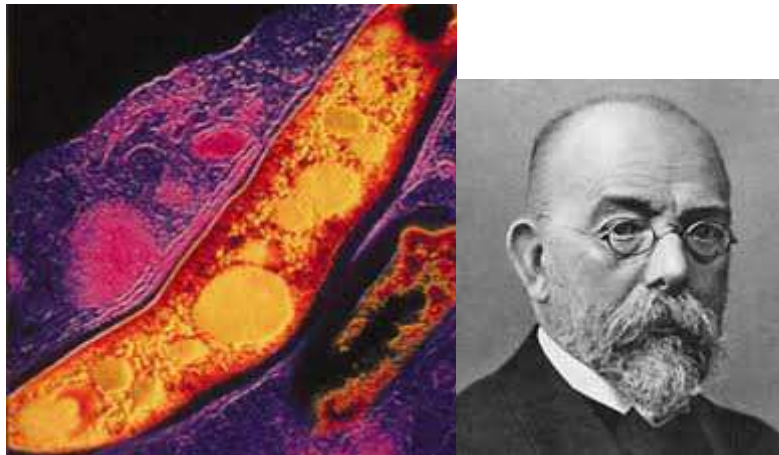




ACTUALIZACIÓN EN TUBERCULOSIS

[ACTUALIZADO 30-03-2012]



Mycobacterium Tuberculosis

Dr. Robert Koch

1. ¿QUÉ ES LA TUBERCULOSIS?

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad producida por el *Mycobacterium tuberculosis* (MT), denominado también “bacilo de Koch”, por el investigador que lo descubrió en 1882. Se la llamaba también “tisis”, pero esta denominación ha caído en desuso.

Ha sido la enfermedad documentada que mayor número de muertes ha causado a lo largo de la historia de la humanidad y sigue siendo un problema de salud pública de primer orden, a pesar de los avances en su control y de ser una enfermedad que tiene cura con antibióticos.

Además, la tuberculosis se puede prevenir. La vacuna, denominada BCG (*Bacilo de Calmette Gérin*), data de 1920 y aunque en España su uso en recién nacidos se abandonó en 1980, es de mucha utilidad en países donde esta enfermedad tiene alta incidencia.



La tuberculosis mantiene actualmente tanta vigencia debido a que ha experimentado espectaculares repuntes, principalmente como consecuencia de la aparición de enfermedades como el SIDA y a los flujos migratorios procedentes de países donde no está controlada. Otro dato importante es que hace años el enfermo tuberculoso permanecía ingresado en sanatorios en las afueras de las ciudades, donde se vigilaba el seguimiento del tratamiento y sólo se les daba el alta cuando estaban curados. Hoy los sanatorios para tuberculosos han desaparecido y estos enfermos, cumplan o no cumplan el tratamiento, pueden seguir haciendo social normal contribuyendo así a la propagación de la enfermedad.

La transmisión es principalmente por vía respiratoria. La tos y los estornudos aumentan el contagio. El contacto íntimo prolongado y todas aquellos factores que facilitan la transmisión, como el hacinamiento, la desnutrición, la falta de aireación e higiene, hacen que su prevalencia esté asociada fuertemente a deficiencias sociosanitarias y a la pobreza.



Después de que una persona se infecte, puede desarrollarse inmediatamente la enfermedad, aparecer años más tarde, o no hacerlo nunca. La mayoría de los infectados no desarrollan la enfermedad (infección tuberculosa latente) y no tienen síntomas. Los que sí desarrollan la tuberculosis (5 – 10%) son niños pequeños, adolescentes y personas con sistemas inmunitarios deficientes.

Es una enfermedad predominantemente pulmonar, pero también puede afectar a los huesos y articulaciones (enfermedad de Pott), sistema nervioso central (meningitis), sistema génito-urinario, aparato digestivo, sistema linfático, circulatorio e incluso a la piel.

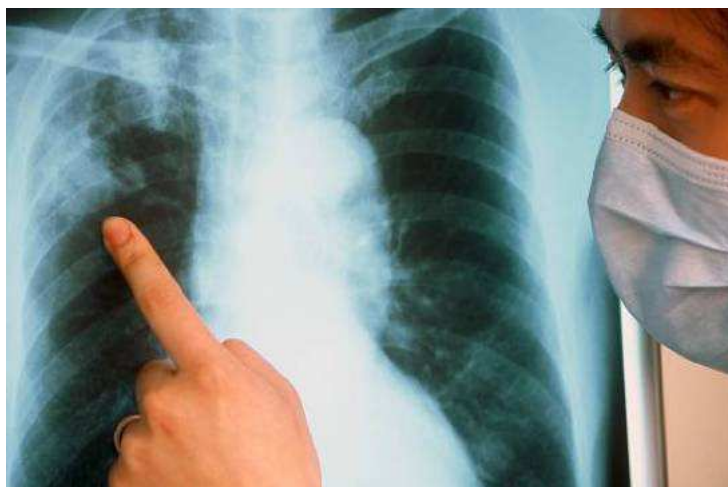
Los síntomas más frecuentes son: tos con flema, esputos a veces con sangre, dolor torácico, fiebre, escalofríos, cansancio, pérdida de peso..

El tratamiento puede seguir varias pautas, pero los antibióticos de elección son: isoniacida, rifampicina, PAS, etambutol y estreptomycinina.

2.- DIAGNÓSTICO

2.1. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Es esencial en el diagnóstico. Se observan lesiones de diversa índole, las más típicas forman cavidades.



2.2. PRUEBA DE LA TUBERCULINA: MANTOUX.

La prueba de la tuberculina (PT) tiene una antigüedad próxima a los cien años. Nos permite saber si una persona ha estado en contacto con la bacteria, pero no sirve para saber si está desarrollando la infección. Si ha existido el contacto, la prueba será positiva entre las 2 - 10 semanas siguientes.

La PT nos permite evidenciar, a partir de la inyección intradérmica de un derivado proteico del *Mycobacterium tuberculosis*, la existencia de un estado previo de sensibilización del paciente a la citada bacteria. El individuo infectado reacciona con una respuesta de hipersensibilidad retardada, mediada por células T y activación de macrófagos, que se pone de manifiesto por un halo eritematoso con induración a las 72 horas.

Inicialmente la tuberculina se obtenía a partir de un cultivo hervido de bacilos. En 1951 las OMS la estandarizó y en la actualidad se emplea un “derivado proteico purificado” o PPD obtenido tras filtrado de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* esterilizado y concentrado. La tuberculina usada en Europa es la PPD RT-23.

El método más habitual para efectuar la prueba de la tuberculina es la técnica de Mantoux : Consiste en la inyección intradérmica con aguja del calibre 27 en la cara anterior del antebrazo de 2 unidades (0.1 mL) de tuberculina PPD RT-23 en una zona libre de lesiones cutáneas. Debe dejar una pápula de 6 – 10 mm de diámetro para que la técnica sea correcta.

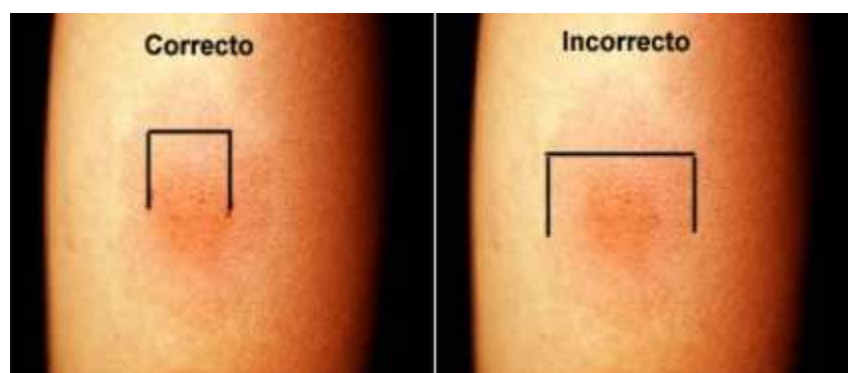


A las 72 horas se realizará la lectura de la prueba midiendo el diámetro transversal de la induración (no del eritema) según el eje longitudinal del antebrazo. El resultado se expresa en milímetros.

En caso de no existir induración y apreciarse sólo eritema, el resultado es negativo.

La aparición de vesiculación o necrosis en la zona de la inoculación se consideran indicativas de infección tuberculosa, independientemente del tamaño de la induración o del antecedente de vacunación.

La presencia de un hematoma o infección por praxis inadecuada pueden alterar la interpretación de la prueba y debería ser repetida



La lectura sólo debe abarcar la zona con induración

En cuanto a la interpretación, se considera un resultado positivo en los siguientes casos:

- En personas no vacunadas: induración igual o superior a 5 mm.
- En personas vacunadas: induración igual o superior a 15 mm.

Existen salvedades a estas normas ya que la interpretación del resultado debe estar sujeta al tipo de poblaciones estudiadas. Un claro ejemplo son los pacientes VIH positivos, en los que una induración inferior a 5 mm no puede considerarse negativa al tener su sistema inmunitario comprometido.

También deben interpretarse con prudencia los resultados de pacientes con tratamiento a base de corticoides, de personas vacunadas con virus vivos, individuos con alteraciones metabólicas (insuficiencia renal)...

Pueden darse falsos negativos en casos de recién nacidos y hasta los 6 meses de edad, al no existir una respuesta adecuada a la tuberculina por inmadurez del sistema inmunológico.

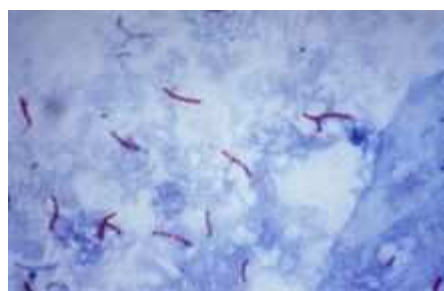
Es importante considerar también el “efecto Booster” según el cual en pacientes a partir de una cierta edad, que se infectaron en su juventud o fueron vacunados en la infancia, la capacidad de reacción ha disminuido con el tiempo y la prueba de Mantoux da resultado negativo. Debe repetirse a los 7 – 10 días y este segundo resultado es el definitivo.

La “conversión tuberculínica” existe cuando una PT negativa pasa a positiva. Representa la adquisición de la infección tuberculosa. Deben cumplirse dos condiciones: haber descartado un “efecto Booster” y que la induración pase de ser menor de 5 mm a mayor o igual de 5 mm, con una diferencia de al menos 5 mm, en menos de dos años.

2.3. TINCIONES Y CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS

- **Visión al microscopio de bacilos de Koch**

La baciloscopia es un método rápido y económico. Al ser bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), deben teñirse con la tinción de Ziehl-Neelsen, adoptando una coloración rojiza.



Mycobacterium tuberculosis (Ziehl)

Otros métodos de observación al microscopio, sin necesidad de tinción previa, se basan en la producción de fluorescencia por estas bacterias.

- **Cultivo en medios de Löwestein Jensen.** Se efectúa cuando interesa identificar la cepa y para el estudio de la sensibilidad a los distintos

tratamientos. Su mayor inconveniente es el tiempo requerido para dar un resultado definitivo.



Colonias de *Mycobacterium tuberculosis* en medio Löwestein Jensen



Figura 6. Crecimiento de colonias de *Mycobacterium tuberculosis* en medio Löwestein-Jensen.

- Cultivos en medios líquidos automatizados.

Su uso está muy extendido debido a las ventajas, especialmente de tiempo, en la detección de cultivos positivos de MT. Los frascos de cultivo sembrados se mantienen en incubadoras especiales que realizan una monitorización continua de su interior para ver si hay crecimiento bacteriano. Un resultado positivo se obtiene de 5 a 10 días antes que en el medio clásico de Löwestein.

2.4. TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR: PCR

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite detectar mediante el uso de sondas de ácidos nucleicos la presencia de material genético de MT, incluso antes de que el huésped haya empezado la respuesta inmune.

La PCR detecta cantidades muy pequeñas de la bacterias, sin necesidad de realizar un cultivo previo. La detección del germen puede efectuarse directamente sobre las muestras (esputos, lavados bronquiales, LCR, orinas..). Tanto la especificidad como la sensibilidad encontradas son muy elevadas y junto al corto tiempo requerido para obtener el resultado, hacen de la PCR un arma muy útil de diagnóstico.



Últimamente se han realizado estudios en pacientes afectados de tuberculosis pulmonar para determinar si esta técnica es también útil cuando la muestra es sangre. La creencia de que la bacteria queda confinada en la pleura hacía presagiar que no fuera una prueba adecuada, pero se han obtenido resultados que demuestran un 100% de especificidad con una sensibilidad variable, con lo que es una puerta abierta al futuro estudio de la tuberculosis.

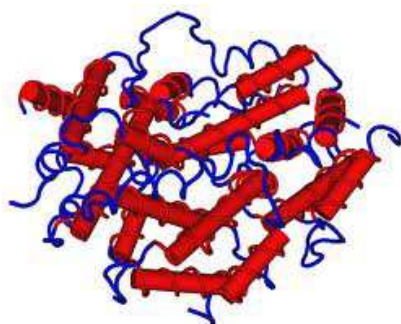
2.5. ENSAYOS INMUNOLÓGICOS: DETERMINACIÓN SÉRICA DE ANTICUERPOS ANTI MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS.

La determinación de anticuerpos anti IgG y/o IgM en suero suele realizarse por la técnica de ELISA, pero los estudios efectuados a partir de estas determinaciones no ofrecen información de suficiente interés para el diagnóstico de la tuberculosis.

2.6. NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS: IGRAs

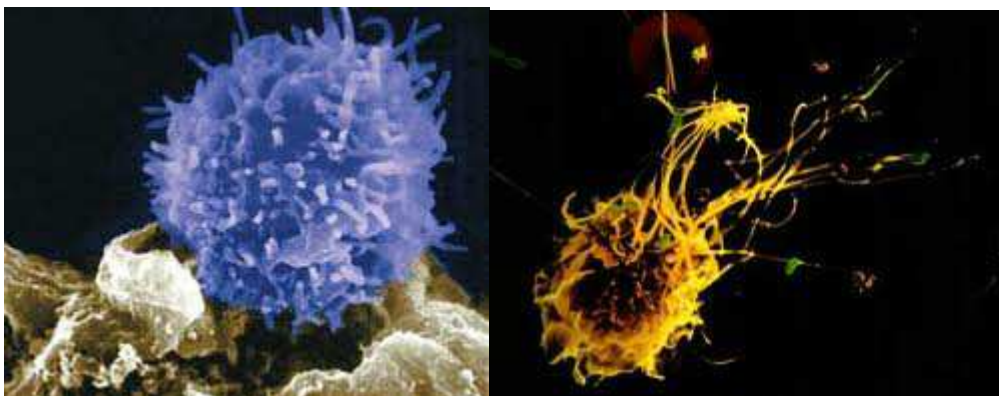
Se basan en la cuantificación “in vitro” de la respuesta inmune celular a la presencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Se denominan genéricamente IGRAs (interferon – g release assays).

Las técnicas IGRAs detectan la presencia de interferón-gamma (IFN-g), una citoquina que es liberada siempre que hay infección por MT, participando en la respuesta inmune protectora frente a este microorganismo.



Interferon gamma

Los linfocitos T y las células NK (“natural killer”) producen IFN-g en respuesta a la presencia de antígenos microbianos. Esta citoquina activa los macrófagos con la consiguiente liberación de IL-1 y TNF-a que actúan limitando el crecimiento y multiplicación de las micobacterias.



Célula NK

Macrófago

Uno de los reactivos IGRAs que se han comercializado últimamente es la prueba “QuantiFERON–TB Gold IT”, fabricado por *Cellestis* (3^a

generación). Los antígenos que utiliza esta prueba son una mezcla de péptidos que simulan ser proteínas de micobacterias: ESAT-6, CFP-10 y TB77. Se ha demostrado que estimulan la producción de IFN-g en los individuos infectados por *Mycobacterium tuberculosis*, y no lo hacen en personas no infectadas o vacunadas.



La prueba se realiza a partir de 1 mL de sangre total recogida con heparina, que debe ponerse a incubar con los antígenos peptídicos antes de las doce horas que siguen a la extracción. La incubación tiene una duración entre 16–24 horas y se efectúa a 37°C. Después se determina la concentración de IFN-g mediante un ELISA y los resultados se calculan usando el propio software aportado por el fabricante.

Las determinaciones basadas en IGRAs presentan de momento una serie de limitaciones y ventajas:

- Limitaciones:
 - Falta de estandarización y diversidad de resultados según la casa comercial fabricante de reactivos. Además existen varias técnicas IGRAs.
 - En los diferentes estudios se comparan los resultados con la prueba de la tuberculina, ya de por sí una técnica con claras limitaciones.
 - Elevado coste.
 - Es posible que los IGRAs sean muy sensibles en la infección reciente pero, a medida que ésta se va controlando y el papel de las células T activadas ya no es tan importante, la respuesta se va negativizando. Hay que considerar que este aspecto puede también ser una ventaja si se usa para seguir el progreso de la TBC.

- Ventajas:
 - Evita la subjetividad en la interpretación y la inexactitud en la lectura de la prueba del Manoux.



Lectura de Mantoux

- Se obtiene los resultados en 24 horas y la prueba puede repetirse cuantas veces sean necesarias.
- La especificidad de las técnicas IGRAs es superior a la de la tuberculina ya que disminuye la tasa de falsos positivos producidos por la vacunación por BCG.
- En cuanto a sensibilidad en comparación con la PT existen estudios con resultados diversos, pero sí se ha comprobado que es superior en pacientes inmunodeprimidos.

3. FUTURO DE LA PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS.

En cuanto a la prevención, la única vacuna disponible actualmente sigue siendo la “antigua” BCG.

Numerosos investigadores trabajan en la obtención de una vacuna más eficaz. Entre ellos un grupo español de la Universidad de Zaragoza a las órdenes del Dr. Carlos Martín, cuya vacuna está siendo probada con éxito y podría comercializarse en 2015.

Otro equipo de investigadores dirigidos por el Dr. Pere Joan Cardona del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona han creado una nueva vacuna a la que han denominado “RUTI” . Atiende a un nuevo

concepto: no sólo tatar de evitar la infección, sino estimular al sistema inmunitario para contener la enfermedad en personas infectadas en las que el desarrollo de la infección ha quedado latente.

En cuanto al diagnóstico, las técnicas IGRAs actualmente no pueden utilizarse por sí solas para una diagnóstico de tuberculosis. Sin embargo es posible, que dentro de pocos años y al menos en los países desarrollados, puedan ser un sustituto de la centenaria tuberculina.