

PERSPECTIVA NEUMOLÓGICA

Boletín trimestral de la Fundación Neumológica Colombiana

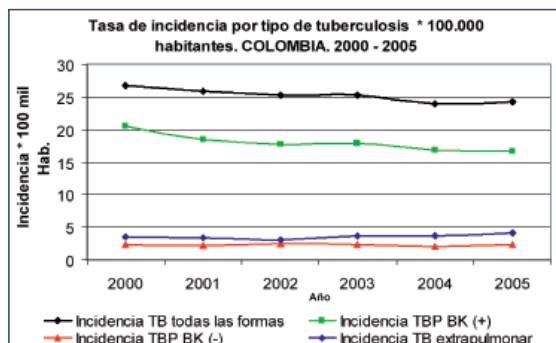
TUBERCULOSIS, UN PROBLEMA DE TODOS

Actualización del manejo en Colombia

Fabio Andrés Varón Vega
 Darío Maldonado Gómez
 Carlos A. Torres Duque

Al contrario del concepto frecuentemente difundido, aún en las instituciones que forman el recurso humano en salud, la tuberculosis (TB) no ha disminuido significativamente en Colombia y sigue siendo un problema grave de salud pública en el país y en el mundo. En algunas regiones del mundo, especialmente en África, se presenta una epidemia de grandes proporciones.

En nuestro país se informan entre 10 y 12 mil casos nuevos de TB al año. De éstos, el 84% corresponde a TB pulmonar y el 6.5% a pacientes menores de 15 años. Como se observa en la figura 1, la situación ha variado muy poco en los últimos años.



Fuente: Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis

El Programa de Tuberculosis de la Fundación Neumológica Colombiana y la Fundación Cardio Infantil - Instituto de Cardiología, creado en 1997, atiende un número progresivamente mayor de casos de TB pulmonar y extrapulmonar; de 84 pacientes atendidos en 2004 se pasó a 141 en 2007.

El diagnóstico de la TB es relativamente fácil si la enfermedad se tiene en mente y el tratamiento es muy efectivo si se inicia oportunamente y se cumple completamente. La persistencia de la tuberculosis como problema de salud pública obedece a múltiples factores, muchos de ellos no relacionados con la enfermedad en sí misma, que determinan una baja cobertura diagnóstica, un retardo del diagnóstico y una probabilidad alta de irregularidad o abandono del tratamiento. Factores como el acceso difícil a los servicios de salud, la indiferencia del paciente y sus allegados ante los síntomas respiratorios crónicos, la desinformación general y del mismo personal de salud y la falta de claridad de las responsabilidades de los entes controladores, intermediarios y prestadores de salud influyen negativamente en la situación.

Todos estos aspectos nos competen como responsables de la salud. Sin embargo, el personal de salud, los médicos en particular, tenemos la responsabilidad especial por el diagnóstico oportuno y por la adherencia del paciente al tratamiento. En este último aspecto, la educación y unas relaciones médico-paciente e institución-paciente cálidas, humanas, de confianza y que respondan a las necesidades del enfermo son la base para un buen resultado.

Presentamos el caso de una paciente de nuestro Programa para resaltar la necesidad de tener la TB siempre en mente para hacer un diagnóstico oportuno.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 36 años quien consultó a otra institución por cuadro de 3 semanas de evolución de malestar general, adinamia, pérdida de peso, diaforesis y fiebre. Por el hallazgo de un parcial de orina anormal se le diagnosticó una infección urinaria y se le indicó tratamiento antibiótico. Poco días después se presentó con deposiciones melánicas por lo cual, con sospecha de hemorragia de vías digestivas altas por gastritis, fue llevada a una endoscopia digestiva en la cual se encontró una lesión ulcerada en el estómago de bordes levantados cuya biopsia mostró, en la submucosa, células estromales de aspecto neoplásico. Por este hallazgo, se le realizó una TAC abdominal que mostró compromiso ganglionar retroperitoneal, engrosamiento distal del uréter izquierdo e hidronefrosis izquierda severa. Con diagnóstico de un tumor de células estromales del estómago metastásico al retroperitoneo fue remitida al servicio de Oncología de la Fundación Cardio Infantil - Instituto de Cardiología.

No refirió antecedentes de importancia excepto una enfermedad ácido-péptica poco sintomática manejada ocasionalmente con omeprazol. Tampoco refirió historia de tabaquismo ni contacto con tuberculosis.

Al examen físico de ingreso se encontró una paciente en regular estado general, pálida, consciente, sin dificultad respiratoria, con TA: 110/70, FC: 87, FR: 18, Peso: 49 kg y talla: 165 cm. Los ruidos cardíacos estaban rítmicos y la auscultación pulmonar era normal. El abdomen se encontró distendido sin que se pudieran definir masas o ascitis. El examen neurológico y de órganos de los sentidos fue normal.

Se enfocó como una mujer joven con una posible neoplasia de estómago y compromiso retroperitoneal. Se realizó cuadro hemático que mostró leucocitos de 7390, hemoglobina de 11.4 gm/dL, plaquetas de 240.000, glicemia de 116 mg/dL, creatinina de 1.1 mg/dL, electrolitos normales y parcial de orina con

COORDINACIÓN EDITORIAL
 Darío Maldonado Gómez
 Carlos Arturo Torres Duque
 Fabio Andrés Varón Vega

FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA
 COLOMBIANA

Neumología - Medicina Interna

Darío Maldonado G.
 Carlos A. Torres D.
 Alejandro Casas H.
 Mauricio González G.
 Abraham Ali M.
 Fabio A. Varón V.
 Nelson Páez E.
 María A. Bazurto Z.
 Yolima Álzate D.
 Mauricio Durán S.
 Claudio Villaquiran T.

Neumología Pediátrica

Oscar Barón P.
 Mauricio Salazar C.
 Elida Dueñas M.

Radiología

Humberto Varón A.

Cirugía de tórax

Luis J. Téllez
 Camilo Osorio B.
 Juan C. Garzón

leucocituria sin bacterias. La TAC de abdomen simple mostró hidronefrosis izquierda con engrosamiento de la pared del tercio distal del uréter izquierdo y de la unión ureterovesical con dilatación proximal del uréter.

Se realizó una nueva endoscopia digestiva con toma de biopsias para establecer una clasificación más precisa de la lesión tumoral. Se confirmó una lesión ulcerada, umbilicada, de bordes hipertróficos de aspecto neoplásico que sugería un tumor de células estromales. La biopsia confirmó la ulceración, con cambios inflamatorios inespecíficos, pero sin hallazgos de lesión tumoral lo cual coincidió con la revisión de los bloques de parafina de la biopsia realizada fuera de la institución en la cual no se encontró tumor.

Pocos días después de su ingreso la paciente comenzó a presentar fiebre, disnea e hipoxemia progresivas. La radiografía y la TAC de tórax mostraron un infiltrado micronodular intersticial que, dado el enfoque de una lesión neoplásica en el estómago con compromiso retroperitoneal, se interpretó como una posible diseminación linfagítica de la neoplasia y se interconsultó al servicio de neumología. En la evaluación inicial por este servicio, teniendo en cuenta el aspecto radiográfico característico (figura 2), se planteó como diagnóstico diferencial una tuberculosis miliar. El compromiso ureteral izquierdo, con engrosamiento distal de su pared, áreas de estrechez y dilatación proximal, hidronefrosis y compromiso retroperitoneal de aspecto ganglionar podía atribuirse a tuberculosis urinaria avanzada con diseminación hematogena actual. Se siguió considerando que la lesión gástrica podía ser neoplásica.

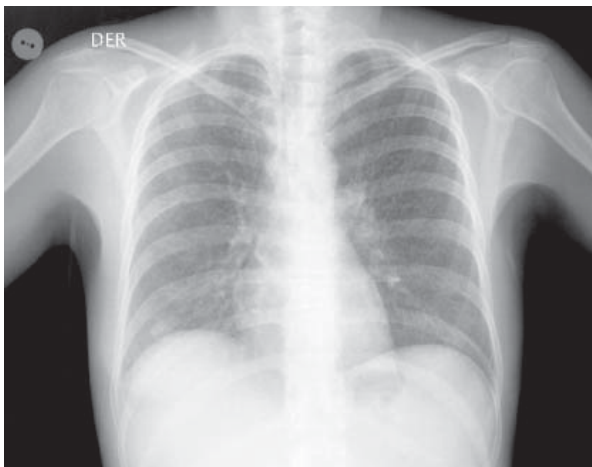


Figura 2. Infiltrado micronodular sugierente de TB

Se inició tratamiento antituberculoso y dado que la paciente no estaba en condiciones para realizársele una broncoscopia con biopsia transbronquial se indicó un mielograma con biopsia de médula ósea que mostró granulomas con necrosis de caseificación que se complementó con biopsias de las lesiones retroperitoneales, dirigidas por TAC, que mostraron lesiones similares cuya coloración de Ziehl-Nielsen (ZN) para bacilos ácido-alcohol resistentes fue positiva. Con estos hallazgos, se decidió realizar coloración de ZN a las biopsias gástricas la cual mostró abundantes bacilos.

La paciente mejoró con el tratamiento antituberculoso instaurado, desapareció la fiebre y mejoró rápida y progresivamente la disnea y la hipoxemia. Dos semanas después se repitió la UROTAC que mostró la lesión urinaria sin cambio, con hidronefrosis persistente por lo cual se colocó un catéter de nefrostomía izquierda y se le adicionó tratamiento con esteroides orales en dosis decrecientes con el propósito de reducir las lesiones cicatriciales ureterales. La paciente terminó el tratamiento con mejoría de todas sus lesiones excepto la estrechez ureteral distal

con hidronefrosis por lo cual se le realizó un reimplante ureteral con muy buen resultado. El estudio epidemiológico no permitió identificar un caso fuente ni casos secundarios.

DISCUSIÓN

La clave del diagnóstico de la TB en esta paciente fue la imagen radiográfica característica de la diseminación hematogena de la enfermedad o TB miliar que consiste en múltiples nódulos de cerca de 1 mm de diámetro (micronódulos), de contornos bien definidos, difusos, localización intersticial y predominio basal. Sin embargo, un cuadro clínico subagudo de fiebre, diaforesis y pérdida de peso en presencia de un parcial de orina anormal, estrechez ureteral distal, hidronefrosis y compromiso ganglionar retroperitoneal es fuertemente sugierente de una TB del sistema urinario. El elemento que distrajo la atención en la paciente fue la lesión gástrica, muy sugierente de malignidad, y una biopsia inicial que pareció apoyar el diagnóstico de neoplasia. Aún en el momento de la confirmación de la TB en la biopsia de médula ósea y retroperitoneo, dudamos de la TB gástrica que se confirmó por una baciloscopia positiva.

La TB tuberculosis abdominal es infrecuente pero no rara y representa menos del 10% de los casos de TB extrapulmonar. Los órganos más frecuentemente afectados son el peritoneo, el aparato genitourinario, el hígado (generalmente durante la diseminación hematogena), los ganglios retroperitoneales y el tracto gastrointestinal. Entre los casos de TB gastrointestinal, la gran mayoría corresponden a TB del ileon distal, el ciego y el duodeno. La TB gástrica representa menos del 1% de los casos de TB gastrointestinal, ya de por sí poco frecuente, lo que hace de esta paciente un caso excepcional.

Aprovechando este caso, presentamos algunas anotaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la TB divulgando algunos aspectos pertinentes de la resolución reciente del Ministerio de la Protección Social que actualiza la normatividad sobre el tratamiento de la tuberculosis en el país.

Diagnóstico de la TB. Una historia clínica detallada sigue siendo la base para sospechar la tuberculosis. Cualquier cuadro subagudo o crónico de fiebre y pérdida de peso, con o sin síntomas de localización en un sistema u órgano, puede ser tuberculosis. En el caso descrito debió considerarse tempranamente. La confirmación del diagnóstico se hace por estudios bacteriológicos encaminados a comprobar la presencia del *M. tuberculosis* o, eventualmente, por el hallazgo histológico de las lesiones características (granulomas con necrosis de caseificación). Los estudios básicos, que no han sido reemplazados por las técnicas de biología molecular, son la coloración directa o baciloscopia y el cultivo para micobacterias.

La muestra en la cual se hace el estudio bacteriológico, su interpretación y los estudios complementarios dependen de la localización de la presunta tuberculosis. En el caso de la TB pulmonar, la forma de TB más frecuente, los exámenes iniciales son la baciloscopia seriada del esputo y la radiografía de tórax que deben realizarse simultáneamente. Aunque la sensibilidad de la baciloscopia no es alta (40 a 60%) su especificidad en nuestro medio se acerca al 100% (excepcionalmente algunas micobacterias y las nocardias pueden dar falsos positivos), por lo cual un examen positivo se puede considerar confirmatorio de TB y suficiente para iniciar el tratamiento. Es necesaria la realización de la **baciloscopia seriada** que consiste en el estudio de tres muestras de esputo tomadas en momentos diferentes. Aunque lo ideal es tomar muestras del esputo recogidas temprano en la mañana en tres días consecutivos, cuando haya dificultades de acceso para el paciente o se considere que el paciente no va a regresar se pueden tomar las tres muestras el mismo día. La justificación de la baciloscopia seriada es que de aquellos tuberculosos que se diagnostican por baciloscopia positiva, 80% resultan positivos en la primera muestra, 15% más en la

segunda y cerca del 5% adicional en la tercera, es decir que una sola muestra deja escapar casi el 20% de los enfermos que serían positivos a la baciloscopia.

El cultivo para micobacterias del esputo tiene una sensibilidad cercana al 90% en el caso de la TB pulmonar. Es tema de discusión actual, la justificación, en nuestro país, de realizar cultivo al paciente con baciloscopia positiva, compromiso pulmonar exclusivo, diagnóstico de primera vez y ausencia de factores de riesgo para resistencia (inmunosupresión, drogadicción).

El cultivo para *M. tuberculosis* está indicado en las siguientes situaciones:

1. En el sintomático respiratorio con baciloscopia seriada negativa y persistencia de la sospecha de tuberculosis.
2. En muestras con alta probabilidad de ser paucibacilares o de estar contaminadas con micobacterias saprófitas (caso en el cual la baciloscopia dará falsos positivos) o que haya sido obtenida mediante procedimientos invasivos, debe ser cultivada. Ejemplos corrientes son: líquidos pleural, pericárdico, peritoneal y cefalorraquídeo, orina, sangre menstrual, lavados bronquiales o broncoalveolares y jugo gástrico.
3. En muestras provenientes de los niños
4. Cuando se tomen biopsias con sospecha de tuberculosis un fragmento de tejido debe ser enviado para cultivo.

Los tractos genitourinario y gastrointestinal están frecuentemente colonizados por micobacterias saprofitas (no patógenas) por lo cual la baciloscopia de la orina y de materia fecal puede ser positiva en ausencia de enfermedad (falso positivo). El diagnóstico de TB de estas regiones anatómicas debe sustentarse en un cultivo positivo para *M. tuberculosis*. Se recomienda recoger la orina de 12 o 24 horas, centrifugarla y cultivar el sedimento para aumentar el rendimiento diagnóstico.

La prueba de la tuberculina o PPD (de la sigla en inglés de derivado proteínico purificado) se considera positiva cuando es igual o mayor a 10 mm de induración. Una prueba positiva se considera diagnóstica de infección por *M. tuberculosis* pero no es diagnóstica de enfermedad tuberculosa. Sin embargo, en un paciente de diagnóstico difícil, con un cuadro clínico compatible, una tuberculina positiva puede apoyar el diagnóstico de TB y ser elemento para definir el inicio de un tratamiento, especialmente en los niños.

Manejo de la TB. El tratamiento farmacológico de la TB es altamente efectivo si se prescribe correctamente y el paciente lo cumple de manera completa. La **educación** y el **apoyo psicosocial**, fundamentados en unas relaciones médico-paciente y personal de salud-paciente afectuosas y de confianza, son cruciales para evitar el incumplimiento y el abandono de la terapia. Normalmente, médico y enfermera (o promotora) logran este objetivo pero no es excepcional que se requiera la participación de otros profesionales de la salud (psicólogos y trabajadores sociales) y actividades encaminadas a modificar actitudes negativas por parte del enfermo y su familia.

Terapia farmacológica. Las bases del tratamiento farmacológico de la TB se conocen hace muchos años y siguen siendo válidas. En las lesiones tuberculosas activas hay diferentes poblaciones bacilares que se clasifican de acuerdo con su tamaño y localización intra o extracelular (figura 3). Las *poblaciones extracelulares* tienen, en general, gran tamaño y replicación rápida y pueden contener o generar mutantes resistentes por lo cual se requiere el uso de dos o más medicamentos con lo cual se elimina prácticamente la posibilidad de resistencia. Contra esta población son activas la isoniazida (H), la rifampicina (R), la estreptomina (S) y el etambutol (E). Las *poblaciones intracelulares* (dentro de los macrófagos) se desarrollan en un pH más ácido con una replicación más lenta por lo cual los medicamentos que actúan por inhibición metabólica tienen menos eficacia. Por otra parte la H y la R tienen al menos un 50% de reducción de su acción en pH

ácido, a diferencia de la pirazinamida (Z) que aumenta su acción en medio ácido. Estas poblaciones son las responsables de las recaídas. Hay una *población extracelular de replicación esporádica* que se desarrolla dentro del material caseoso a pH neutro sobre la cual actúa principalmente la R. En resumen, se requieren un mínimo de tres medicamentos, idealmente H, R y Z. El cuarto medicamento, E o S, se justifica teniendo en cuenta la posibilidad de un aumento progresivo en la incidencia de resistencia inicial (resistencia en personas vírgenes de tratamiento). Al final del segundo mes se espera que hayan desaparecido las poblaciones de replicación rápida. Las poblaciones remanentes por su lenta replicación y escasa actividad metabólica pueden tratarse con dos dosis en la semana. Sin embargo, si el paciente deja de recibir (falla) una de las dos dosis corre mayor riesgo de resistencia y recaídas tempranas por lo cual se ha sugerido que la segunda fase se haga con tres dosis semanales. La duración mínima del tratamiento es de 6 meses. La monoterapia o la terapia con dos medicamentos están proscritas.

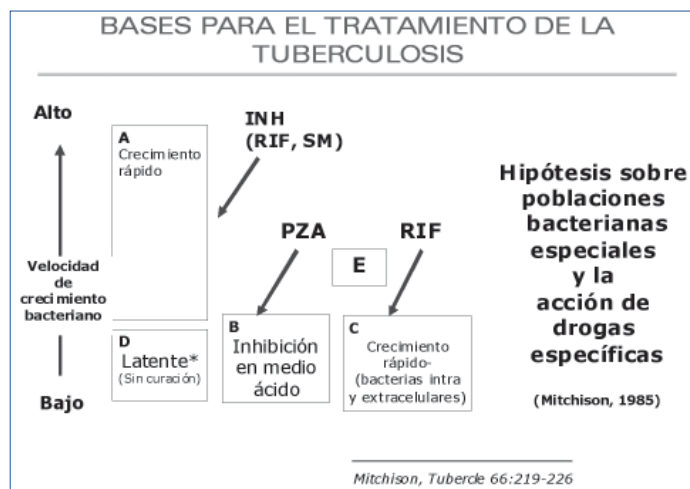


Figura 3.

*TBC latente: Población de bacterias que no participan de la infección activa y pueden generar reactivación de la enfermedad.

Algunas experiencias han mostrado que la reducción del número de tabletas que el paciente tenga que tomar mejora la adherencia al tratamiento por lo cual se ha trabajado en obtener presentaciones que contengan dos, tres y hasta los cuatro medicamentos básicos en un solo comprimido. Aunque estos trabajos enfrentaron el problema de la estabilidad de las combinaciones y la biodisponibilidad de los medicamentos, finalmente se han logrado presentaciones más fáciles de utilizar.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

- El tratamiento debe ser *estrechamente supervisado* asegurándose que el paciente toma los medicamentos en forma correcta y recibe todas las dosis.
- Utilice siempre los esquemas indicados en las normativas que incluyen 4 medicamentos por lo al menos. Se debe justificar cualquier variación que se aparte de las normativas.
- Cuando un esquema de tratamiento ha fracasado nunca debe agregar un solo medicamento; debe agregar dos por lo menos. El paciente que fracasa con un esquema de tratamiento bien llevado debe ser remitido y manejado por personal entrenado en el manejo de estas situaciones.
- Monitoree la respuesta clínica y bacteriológica al tratamiento

Normas nacionales. Nuevos esquemas. Con base en las premisas anteriores se revisó la Guía de Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar del Ministerio de la Protección Social. A finales de 2007, se definieron las siguientes categorías de pacientes y esquemas de tratamiento.

Categorías de pacientes:

- Categoría I: Pacientes con diagnóstico nuevo de TB con baciloscopia positiva.
- Categoría II: Pacientes que presentan recaídas o que regresan a la consulta después de haber abandonado el tratamiento (suspensión del tratamiento por un mes o más).
- Categoría III: Pacientes con baciloscopia negativa en quienes por los hallazgos clínicos o radiológicos se decide iniciar manejo farmacológico. En esta categoría también se incluyen los pacientes con TB extrapulmonar.
- Categoría IV: Pacientes con fracaso del tratamiento o con sospecha o confirmación de tuberculosis multirresistente (TB-MDR)

Esquemas de tratamiento:

Las tablas 1, 2 y 3 presentan los esquemas propuestos. Es importante hacer las siguientes aclaraciones a la nomenclatura de las tablas:

Presentaciones combinadas y de medicamento único: Se dispondrá de tabletas que contienen una combinación de los medicamentos: 150 mg de R, 75 mg de H, 400 mg de Z y 275 mg de E. Las tabletas para pediatría no tendrán E y contendrán los demás medicamentos en la misma concentración. Se continuará disponiendo de tabletas combinadas de 150 mg de H y 300 mg de R, de tabletas de 100 mg de H y de jarabe de rifampicina 20 mg/mL.

Primera fase: La descripción de 2 meses puede confundir. Se trata concretamente de 8 semanas con dosis diarias de lunes a sábado (6 dosis por semana) lo que equivale a 48 dosis. Por razones operativas, especialmente de suministro y supervisión, se excluye el domingo.

Segunda fase (categorías I y III): La descripción de 4 meses puede confundir. Se trata concretamente de 16 semanas con dosis tres veces por semana lo que equivale a 48 dosis. La dosis pueden ser lunes, miércoles y viernes o martes, jueves y sábado.

Ajuste por peso. El número de tabletas se ha ajustado de acuerdo con las dosis por kilo de peso aceptadas desde hace varios años como promedio: 5 mg/kg de H, 10 mg/kg de R, 25 mg/kg de Z y 15 a 20 mg/kg de E.

LECTURAS RECOMENDADAS

- American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-662.
- Fitzgerald D, Haas D. Mycobacterium tuberculosis. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Sixth edition. 2005;p. 2853-2886.

Tabla 1. Categorías I y III*

Peso en Kg	Primera Fase 2 meses/48 dosis diarias N. de tabletas combinada RHZE 150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg	Segunda Fase-4 meses/48 dosis tres veces por semana	
		Isoniazida (H) 100 mg	Asociación H+R 150-300 mg
30-37 Kg	2		2
38-54 Kg	3	2	2
55-70 Kg	4	3	2
71 o más	5	5	2

Tabla 2. Categoría I - Pediatría*

Peso en Kg	Primera Fase 2 meses/48 dosis diarias N. de tabletas combinada RHZ 150 mg + 75 mg + 400 mg	Segunda Fase 4 meses/48 dosis tres veces por semana	
		Isoniazida (H)	Rifampicina Jarabe al 2%
<10 Kg	2	10 mg/kg/día	0.5 cc/kg/día
11-19 Kg	3	10 mg/kg/día	0.5 cc/kg/día
20-29 Kg	4	10 mg/kg/día	0.5 cc/kg/día

Tabla 3. Categoría II*

Peso en Kg	Primera Fase dosis diarias N. de tabletas combinada			Segunda Fase 6 meses/78 dosis tres veces por semana	
	RHZE	S (amp x 1 gm)	Etionamida Tab x 250 mg	(H) 100 mg	H+R 150-300 mg
Dosis	(72)	(48)	(72)		
30-37 Kg	2	1/2	1 1/2		2
38-54 Kg	3	1/2	2	3	2
55-70 Kg	4	1	2 1/2	3	2
71 o más	5	1	3	5	2

* Explicaciones en el texto

Los pacientes en categoría IV deben ser remitidos a centros de referencia.

Los nuevos esquemas buscan mejorar la adherencia a los programas de TB, facilitando la ingesta de los medicamentos y manteniendo la filosofía de la terapia directamente observada y estrictamente supervisada.

Ministerio de la Protección Social. Guía de Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. 2008. Revisión por publicar.

Torres CA, Awad CE, Varón FA. Tuberculosis y micobacterias no tuberculosas. En: Torres CA, Awad CE, Chaparro C, Maldonado D, editores. Neumología. Sexta edición. CIB: Medellín. 2007; p.187-222.

Diseño y diagramación



DISTRIBUNA
Editorial
Colombia www.libreriamedica.com

Distribuna Editorial Médica
Autopista Norte N° 123-93 Local 1 Bogotá, Colombia
Tels: (57) (1) 620 2294 - 215 8335 Fax: 213 2379
Celular: 300 563 6285 - 310 873 9208
E-mail: gerencia@libreriamedica.com - servicioalcliente@libreriamedica.com

FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA
COLOMBIANA

Fundación Cardioinfantil -
Infantil de Cardiología

Calle 163 A N° 28-60
Tels: 678 6480 / 78 / 79
672 9115
Fax: 678 6476
Bogotá, D. C.