamiento de Ag a los linfocitos T, resultando en la proliferación de linfocitos CD4+. Defectos cualitativos y cuantitativos de estos linfocitos, explican la inhabilidad de pacientes VIH seropositivos de contener la infección.

Los linfocitos CD4+ son importantes productores de IFN-G que estimula la producción del FNT- α por los macrófagos, así como los de 1, 25-dihidroxicolecalciferol (Vit D3), ambos efectivos inhibidores micobacterianos.¹

MANIFESTACIONES CLINICAS

La TB se clasifica en pulmonar y extrapulmonar.

Antes de la aparición del VIH mas del 80% de los casos de TB eran pulmonares. Hoy 67% de los pacientes VIH positivos con TB tienen concomitantemente la forma pulmonar y la extrapulmonar o la extrapulmonar sola.⁴⁻⁵

Tuberculosis pulmonar.-

a) Primaria

Resulta de la infección inicial con el bacilo. Es mas frecuente en niños y se localiza en las áreas pulmonares medias y bajas. La lesión luego de la infección es usualmente periférica y se acompaña de linfadenopatía hilar y paratraqueal, que muchas veces no son visibles en radiografías. En la mayoría de los casos, la lesión cura espontáneamente y se observan nódulos calcificados (Complejo de Ghon).

En niños inmunocomprometidos, como los malnutridos y los VIH positivos, la enfermedad primaria puede progresar rápidamente. El hallazgo frecuente de derrame pleural, resulta de la penetración del bacilo al espacio pleural, desde un foco subpleural; en la mayoría de los casos el derrame resuelve espontáneamente.

En casos severos, el área de la primoinfección crece rápidamente y su porción central se necrosa, ocurriendo cavitación aguda (TB primaria progresiva)⁴

Los nódulos linfáticos aumentados pueden

comprimir los bronquios, causando obstrucción y colapso lobar segmentario. Obstrucción parcial pudiera causar enfisema y bronquiectasis.

La diseminación hematogena es común y frecuentemente asintomática, la cual proviene de las lesiones pulmonares o linfáticas, pudiendo diseminarse a varios órganos, produciendo lesiones granulomatosas, pudiendo llegar a producir tuberculosis miliar y/o meningitis en niños inmunocomprometidos.

b) Post-primaria o secundaria.-

También llamada reactivación del adulto, ya que resulta de la reactivación endógena de una infección latente y habitualmente se localiza en los segmentos posteriores y apicales de los lóbulos superiores, donde las elevadas concentraciones de O₂ favorecen el crecimiento micobacteriano.

La extensión de la afectación parenquimal varía desde pequeños infiltrados hasta cavitaciones extensas. Con la formación de cavidades, el contenido necrótico liquificado es expulsado hacia las vías respiratorias produciendo lesiones satélites que pudieran cavitarse.

Mientras 33% de los pacientes no tratados sucumben a TB pulmonar severa en pocas semanas o meses de su inicio, otros atraviesan un proceso de remisión y otros siguen un curso crónico y debilitante. Pacientes con tal enfermedad crónica continúan descargando bacilos al ambiente.

Temprano en el curso de la enfermedad, los signos y síntomas son frecuentemente no específicos e insidiosos, consistiendo mayormente de fiebre y sudoraciones nocturnas, pérdida de peso, anorexia, malestar general y debilidad. Eventualmente la tos aparece, no productiva al inicio y subsecuentemente con la producción de esputo purulento, pudiendo aparecer estrías de sangre. Hemóptisis masiva pudiera aparecer como consecuencia de la erosión de un vaso en la pared de una cavidad o la ruptura de un vaso dilatado (aneurisma de Rasmussen). También pudieran aparecer dolor pleurítico, disnea y distress respiratorio.

Tuberculosis extrapulmonar.-

En orden de frecuencia los órganos extrapulmonares mas afectados son:

Nódulos linfáticos, pleura, tracto genitourinario, hueso y articulaciones, meninges y peritoneo; aunque casi todos los órganos pueden ser afectados.

1.- Linfadenopatía tuberculosa.-

Se presenta en mas del 25% de los casos y es especialmente frecuente en pacientes VIH positivos. Se ve como una inflamación indolora de ganglios, mas comunmente cervicales y supraclaviculares. El diagnóstico es establecido por aspiración con aguja fina o biopsia quirúrgica.

2.- TB pleural

Los hallazgos físicos son los mismos de un derrame pleural: matidez a la percusión y murmullo vesicular ausente disminuido.

Una radiografía de tórax presenta el derrame en mas del 33% de los casos. Es un exudado con una concentración de proteínas mayor de 30% de las del suero, glucosa normal o disminuida, pH mayor de 7.2 y GB de 500-2,500/ ml.

El empiema tuberculoso es una complicación menos común y usualmente ocurre como resultado de la ruptura de una cavidad al espacio pleural.

Una radiografía de tórax muestra neumotórax. Habitualmente se necesita drenaje quirúrgico y quimioterapia. Pudiera resultar como secuela una fibrosis pleural y una enfermedad pulmonar restrictiva.

3.- TB Genitourinaria.-

Representa el 15% de los casos extrapulmonares, puede afectar cualquier porción del tracto genitourinario y resulta de la diseminación hematogena durante la infección primaria. Dentro de las presentaciones comunes encontramos frecuencia urinaria, disuria y hematuria.

El examen de orina es anormal en el 90% de los casos, presentando hematuria y piuria. El cultivo de tres especímenes vespertinos dan el diagnóstico en el 90% de los casos.

TB genital es mas frecuente en la mujer, afectando trompas y endométrio, pudiendo producir infertilidad, dolor pélvico y anomalías menstruales.

4.- T B Osea.-

Solo se describe en la actualidad en pacientes VIH seropositivos y es por reactivación de focos tuberculosos, sembrados durante la diseminación hematogena o por esparcimiento a través de nódulos linfáticos paravertebrales.

Las articulaciones mas afectadas son en orden de frecuencia:

Columna vertebral (Mal de Pott), caderas y rodillas.

La espondilitis tuberculosa o Mal de Pott frecuentemente afecta dos o mas cuerpos vertebrales adyacentes.

Afecta mas frecuentemente las vértebras

torácicas superiores en niños y las inferiores y lumbares en adultos.

5.- TB Gastrointestinal.-

Cualquier porción del tracto gastrointestinal puede ser afectado, aunque son el ileum y el ciego las áreas que con mayor frecuencia se afectan. Se debe a diseminación hematogena, deglución de esputo o ingesta de leche infectada con M. Bovis.

Se presenta con dolor abdominal, diarrea, obstrucción hemotoquezia y masa palpable. Pudieran producirse ulceraciones y fistulas, llegando a producir una peritonitis tuberculosa, aunque esta pudiera también producirse por diseminación hematogena, ruptura de nódulos linfáticos o infección de órganos abdominales.

6.-TB Miliar.-

Se debe a la diseminación hematogena del bacilo. Las lesiones son habitualmente granulomas amarillentos de 1-2 mm de diámetro que semejan "semillas de mijo".

Las manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado.

A la examinación ocular se observan tuberculos coroidales que es patognomónico de TB miliar y está presente en hasta 30% de los casos.

La radiografía de tórax muestra frecuentemente un patrón reticulonodular.

7.- Meningitis Tuberculosa.-

Representa el 5% de las TB extrapulmonar. Se ve mas frecuentemente en niños y adultos VIH+.

Resulta de la diseminación hematogena del bacilo o de la ruptura de un tubérculo subependimial hacia el espacio subaracnoideo.

La enfermedad se presenta sutilmente como una cefalea y cambios mentales o agudamente como confusión, letargo, alteraciones del sensorio y rigidez de nuca.

Puede haber paresis de nervios craneales (especialmente el óptico), isquemia focal e hidrocefalia.

El diagnóstico se hace por punción lumbar (PL), donde se observan glóbulos blancos aumentados en número, proteínas también aumentadas (100-800 mg/dL) y glucosa disminuida. El cultivo del liquido cefalorraquídeo (LCR) es diagnóstico en el 80% de los casos. La enfermedad es fatal si no es tratada y aún si es tratada efectivamente quedan secuelas en el 25% de los casos.

8.- TB asociada al VIH.-

La TB es una importante enfermedad oportunista entre las personas VIH seropositivas

alrededor del mundo.

En países en vías de desarrollo, en África, Sudeste de Asia y América se estima que 8.5 millones de personas padecían de la coinfección a mediados del 1996.⁵

Cuando la inmunidad celular está parcialmente comprometida, la TB pulmonar se presenta con su patrón típico de infiltrados en lóbulos superiores y cavitación, sin linfadenopatía significativa o derrame pleural. En las etapas avanzadas de VIH, un patrón parecido a la TB primaria es más común, con infiltrados intersticiales difusos o miliares, con poca o ninguna cavitación. El frotis de esputo puede ser negativo en un 33% de los casos¹ dificultando el diagnóstico.

La TB extrapulmonar, con o sin la enfermedad pulmonar, se ha reportado hasta en un 40-60%, de los casos, siendo las más frecuentes, la nodal, la diseminada, la pleural y la pericárdica.

El diagnóstico de TB en pacientes VIH seropositivos se dificulta, no solo por la negatividad del frotis de esputo, si no también por los hallazgos radiográficos atípicos y los resultados negativos del PPD.

DIAGNOSTICO

1.- Baciloscopia.-

Un diagnóstico presuntivo es comúnmente basado en el hallazgo de bacilos ácido resistentes (BAAR) al examen microscópico de un espécimen diagnóstico como un frotis de esputo, o una muestra de tejido obtenido por biopsia (biopsia de un nódulo linfático).

La mayoría de los laboratorios modernos, que procesan grandes cantidades de muestras, utilizan la tinción de auramina-rhodamina y microscopía fluorescente. El método de microscopía de luz, con la tinción de Kinyoun o Ziehl-Neelsen, es satisfactoria pero consume más tiempo. Para el diagnóstico se necesitan tres muestras de esputo, preferiblemente recolectadas por la mañana.

2.- Cultivo micobacteriano.-

El diagnóstico definitivo depende del aislamiento e identificación del M. Tuberculoso en un espécimen diagnóstico.

Los especímenes son inoculados en medios de huevo o agar (Lowenstein-Jensen o Middlebrook 7H10) e incubados a 34°C bajo 5% de CO₂, ya que el crecimiento de las micobacterias

es lento, se necesitan de 4-8 semanas antes de que algún crecimiento pueda ser detectado.

El uso de medios líquidos con detección de crecimiento radiométrico (BACTEC 460) y la identificación de aislados por detección de ácidos nucleicos ha permitido reducir el tiempo diagnóstico a 2-3 semanas.

3.- Procedimientos radiográficos.-

La sospecha inicial de TB frecuentemente se basa en hallazgos anormales en la radiografía de tórax de un paciente con síntomas respiratorios. A pesar de que el patrón clásico es el de infiltrados y cavidades en los lóbulos superiores, se puede presentar cualquier patrón radiográfico.

4.- PPD.-

El M. Tuberculoso posee varios Ag; algunos están presentes en el citoplasma y pared celular, otros son secretados. Algunos expertos sugieren que los secretados son los más importantes en producir una respuesta de los linfocitos T. Entre los Ag con un papel protector potencial están el 30 y 32 KDa del complejo BCG85, que pudieran mediar la adhesión e invasión del bacilo y el Ag 10 Kda (BCG-a) que estimula la proliferación de linfocitos.

El 65 Kda o proteína del choque del calor, que previamente se creía de importancia para producir inmunidad, hoy es reconocido como un Ag débil.

Concomitantemente con la aparición de la inmunidad, reacciones de hipersensibilidad tardía al M. Tuberculoso comienzan a aparecer. Esta respuesta anormal del hospedador es revelada por la prueba cutánea del PPD, que actualmente es la única prueba que detecta fiablemente una infección por el M. Tuberculoso en personas asintomáticas.

El mecanismo celular responsable por la reactividad del PPD está relacionada principalmente a linfocitos CD4 sensibilizados previamente que son atraídos al lugar de inyección en la piel, donde proliferan y producen citoquinas.⁴

La vacunación con el BCG al nacimiento o en niños de edad escolar, produce una reactividad a la tuberculina que persiste, según algunos autores hasta 20-25 años.⁶⁻⁷

En 1891, Robert Koch descubrió componentes del M. Tuberculoso en un medio de cultivo líquido concentrado. Subsiguientemente esto fue llamado "tuberculina vieja"; inicialmente se pensó que este material era útil en el tratamiento de la TB, pero esta idea fue posteriormente descartada.

Pronto se observó que la "tuberculina vieja" era capaz de evocar una respuesta cutánea cuando era inyectada sub-cutáneamente a pacientes con TB.

En 1932 Seibert y Munday purificaron este producto por precipitación con sulfato de amonio; el resultado fue una fracción activa de proteínas llamada "derivado proteico purificado de tuberculina" (PPD); sin embargo, la complejidad y diversidad de los componentes del PPD hicieron su estandarización difícil. El PPD-S desarrollado por Seibert y Glenn en 1941, fue escogido como el standard internacional. Mas tarde la OMS y UNICEF promocionaron la producción a gran escala de un lote de PPD llamado RT23 y lo hizo disponible al mercado global.

La mas grande limitación del PPD es su falta de especificidad para las especies micobacterianas, lo cual se debe al gran número de proteínas que contiene, que producen una reacción "cruzada" con otras micobacterias.¹

Para la prueba cutánea, se debería utilizar cinco unidades de tuberculina del PPD polisorbato estabilizado, intradérmicamente en la superficie volar del antebrazo (tercio medio); este el método Mantoux.

La prueba utilizando el sistema de perforaciones múltiples (Tine test), es utilizado para el sondeo de grandes poblaciones y no es recomendado, ya que cualquier reacción positiva a la prueba, deber ser confirmado por el método de Mantoux. Las reacciones deben ser leídas a las 48-72 horas, observando el diámetro transverso de la induración, el diámetro del eritema no debe ser considerado.

En algunas personas la reactividad del PPD disminuye con el tiempo, pero la memoria inmune puede ser evocada mediante una segunda prueba cutánea una semana luego de la primera (prueba en dos etapas).

Para las personas a las que se les realiza pruebas cutáneas periódicas con el PPD, como los trabajadores del sector salud e individuos en instituciones preventivas o mentales, una prueba pudiera dar falso positivo, ya que hacen una reacción de hipersensibilidad tardía a cualquier componente del PPD, mas esto no significa que haya estado en contacto o infectado con un micobacterium, a esto se le llama "efecto de refuerzo".⁶⁻⁷

En un individuo vacunado con BCG, no se pueden establecer reglas para garantizar que una

reacción positiva al PPD, sea debida a una infección por M. Tuberculosis, a pesar de que la probabilidad de infección (valor predictivo positivo) aumenta el diámetro de la induración.⁶

La interpretación de la prueba con PPD es variable según los casos:⁶⁻⁷

a) Para la población sin o con poco acceso a los servicios médicos, pacientes con factores de riesgo médico para TB, utilizadores de drogas endovenosas, extranjeros, personal del sector salud, desamparados y residentes de instituciones preventivas o mentales, 10 mm de induración es positivo.

b) Para contactos cercanos de casos de TB activa y pacientes con hallazgos radiográficos de TB inactiva, una induración mayor o igual de 5 mm también es positivo (Si se trata de población de países desarrollados).

c) En pacientes VIH positivos, induración de cinco mm es considerado positivo.

d) Para todos los demás pacientes, 15 mm de induración es positivo, aunque una induración de 15 mm o mas no excluye un origen vacinal.⁶

Pacientes VIH seropositivos pudieran tener PPD falsos negativos, a pesar de albergar bacilos TB, ya que la infección del VIH produce anergia a los Ag cutáneos.

Los primeros estudios realizados en pacientes VIH seropositivos, sugirieron que la anergia estaba asociada con altos índices de desarrollo de TB activa. Estudios mas recientes demostraron que la anergia al PPD podría variar con el término. Mas aún, el riesgo de adquirir TB en pacientes anérgicos es fuertemente dependiente de la incidencia comunitaria de la TB, lo cual sugiere que la TB que se desarrolla en pacientes anérgicos es primaria y no una reactivación, por lo que no se recomienda el uso de la anergia al PPD como una evaluación o predictor del riesgo de adquirir TB en pacientes VIH seropositivos.

5.- Prueba de la susceptibilidad a los medicamentos.-

El aislado inicial de M. Tuberculosis debe ser probado para la susceptibilidad a los medicamentos de primera línea y es obligatoria cuando el paciente no responde a la terapia inicial o experimenta una recaída luego de finalizado el tratamiento.

6.- Otros procedimientos diagnósticos.-

- Inducción de esputo por nebulización ultrasónica de salino hipertónico
- Broncoscopia de fibra óptica

- Lavado bronco-alveolar
- Punción lumbar en TB del SNC
- Biopsia pleural
- Biopsia de médula ósea e hígado para TB miliar.

7.- Nuevos métodos diagnósticos.-

Uno de los mas estudiados es la prueba serológica rápida, basada en la detección de anticuerpos a una variedad de Ag micobacterianos como el 38 KDa del M. Tuberculosis.⁸

Este Ag fue evaluado para pacientes con TB pulmonar activa, TB extrapulmonar, vacunados con BCG y pacientes no tuberculosos. La evaluación demostró una sensibilidad y una especificidad que varió de 70-92% y 92% respectivamente,⁸ lo que significa que pudiera servir como una herramienta diagnóstica para ambas, TB pulmonar y extrapulmonar.

TRATAMIENTO

La quimioterapia para la TB se inició con el descubrimiento de la Estreptomina a mediados de los años 1940. Ensayos clínicos aleatorios indicaron claramente que la administración de estreptomina a pacientes con TB crónica, reducía la mortalidad y en un número de casos llevó a la cura.

No obstante, la monoterapia con Estreptomina fue siempre asociada con el desarrollo de resistencia y el subsecuente fallo al tratamiento.

Con el descubrimiento del Acido Para Amino Salicílico (PAS) y la Isoniazida, se convirtió en un axioma que para la cura de la TB se necesitaba la administración concomitante de por lo menos dos agentes a los cuales el bacilo fuera susceptible. Mas aún, ensayos tempranos demostraron que largos períodos de tratamiento (12-14 meses) eran necesarios para prevenir la recurrencia de la TB.

La introducción de la Rifampicina al principio de los 1970 inició la era de las quimioterapias cortas y efectivas, con una duración del tratamiento de menos de 12 meses.⁹

La introducción de la Pirazinamida al esquema de tratamiento de la TB, la cual se utilizó primero en los años 50, elevó la potencia de la isoniazida/rifampicina y conllevó al uso de la misma en el tratamiento de esta enfermedad.¹⁰

Los cinco medicamentos considerados como agentes de primera linea para el tratamiento de TB son la Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida,

Etambutol y la Estreptomina.

Las primeras cuatro que usualmente se administran por via oral, son bien absorbidas, con picos en sus niveles séricos a las 2-4 horas y su eliminación es casi completa a las 24 horas. Estos agentes son recomendados en base a su actividad bactericida, esterilizante y su baja inducción a resistencia.

Por el menor grado de eficacia, tolerabilidad y su mayor grado de toxicidad, los medicamentos de segunda linea son solo usadas en pacientes con TB resistentes a los medicamentos de primera linea.

Como medicamentos de segunda linea están la Amikacina, Kanamicina y Capreomicina, que son inyectables y la Etionamida, Cicloserina y PAS, que son orales. Recientemente se han agregado a la lista las Quinolonas.

Otros medicamentos de segunda linea incluyen Clofacimina, Amitiazona (Tiacetazona) y Amoxicilina/Acido Clavulánico.

Regímenes terapéuticos.-

Los regímenes de corto plazo se dividen en

CUADRO No. 1

MEDICAMENTOS MAS USADOS EN EL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

MEDICAMENTO	DIARIO* mg/K	3 VECES/SEMANA [†] mg/K
Isoniazida	5 max 300 mg	15 max 900 mg
Rifampicina	10 max 600 mg	10 max 600 mg
Pirazinamida	15-30 max 2 G	50-70 max 3 G
Etambutol	15-25	25-30
Estreptomina	15 max 1 G	25-30 max 1.5 G

Fuente.- Recomendaciones de la Sociedad Torácica Americana y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, 1992¹⁰

* Las dosis para niños son similares, excepto que algunas autoridades recomiendan dosis mas altas de Isoniazida (10-20 mg/K) y Rifampicina (10-20mg/K)

[†] Las dosis para la administración dos veces por semana son las mismas excepto para Pirazinamida (max 4 G/dia) y Etambutol (50 mg/K)

una fase inicial bactericida, donde se eliminan la mayor parte de los bacilos, los síntomas mejoran y el paciente se torna no infeccioso y una fase de continuación o esterilización, donde se eliminan

CUADRO No. 2

VARIOS ESQUEMAS USADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

INDICACION	FASE INICIAL		FASE DE CONTINUACION	
	DURACION (meses)	MEDICAMENTOS	DURACION (meses)	MEDICAMENTOS
Frotis o cultivos positivos	dos	HRZE*	cuatro	HR*
Cultivo neg	dos	HRZE*	dos	HR*
Intolerancia a H	dos	RZE	siete	RE
Intolerancia a R	dos	HES(±z) [†]	diez y seis	HE
Intolerancia a Z	dos	HRE	siete	HR
Embarazo	dos	HRE	siete	HR
Tratamiento standard (sin pruebas de susceptibilidad)	tres	HRZE	cinco	HRE
Resistencia a H + R	doce a diez y ocho	Z+E+ o Floxacina+S (u otro agente inyectable [‡])		
Resistencia a los medicamentos de 1ra línea	veinte y cuatro	Un agente inyectable [‡] + tres de estos cuatro: etionamida, cicloserina, ofloxacina, PAS		

Donde H= Isoniazida, R= Rifampicina, Z= Pirazinamida, E= Etambutol, S= Estreptomina

* Todos los medicamentos pueden ser administrados diaria o intermitentemente

[†] La S deber ser suspendida luego de dos meses

[‡] Amikacina, Kanamicina, Capromicina. Se suspende su uso luego de dos a seis meses, dependiendo de la tolerancia o respuesta del paciente

los bacilos persistentes, esterilizando los órganos afectados.

Monitoreo de la respuesta al tratamiento.-

Evaluación bacteriológica es el método preferido para monitorear la respuesta al tratamiento de la TB. A los pacientes con enfermedad pulmonar debe de realizarse una prueba de esputo mensualmente hasta que los cultivos sean negativos.

Con el régimen de seis meses, mas del 80% de los pacientes tendrán el cultivo de esputo negativo al final del segundo mes de tratamiento. Para finales del tercer mes, virtualmente todos los pacientes deben tener un cultivo negativo.

Cuando los cultivos de esputo permanecen positivos por tres meses o mas, se debe sospechar resistencia al tratamiento o ineficacia de este.

Un espécimen de esputo deber de ser

recolectado al final del tratamiento, para documentar la cura. Si los cultivos no se pueden realizar, un examen microscópico para BAAR se debe realizar a los dos, cinco y seis meses. Si el frotis resulta positivo luego de tres meses, es indicativo de fallo del tratamiento.

Fallo del tratamiento y recaídas.-

En el manejo de estos pacientes es imperativo que las muestras sean procesadas para susceptibilidad a los medicamentos de 1ra y 2da línea y esperar el resultado de estas pruebas, manteniendo mientras tanto el régimen inicialmente instalado. No obstante, si el cuadro clínico del paciente comienza a deteriorarse, un cambio "a priori" del régimen está indicado, añadiendo dos, o preferiblemente tres, medicamentos que anteriormente no se habían utilizado, manteniendo el uso de isonizida y rifampicina hasta que estén,

listos los resultados de las pruebas de sensibilidad.

La clase de micobacteria que afecta al paciente que experimenta la recaída luego de un tratamiento exitoso, es menos probable que tenga resistencia adquirida, que una en la que el tratamiento ha fallado. A pesar de esto, es prudente comenzar el tratamiento con las cinco drogas de primera línea, hasta que estén listos los resultados de la prueba de susceptibilidad.

TB resistente a los medicamentos.-

Las variantes de la M. Tuberculosis resistentes a un medicamento en particular, provienen de una mutación puntual en el genoma micobacteriano, que ocurre en una proporción baja pero predecible de casos. Ya que no hay una resistencia cruzada ante los medicamentos comúnmente usados, la posibilidad de que una variante sea resistente a dos medicamentos, es el producto de las probabilidades de resistencia a cada medicamento y por lo tanto es de baja frecuencia. Esto nos indica que la TB resistente al tratamiento con medicamentos, es el resultado de la monoterapia, ya sea por mala receta del médico o por mal seguimiento del tratamiento por parte del paciente.¹¹

La TB resistente a los medicamentos puede ser:

Primaria, cuando la resistencia se origina en un paciente que no ha sido tratado previamente, siendo la más frecuente la resistencia primaria a la isoniazida o

Adquirida, cuando la resistencia se adquiere durante un tratamiento inapropiado.

Prevención.-

Con mucho la mejor forma de prevenir la TB es el rápido diagnóstico de casos infectantes y su tratamiento efectivo. Otras estrategias incluyen la vacunación con BCG y la quimioterapia preventiva.

Vacunación con BCG.-

La vacuna del BCG celebrará su 100 aniversario en la primera década del próximo milenio, desde su presentación por Albert Calmette y Camille Guérin a la "Académie des Sciences" en 1908.

Desde 1921, más de tres mil millones de dosis de BCG han sido administradas en 172 países alrededor del mundo.¹²

En la actualidad, la TB mata más personas que cualquier otra enfermedad infecciosa, aproximadamente tres millones de personas al año, incluyendo casi 300,000 niños menores de 15 años y está produciendo más de 7,000 muertes y

más de 24,000 nuevos casos cada día.² Por tanto la OMS la declaró una emergencia global de salud. Mas aún, han surgido bacilos tuberculosos resistentes a la terapia multimedicamentosa, creando una TB difícil de tratar y curar.

A la fecha la vacuna del BCG es la más utilizada alrededor del mundo y continua siendo una de las más controversiales; la misma consiste en bacilos vivos (Bacilos Calmette-Guérin), los cuales fueron secados a baja temperatura y al vacío (mínimo cuatro millones de gérmenes BCG). Casi 10 cepas diferentes de BCG se utilizan alrededor del mundo.

Las diferencias entre ellas son de carácter morfológico, bioquímico, inmunológico y vacinológico. Algunas de las cepas usadas son:

Merieux, Merieux-Rio de Janeiro, Tokio, Glaxo y Pasteur.

La vacuna liofilizada es mezclada con la entera cantidad del solvente (agua destilada) que se agrega a cada embalaje. En estado de suspensión la vacuna puede ser conservada en el refrigerador entre +2 y +8° C, al abrigo de la luz hasta 12 horas. Los gérmenes BCG tienen tendencia a sedimentarse en la suspensión de la vacuna y deben ser agitados antes de introducirse en la jeringuilla.

Se hace una inyección intracutánea de 0.1 ml de la vacuna en la región braquial lateral a la altura del músculo deltoides, luego de limpieza del sitio a vacunar, con alcohol o éter. En el sitio de inyección se hace una roncha fugaz. Normalmente al cabo de 3-5 semanas después de la vacunación se forma un nódulo en el punto de la inyección, que se abre en la mayoría de los casos a la superficie.

En 1974, cuando se puso en marcha en el país el Programa Ampliado de Inmunización (PAI), auspiciado por la OMS, menos del 5% de los niños estaban inmunizados contra las enfermedades que incluía el programa, incluyendo la TB.²

Según las estadísticas de 1995, la BCG tenía la cobertura más amplia para una vacuna, un 87% más elevado que cualquier otra vacuna del programa.

Los resultados de cada uno de los 10 ensayos controlados y randomizados y los estudios de casos controlados, demostraron que la protección conferida contra la TB por la BCG es incierta, ya que va de un 80% a un 0%.¹³

En un meta-análisis sobre BCG, se recalculó la protección conferida, tanto para TB pulmonar

como para la meníngea-miliar. Se comprobó que la protección contra la TB pulmonar no se podía calcular; sin embargo, la protección contra la TB meníngea-miliar fue colocada en 86 y 75% respectivamente.¹³

Se ha reportado que la duración de la eficacia de la BCG contra la TB es de 15 años, siguiendo la vacunación. Sin embargo, en otro estudio realizado por Sterne y col.¹⁴, se reportó que no hay evidencia sustancial que haga pensar que la vacuna de la BCG provee protección por más de 10 años. Lo que sí es seguro es que la protección conferida por la BCG disminuye con el tiempo.

En los inicios de la vacunación con el BCG, se recomendaba la administración de 0.1 ml de dicha vacuna, pero para 1993, la OMS y la UNICEF recomendaron la administración de 0.05 ml. Subsecuentemente, diferentes servicios de salud detectaron un elevado porcentaje de niños sin la escara del BCG, en el momento de su control de desarrollo de la inmunidad.

En un estudio realizado por Valenzuela y col.¹⁵ se le asignaron a recibir randomizadamente las cepas Tokio o Mérieux del BCG en dosis de 0.05ml y 0.1 ml a los recién nacidos de dos hospitales de Santiago de Chile y 95 a 125 días luego de la vacunación se observó el tamaño de la escara y la inmunidad conferida mediante pruebas con PPD.

Se concluyó que las diferencias de cada grupo eran significativas, dependiendo de la cepa y la dosis utilizada favoreciendo el uso de la cepa Tokio y la dosis de 0.1ml, ya que resultaron en mejores escaras y mayor respuesta al PPD.¹⁴

Rani y col.¹⁶ demostraron que la falla en la aparición de la escara del BCG ocurre en un 10% de los vacunados y esto es más común en aquellos niños vacunados en las primeras 48 horas, luego del nacimiento. El no haber formación de la escara no necesariamente implica un fallo de la inmunización, ya que la mayoría de los pacientes presentan una respuesta positiva (>0=20%) en los niveles del inhibidor de la migración de leucocitos (IML).¹⁵

Una declaración fue emitida en 1995 por la OMS, mencionando que no había ninguna evidencia definitiva, que la vacunación repetida con BCG confería protección adicional contra la TB. Por lo tanto la OMS no recomienda la repetida vacunación con BCG, ya que no hay evidencia científica que apoye esta práctica.

En un estudio realizado por Kemp y col.¹⁷, se tomaron voluntarios randomizados para recibir la

vacuna BCG por inyección percutánea o intradérmica.

Se observaron las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío, así como las respuestas de proliferación y producción de interferón gamma (INF- γ) en células mononucleares de sangre periférica. Reacciones de hipersensibilidad fueron detectadas en el 83% de los intradérmicos y 40% de las percutáneas, luego de tres meses de vacunación.

La producción de INF- γ fue aumentada luego de la administración intradérmica, comparada con la percutánea, por lo que se recomienda la práctica de la inyección intradérmica y no la percutánea.¹⁷

En los Estados Unidos y demás países desarrollados, la prevalencia de la infección con M. Tuberculosis y la enfermedad activa varían de un segmento de la población a otro, pero en general el riesgo de padecer una infección por M. Tuberculosis es baja.

Según las normas del Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices,¹⁸ la principal estrategia para prevenir y controlar la TB en estos países es minimizar el riesgo de transmisión al hacer una identificación temprana de los pacientes con TB activa y ofrecerles un tratamiento eficaz.

La segunda estrategia es la identificación de personas con la infección latente y si es posible, instaurar la terapia preventiva por isoniazida para prevenir que la infección latente progrese a activa.¹⁸

El uso del BCG en los EUA ha sido limitado debido a:

1.- Es incierta la efectividad de la vacuna en prevenir contra las formas infectantes de TB

2.- La reactividad del PPD que ocurre luego de la vacunación, interfiere con el manejo de personas que están posiblemente infectadas con M. Tuberculosis.

En los EUA, el uso de la vacunación con el BCG como vía estratégica para la prevención, está reservada para personas que cumplen con los siguientes criterios:

- Infantes y niños que residen en áreas donde la probabilidad de transmitirles la enfermedad y de ser infectados es alta.

- Se considera la vacunación para trabajadores del sector salud, que laboran en áreas donde la probabilidad de transmisión e infección con cepas resistentes a Isoniazida y

Rifampicina es alta.

-La vacunación con BCG no es recomendada para niños y adultos que estén infectados con el VIH y se encuentren sintomáticos (SIDA), pero si en aquellos niños VIH seropositivos asintomáticos o en riesgo de adquirir VIH.¹⁸

En un estudio realizado por Sedagastianh y col¹⁹, se observó que las escaras del BCG y las induraciones del PPD, fueron mayores en niños a término vacunados al nacimiento. Los resultados de los análisis de regresión logística revelaron que las niñas tenían mas probabilidad de hacer escara al BCG, así como se asoció peso y sexo con la reactividad al PPD.¹⁹ Este estudio indicó que los varones pre-término, de edad gestacional menor de 33 semanas, son menos probables de hacer escara del BCG y tener un PPD reactivo, por lo que se recomienda la vacunación de neonatos pre-termino de edad gestacional menor de 33 semanas.

BCG en la tuberculosis resistente a la terapia multidroga (TBRTMD).-

La TBRTMD ha surgido como un serio problema de salud en todo el mundo.

Para determinar la incidencia y los factores de riesgo asociados a TB entre los contactos de casos índices de TBRTMD, Kristy y col.²⁰ estudiaron contactos cercanos de VIH seronegativos de 64 pacientes TBRTMD, confirmados por cultivo.

Se desarrolló TB en 7.8% de los contactados cercanos (1.6 casos/1000).

La TB se desarrolló mas frecuentemente en varones, personas mayores o iguales a 15 años de edad, no blancos y personas no vacunadas con BCG.²⁰, por lo que la vacuna del BCG aparenta ofrecer protección contra la TB durante largas exposiciones a personas con TBRTMD.

Complicaciones.-

Existen dos tipos de complicaciones en la administración del BCG:

- 1.- Localizadas
- 2.- Diseminadas

En general las complicaciones de la vacuna BCG son poco frecuentes. Menos de 1/1000 personas vacunadas desarrollan una reacción local significativa y enfermedad diseminada se observa en menos de 1/100,000.

Las aplicaciones localizadas que incluyen reacciones de hipersensibilidad, abscesos en el lugar de la inyección, linfadenopatía localizada y linfadenopatía regional supurativa, son usualmente, excepto la última, autolimitadas. Estas

combinaciones resultan de mala técnica de administración, incluyendo la inyección intracutanea accidental de la vacuna percutanea, que es mas potente, o por pobre selección de los sujetos a vacunar.

Los abscesos en el lugar de la inyección usualmente responden a drenaje y quimioterapia con isoniazida o eritromicina.²¹

Se observaron varios casos de linfadenopatía localizada y regional supurativa en Africa y se pudo determinar que la incidencia fue baja para las vacunas con cepas Glaxo y Tokio, pero mucho mayor con la Pasteur y esto conllevó al remplazo de la vacuna Pasteur por aquellas con menos reactividad.²²

En otro estudio realizado por Mori y col.²³ la frecuencia de la linfadenopatía fue de 0.73%.

Los niños menores de un año de edad, tuvieron la incidencia mas alta. Nódulos mayores de 10 mm se reportaron en el 0.40% con una mayor incidencia entre hembras que en varones (0.95% y 0.50% respectivamente). El 65% fueron notificados de 4-6 semanas luego de la vacunación; 19% tuvieron varios nódulos inflamados, 8% progresó a adenitis supurativa con ruptura, comprometiendo al 0.02% de los vacunados.

En el resto de los casos la inflamación abatió rapidamente (92% en dos meses) sin tratamiento médico o quirúrgico.²³

La linfadenopatía responde al tratamiento micobacteriano y se pudiera necesitar de la cirugía para acelerar la cura y obtener un buen resultado cosmético.²⁴

La enfermedad diseminada usualmente ocurre en personas con inmunidad comprometida, en los cuales es frecuentemente fatal; también se ha observado por la instilación intravesical del BCG, para el tratamiento del cáncer de la vejiga.²¹

Complicaciones raras.-

- 1.- Lupus tuberculoso

Es una complicación rara de la vacunación con BCG. Sus rasgos clínicos son idénticos a los del lupus vulgaris. El diagnóstico está basado en la historia clínica y la patología. Se trata con isoniazida por nueve meses.²⁵

- 2.- Exacerbación de dermatitis atópica

Posiblemente por migración de linfocitos activados a la piel inflamada. En niños con dermatitis atópica, es preferible diferir la vacunación con BCG.²⁶

- 3.- Osteitis²⁷

Otros usos para el BCG

1.- Cáncer de la vejiga

La instilación intravesical del BCG induce varias reacciones inmunológicas y reduce la frecuencia de tumores superficiales de vejiga.²⁸

2.- Prevención de la diabetes en ratones diabéticos Tipo I.-

La instilación del sistema inmune de los ratones diabéticos tipo I, con una sola dosis del BCG puede inhibir el desarrollo de la diabetes.²⁹

Nuevas vacunas para la TB.-

Se necesita una mejor vacuna que la que actualmente se utiliza (BCG).

Cuando ratones fueron inyectados con un plásmido de DNA conteniendo el código para un antígeno micobacteriano en particular (65KDa o proteína tratada con un golpe de calor, 65 hsp), se observó una respuesta específica celular y humoral a la proteína, convirtiéndolos en inmunes al M. Tuberculosis.

La protección fue equivalente a la obtenida al vacunar con BCG vivo. También se pudo obtener protección con otro antígeno micobacteriano (36KDa o antígeno rico en prolina).

Estos resultados sugieren que la fabricación de una vacuna con DNA de la micobacteria pudiera conferir una mejor protección que la que ofrece el BCG.³⁰

Quimioterapia preventiva.-

Pacientes con TB latente albergan bacilos tuberculosos viables y conllevan un 10% de probabilidad de reactivación a enfermedad activa durante toda su vida.

En pacientes con TB que adquieren la infección del VIH, el riesgo de reactivación es de aproximadamente 8% por año. La Terapia Preventiva con Isoniazida (TPI) ha sido demostrado que es capaz de reducir el riesgo de reactivación de la TB, en pacientes sin VIH, en un 60-90% de los casos.³¹

En la mayoría de los casos los candidatos para la profilaxis son identificados por la prueba cutánea del PPD realizada a los grupos de individuos en alto riesgo de contraer la enfermedad. Se consideran positivos al PPD las siguientes personas y bajo las siguientes circunstancias:

1.- VIH seropositivas con PPD (+) > 5mm.

Pacientes VIH seropositivos anérgicos al PPD con un riesgo estimado de 10% de adquirir la infección son considerados candidatos para la TPI.

2.- Contactos cercanos de pacientes con TB

con PPD > 5 mm.

Si el contacto es un niño, se recomiendan nueve meses de TPI.

Contactos cercanos de pacientes con TB pero con PPD(-) deberían recibir el TPI por 2-3 meses, después que termina el contacto y luego de realizarse de nuevo el PPD.

3.- Personas con lesiones fibróticas en radiografía de tórax y PPD + = o > 5 mm.

4.- Personas recientemente infectadas y PPD + > 10 mm

5.- Personas con condiciones médicas de alto riesgo y PPD+ > 10 mm.

Entre estos se incluyen pacientes con Diabetes Mellitus, tratamiento prolongado con glucocorticoides, tratamiento con inmunosupresores, enfermedades hematológicas y usuarios de drogas

REFERENCIAS

- 1.- Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed. Anthony S. Fauci, Editor, Philadelphia Pa, 1998, pp1004-14
- 2.- World Health Organization: Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. Geneva, WHO, 1993
- 3.- Raviglione MC, et al. Preventive Therapy for Tuberculosis in Clinical Tuberculosis. PPO Davies Editor, London, Chapman & Hall, 1994 pag 279-95
- 4.- Blom B R. Tuberculosis. Pathogenesis, Protection and Control. American Society of Microbiology. Washington DC, 1994
- 5.- US Public Health Service/ Infectious Disease Society of America: 1997 USPHS/IDSA guidelines for prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. USPH/IDSA prevention of Opportunistic Infections Working Group. MMWR 46(RR-12):1-46, 1997
- 6.- Miret Cuadros P. The tuberculin skin test in BCG vaccinated individuals. Arch Bronconeumol 118; 34(9): 412-14
- 7.- Miret Cuadros P. Tuberculin reactivity in BCG vaccinated subjects. Tuber Lung Dis 1996; 77(1): 452-8
- 8.- Zhou A T. Detection of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients with the 38 kilodalton antigen from M. Tuberculosis in a rapid membrane based assay. Clin Diagn Lab Immunol 1996; 3(3): 337-41
- 9.- Mitchison D A. The action of antituberculous drugs in short-course chemotherapy. Tubercle 1985; 66: 219
- 10.- American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention: Control of Tuberculosis in the United

- States. *An Rev Respir Dis* 1992; 146: 1623
- 11.- Iseman M D. Treatment of multidrug resistant tuberculosis. *N Eng J Med* 1993; 329: 784
 - 12.- Guerin N: Update on the BCG vaccine. Indications for use in Europe and in developing countries. *Med Trop (Mars)* 1996;56(2): 173-76
 - 13.- Hashimoto T. BCG vaccines for the prevention of tuberculosis in the world. *Kekkaku* 1997; 72(11): 629-37
 - 14.- Sterne J A. Does the efficacy of BCG decline with time since the vaccination?. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(3): 200-07
 - 15.- Valenzuela M T. Comparative study of the efficacy of two types of BCG vaccines administered in different doses. *Rev Med Chil* 1998; 126(9): 1126-31
 - 16.- Rani S H. Cell mediated immunity in children with scar-failure following BCG vaccination. *Indian Pediatric* 1998; 3(2): 123-27
 - 17.- Kemp E B. Immune responses estimated by percutaneous and intradermal BCG. *J Infect Dis* 1996; 174(1):113-19
 - 18.- MMWR. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mort Wkly Rep* 1996; 45 (RR-4): 1-18
 - 19.- Sedaghasian M R. BCG vaccination in preterm infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(8): 679-82
 - 20.- Kritsky A L. Transmission of Tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Care Med* 1996; 153(1): 331-5
 - 21.- Grange J M. Complications of BCG vaccination and immunotherapy and their management. *Comun Dis Public Health* 1998; 1 (2):84-88
 - 22.- Hashimoto T. BCG vaccines for the prevention of Tuberculosis in the world. *Kekkaku* 1997; 72(11): 629-37
 - 23.- Mori T. Lymphonode swelling due to BCG vaccination with multipuncture method. *Tuber Lung Dis* 1996; 77(3): 269-73
 - 24.- Hengster P. Surgical treatment of BCG lymphadenitis. *World J Surg* 1997;21(5):520-23
 - 25.- Vittori F. Tuberculosis Lupus after BCG vaccination. *Arch Pediatr* 1996; 3 (5):457-59
 - 26.- Dalton S J. Exacerbation of atopic dermatitis after BCG vaccination: *J R Soc Med* 1998; 91(3):113-14
 - 27.- Castro Rodriguez J A. Osteitis caused by BCG vaccination: An emergent problem in Chile. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1(5):417-21
 - 28.- Luftenegger W. Intravesical versus intradermal plus intradermal BCG: A prospective randomized study in patients with recurrent superficial bladder tumors. *J Urol* 1996; 155(2):483-87
 - 29.- Sholden N. Repeated BCG vaccination is more effective than a single dose in preventing diabetes in non-obese diabetic (NOD) mice. *Isr J Med Sci* 1997; 33(11): 711-15
 - 30.- Tascon R E. Vaccination against TB by DNA injection. *Nat Med* 1996; 2(8):882-92